

Rx Prescription drug

ATORVASTATIN TABLETS

TROYTOR 20

3 Blis. x 10 Tablets




FILM COATED TABLET

COMPOSITION:
Each film coated tablet contains:
Atorvastatin Calcium eq. to
Atorvastatin 20mg

**INDICATION, CONTRAINDICATION,
DOSAGE & ADMINISTRATION AND OTHER INFORMATION:**
Refer to the package insert for details.

STORAGE: store below 30° C, protect from moisture
SPECIFICATION: In-house
**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
CAREFULLY READ THE INSTRUCTIONS BEFORE USE**

Mfg. Lic. No./GPSX số: G/617 Reg. No.
Importer/DNNK

BỘ Y TẾ
 CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
 ĐÃ PHÊ DUYỆT
 Lần đầu: 20/.../.../2019

Area for:
B. No.
M.D. mm-yy
E.D. mm-yy

Rx Thuốc bán theo đơn

ATORVASTATIN TABLETS

TROYTOR 20

Hộp 3 vỉ x 10 viên



VIÊN NÉN BAO PHIM

THÀNH PHẦN:
Mỗi viên nén bao phim chứa:
Atorvastatin Cacbi tương đương
Atorvastatin 20mg

**CHỈ ĐỊNH, CHỐNG CHỈ ĐỊNH, LIỀU DÙNG & CÁCH DÙNG
VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:**
Tham khảo tờ hướng dẫn sử dụng để biết chi tiết.

BẢO QUẢN: bảo quản dưới 30° C, tránh ẩm
TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất
**ĐỂ XA TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

Số lô SX, NSX, HD, Số đăng ký: xem "B. No.", "M.D"
"E. D." Reg. No" trên bao bì.
Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn

Manufactured by/ Sản xuất bởi:
Troika Pharmaceuticals Ltd.
Sanand - Kadi road, Thol City.
Thol - 382 728, Dist.: Mehsana Gujarat
India, India (Ấn Độ)

TROYTOR 20

Carton: 100% Real size

324 / 102.

MN 27688

1111

Blister: 100% Real Size

TROYTOR 20 Atorvastatin Tablets COMPOSITION: Each film coated tablet contains: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 20mg Store below 30 C protect from moisture Mfg. Lic. No.: G/167 Reg. No.,  Manufactured by: Troika Pharmaceuticals Ltd. Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382 726, Dist., Mehsana Gujarat state, India B. No: M.D: mm-yy E.D: mm-yy					TROYTOR 20 Atorvastatin Tablets COMPOSITION: Each film coated tablet contains: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 20mg Store below 30 C protect from moisture Mfg. Lic. No.: G/167 Reg. No.,  Manufactured by: Troika Pharmaceuticals Ltd. Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382 728, Dist. Mehsana Gujarat state, India B. No: M.D: mm-yy E.D: mm-yy					TROYTOR 20 Atorvastatin Tablets COMPOSITION: Each film coated tablet contains: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 20mg Store below 30 C protect from moisture Mfg. Lic. No.: G/167 Reg. No.,  Manufactured by: Troika Pharmaceuticals Ltd. Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382 726, Dist., Mehsana Gujarat state, India B. No: M.D: mm-yy E.D: mm-yy					TROYTOR 20 Atorvastatin Tablets COMPOSITION: Each film coated tablet contains: Atorvastatin Calcium equivalent to Atorvastatin 20mg Store below 30 C protect from moisture Mfg. Lic. No.: G/167 Reg. No.,  Manufactured by: Troika Pharmaceuticals Ltd. Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382 728, Dist. Mehsana Gujarat state, India B. No: M.D: mm-yy E.D: mm-yy				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH TROYTOR 20

(Viên nén bao phim Atorvastatin 20mg)

Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi sử dụng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc bán theo đơn.

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc

Hoạt chất:

Atorvastatin calci tương đương với atorvastatin 20 mg.

Tá dược:

Calci carbonat, croscarmellose natri, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, polysorbat 80, povidon (K-30), silica dioxyde keo khan, magnesi stearat, ethyl cellulose, màu erythrosin lake, titan dioxyd, hydroxypropyl methyl cellulose (E15), propylen glycol.

2. Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim màu hồng, hình trái tim, hai mặt khum.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Ở những bệnh nhân trưởng thành không có bệnh mạch vành lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành như tuổi tác, hút thuốc lá, tăng huyết áp, mức lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) thấp hoặc có tiền sử gia đình về bệnh tim mạch, TROYTOR được dùng để:

- 1) Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- 2) Giảm nguy cơ đột quỵ
- 3) Giảm nguy cơ cho việc thực hiện tái thông mạch máu và đau thắt ngực

Ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường tuýp 2 và không có bệnh mạch vành biểu hiện trên lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch như bệnh võng mạc, albumin niệu, hút thuốc và tăng huyết áp, TROYTOR được dùng để:

- 1) Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- 2) Giảm nguy cơ đột quỵ

Tăng cholesterol máu

TROYTOR được dùng để:

- 1) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C), apo B và nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu (dị hợp tử di truyền và dị hợp tử không di truyền) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson loại IIa và IIb).
- 2) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để điều trị cho bệnh nhân tăng mức triglycerid máu (Fredrickson loại IV).
- 3) Đối với việc điều trị các bệnh nhân với tăng betalipoprotein máu nguyên phát (Fredrickson loại III) không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn uống.
- 4) Để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền như là một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ, loại bỏ LDL) hoặc nếu điều trị như vậy là không có sẵn.
- 5) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt lần đầu tiên, 10-17 tuổi, có tăng cholesterol máu dị hợp tử di truyền nếu sau khi thử nghiệm đầy đủ các liệu pháp ăn kiêng nhưng:
a. LDL-C duy trì ở mức ≥ 190 mg/dl hoặc

b. LDL-C duy trì ở mức ≥ 160 mg/dl và

Tiền sử gia đình bị bệnh tim mạch trước tuổi trưởng thành hoặc có hai hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhi.

Tham khảo hướng dẫn điều trị NCEP: Mục tiêu LDL-C và Cutpoints cho điều trị thay đổi lối sống và điều trị bằng thuốc trong các loại nguy cơ khác nhau.

Sau khi đạt được mức LDL-C mục tiêu, nếu triglycerid vẫn còn trên 200 mg/dl, non-HDL-C (bằng mức cholesterol toàn phần trừ đi mức HDL-C) trở thành một mục tiêu thứ cấp của điều trị. Mục tiêu của non-HDL-C được thiết lập 30 mg/dl cao hơn so với mục tiêu LDL-C cho từng loại nguy cơ.

Trước khi bắt đầu điều trị với TROYTOR, nguyên nhân thứ cấp cho sự tăng cholesterol máu (ví dụ, kém kiểm soát bệnh đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, điều trị bằng thuốc khác và nghiện rượu) phải được loại trừ và dữ liệu về lipid được thực hiện để đo lường cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C và triglycerid. Đối với bệnh nhân có mức triglycerid < 400 mg/dl ($< 4,5$ mmol/l), LDL-C có thể được ước tính bằng cách sử dụng công thức sau: $LDL-C = \text{cholesterol toàn phần} - (0,20 \times [TG] + HDL-C)$. Đối với mức triglycerid > 400 mg/dl ($> 4,5$ mmol/l), công thức này kém chính xác hơn và nồng độ LDL-C nên được xác định bằng siêu ly tâm.

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Bệnh nhân phải được nhận một chế độ ăn chuẩn để giảm cholesterol trước khi dùng TROYTOR và nên tiếp tục chế độ ăn này trong khi điều trị với TROYTOR.

Tăng cholesterol máu (dị hợp tử di truyền và dị hợp tử không di truyền) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (phân loại Fredrickson loại IIa và IIb):

Liều khởi đầu khuyến cáo của TROYTOR là 10 hoặc 20 mg mỗi ngày một lần. Những bệnh nhân cần giảm nhiều trong nồng độ LDL-C (hơn 45%) có thể được bắt đầu ở mức 40 mg mỗi ngày một lần. Khoảng liều dùng TROYTOR là 10-80 mg mỗi ngày một lần. TROYTOR có thể được uống như một liều duy nhất tại bất kỳ thời điểm nào trong ngày, lúc no hoặc lúc đói. Liều khởi đầu và duy trì của TROYTOR phải được cá nhân hóa theo đặc điểm bệnh nhân như mục tiêu và đáp ứng điều trị. Sau khi bắt đầu và/hoặc khi điều chỉnh liều của TROYTOR, nồng độ lipid nên được phân tích trong vòng 2-4 tuần, điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu dị hợp tử di truyền ở bệnh nhi (10-17 tuổi):

Liều khởi đầu khuyến cáo của TROYTOR là 10 mg/ngày; liều tối đa là 20 mg/ngày. Liều dùng nên được cá nhân theo mục tiêu khuyến cáo điều trị. Điều chỉnh phải được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần hoặc nhiều hơn.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền

Liều lượng TROYTOR ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền là 10-80 mg mỗi ngày. TROYTOR nên được sử dụng như một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ, loại bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu phương pháp điều trị như vậy là không có sẵn.

Điều trị phối hợp

Atorvastatin có thể được sử dụng kết hợp với một nhựa resin gắn với acid mật cho tác dụng cộng hưởng. Nói chung nên tránh kết hợp các chất ức chế enzym khử HMG-CoA và các fibrat.

Khi dùng đồng thời với thuốc điều trị viêm gan

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: Tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này.

Bệnh gan cấp hoặc tăng dai dẳng mức các transaminase huyết thanh không giải thích được.

Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú và phụ nữ có khả năng có thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Đang dùng thuốc điều trị viêm gan tipranavir + ritonavir hoặc telaprevir.

7. Tác dụng không mong muốn:

TROYTOR nói chung được dung nạp tốt. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được cho là liên quan đến atorvastatin là táo bón, đầy hơi, khó tiêu, đau bụng, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...), tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành ra thị trường, các tác dụng bất lợi của atorvastatin được liệt kê dưới đây.

Các tần số phản ứng ước tính được xếp theo quy ước sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: viêm mũi họng.

Rối loạn máu và bạch huyết

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Thường gặp: phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: tăng đường huyết.

Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: cơn ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Ít gặp: chóng mặt, mất cảm giác, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, mất trí nhớ.

Hiếm gặp: bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Rối loạn mắt

Thường gặp: thị lực mờ.

Hiếm gặp: rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: ù tai.

Rất hiếm gặp: mất thính giác.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: đau thắt hầu họng, chứng đau thắt ngực.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: táo bón, đầy hơi, chứng khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

Ít gặp: nôn mửa, đau bụng trên và dưới, chảy máu, viêm tụy.

Rối loạn mật

Ít gặp: viêm gan.

Hiếm gặp: ứ mật.

Rất hiếm gặp: suy gan.

Rối loạn mô da và mô dưới da

Ít gặp: nổi mề đay, nổi mẩn da, ngứa, rụng tóc.

Hiếm gặp: phù thượng vị, viêm da bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở đầu, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ.

Hiếm gặp: chứng đau cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chứng gân cơ.

Chưa biết: bệnh cơ bị hoại tử do trung gian miễn dịch.

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Rất hiếm gặp: vú to ở nam giới.

Rối loạn tổng quát và tại chỗ

Ít gặp: suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.

Các chỉ số xét nghiệm

Thường gặp: xét nghiệm chức năng gan không bình thường, tăng creatin kinase máu.

Ít gặp: bạch cầu niệu dương tính.

Cũng như các chất ức chế enzyme khử HMG-CoA khác, tăng transaminase huyết thanh được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần

phải ngưng điều trị. Tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa về lâm sàng (> 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân trên dùng atorvastatin. Sự tăng transaminase huyết thanh có liên quan đến liều dùng và có thể đảo ngược ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase huyết thanh (CK) tăng gấp 3 lần so với bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế enzym khử HMG-CoA khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ gấp 10 lần so với mức bình thường xảy ra ở 0,4% bệnh nhân được điều trị atorvastatin.

Trẻ em

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn cho 249 bệnh nhi được điều trị atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 14 bệnh nhân trong khoảng từ 6 đến 9 tuổi, và 228 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10 đến 17.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng.

Xét nghiệm

Thường gặp: tăng alanin aminotransferase, tăng creatinin phosphokinase.

Dựa vào dữ liệu sẵn có, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em được dự kiến sẽ giống như ở người lớn. Hiện tại, có rất ít kinh nghiệm về an toàn lâu dài ở trẻ em.

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục.
- Trầm cảm.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt với điều trị dài hạn.
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ tùy thuộc vào sự hiện diện hoặc vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

8. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này?

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng đồng thời các thuốc sau đây với atorvastatin: cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol.

Kháng acid: Khi atorvastatin được dùng đồng thời cùng hỗn dịch calci cacbonat, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin giảm khoảng 35%. Tuy nhiên sự giảm LDL-C không thay đổi.

Antipyrin: Vì atorvastatin không ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, nên không có tương tác với thuốc khác chuyển hóa qua cặn hóa qua cùng loại cytochrome.

Colestipol: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm khoảng 25% khi colestipol và atorvastatin được dùng chung. Tuy nhiên, khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời, sự giảm LDL-C là cao hơn so với khi hai thuốc này được dùng riêng lẻ.

Cimetidin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và sự giảm LDL-C không bị thay đổi khi dùng chung với cimetidin.

Digoxin: Khi nhiều liều atorvastatin và digoxin được dùng chung, nồng độ ổn định của digoxin trong huyết tương tăng lên khoảng 20%. Vì vậy, bệnh nhân dùng digoxin phải được theo dõi một cách thích hợp.

Erythromycin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên khoảng 40% khi dùng chung với erythromycin là một chất ức chế cytochrom P450 3A4.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời atorvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng giá trị AUC của norethindron và ethinyl estradiol khoảng 30% và 20%. Sự tăng lên mức nồng độ của 2 chất nói trên phải được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Warfarin: Atorvastatin có hiệu lực không có ý nghĩa lâm sàng trên thời gian prothrombin khi dùng cho bệnh nhân được điều trị warfarin dài hạn.

Chức năng nội tiết

Enzym khử HMG-CoA can thiệp vào sự tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể đẩy lùi sản xuất steroid thượng thận và / hoặc tuyến sinh dục. Cần thận trọng nếu một chất ức chế enzym khử HMG-CoA được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc sự tác động của các hormon steroid nội sinh, ví dụ như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

Thuốc điều trị viêm gan

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong:

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: Tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

9. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Uống liều tiếp theo đúng giờ được chỉ định. Không được uống bù cho liều đã bị quên.

10. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm

Không sử dụng thuốc khi đã quá hạn dùng của thuốc in trên bao bì.

11. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Chưa biết.

12. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ thiết lập theo yêu cầu.

13. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Cảnh báo

Rối loạn chức năng gan

Giống như một số thuốc hạ lipid khác, chất ức chế enzym khử HMG-CoA, gây ra các bất thường về sinh hóa của chức năng gan.

Tăng dai dẳng mức các transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra 2 lần hoặc nhiều hơn) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tỷ lệ các bất thường này là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% lần lượt cho liều 10, 20, 40, và 80 mg.

Một bệnh nhân phát triển bệnh vàng da. Tăng các chỉ số trong các thử nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân khác không liên quan với vàng da hoặc có dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều dùng, dùng thuốc gián đoạn hoặc ngừng dùng thuốc, nồng độ transaminase trở lại bằng hoặc gần mức khi chưa dùng thuốc mà không để lại di chứng.

Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Thay đổi enzym gan thường xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị với atorvastatin. Bệnh nhân có tăng nồng độ transaminase phải được theo dõi cho đến khi những bất thường này được giải quyết. Nếu tăng dai dẳng ALT hoặc AST (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường), giảm liều hoặc ngừng điều trị với atorvastatin được khuyến cáo.

Atorvastatin phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho bệnh gan hoạt động hoặc tăng dai dẳng mức transaminase không giải thích được.

Cơ xương

Trường hợp hiếm hoi của tiêu cơ vân cùng với suy thận cấp thứ phát myoglobin niệu đã được báo cáo với atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng đồng thời các thuốc sau đây với atorvastatin: cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol: Bác sĩ xem xét điều trị kết hợp với atorvastatin và cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol hoặc hạ thấp liều điều trị của niacin nên được cân nhắc một cách thận trọng dựa trên những lợi ích và rủi ro tiềm tàng và phải theo dõi bệnh nhân một cách cẩn thận với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của điều trị và trong bất kỳ thời điểm điều chỉnh tăng liều. Định kỳ xác định creatin phosphokinase có thể được xem xét trong tình huống như vậy, nhưng không có sự đảm bảo rằng giám sát như vậy sẽ ngăn chặn sự xuất hiện của bệnh cơ nghiêm trọng.

Điều trị bằng atorvastatin phải được ngừng lại tạm thời hoặc ngừng dùng thuốc ở bất kỳ bệnh nhân với một tình trạng nghiêm trọng cấp tính được nghi ngờ của một bệnh cơ hoặc có yếu tố nguy cơ nguyên nhân nên dẫn đến phát triển suy thận thứ cấp đến tiêu cơ vân (ví dụ, nhiễm trùng cấp nghiêm trọng, hạ huyết áp, đại phẫu thuật, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết và chất điện giải nặng và co giật không kiểm soát được).

Thuốc điều trị viêm gan

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong:

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với điều trị dài hạn. Các đặc điểm có thể bao gồm thờ đốc, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin giống như nhóm thuốc làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường, có thể gây ra tăng mức đường huyết, vì vậy cần quan tâm đến nguy cơ bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này là thấp hơn mức độ giảm nguy cơ bệnh tim mạch do statin và do đó không nên là lý do để dừng điều trị bằng statin. Các bệnh nhân có nguy cơ cao (glucose lúc đói 5,9 đến 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn của bác sĩ.

Tá dược

TROYTOR 20 chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thận trọng

Đối tượng chung

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, một nỗ lực phải được thực hiện để kiểm soát tăng cholesterol máu như chế độ ăn uống thích hợp, tập thể dục và giảm cân ở bệnh nhân béo phì và để điều trị các vấn đề y tế cơ bản khác.

Phụ nữ mang thai

An toàn của thuốc ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. TROYTOR chỉ nên dùng cho phụ nữ ở độ tuổi mang thai khi bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn khi dùng thuốc. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng TROYTOR, phải ngừng thuốc và tư vấn cho bệnh nhân một lần nữa về các mối nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đi qua sữa động vật thí nghiệm, không rõ đi qua sữa ở người. Do nguy cơ trên trẻ nhỏ, chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ đang cho con bú.

Sử dụng cho trẻ em

Liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng bệnh nhân này. Nữ vị thành niên phải được tư vấn về các phương pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị với TROYTOR. Atorvastatin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước tuổi dậy thì hoặc những bệnh nhân trẻ hơn 10 tuổi.

Sử dụng trong lão khoa

Tần suất ngưng dùng thuốc do tác dụng bất lợi tương tự nhau giữa hai nhóm tuổi. Không có sự khác biệt về bất thường xét nghiệm lâm sàng liên quan giữa các nhóm tuổi.

Tác động khi vận hành máy móc và lái xe và làm việc trên cao

Atorvastatin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

14. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ?

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

15. Hạn dùng của thuốc:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của cơ quan, cá nhân chịu trách nhiệm về thuốc:

Nhà sản xuất: TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED

Địa chỉ: Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382 728, Dist: Mehsana Gujarat state, Ấn Độ.

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 23/12/2017



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ TROYTOR 20

(Viên nén bao phim Atorvastatin 20mg)

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc

Hoạt chất:

Atorvastatin calci tương đương với atorvastatin 20 mg.

Tá dược:

Calci carbonat, croscarmellose natri, lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, polysorbat 80, povidon (K-30), silica dioxyde keo khan, magnesi stearat, ethyl cellulose, màu erythrosin lake, titan dioxyd, hydroxypropyl methyl cellulose (E15), propylen glycol.

2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

3. Các đặc tính dược lý

3.1 Đặc tính dược lực học

Atorvastatin và số chất chuyển hóa của nó thì có hoạt tính dược lý ở người. Gan là nơi chủ yếu diễn ra hoạt động tổng hợp cholesterol và thanh thải lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL). Hàm lượng thuốc tương quan với sự giảm lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) hơn là nồng độ thuốc. Cá nhân hóa liều dùng phải dựa trên đáp ứng điều trị.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh chọn lọc của enzym khử HMG-CoA, enzym này hạn chế tốc độ chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonat, mevalonat là một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Cholesterol và triglycerid tuần hoàn trong máu như là một phần của phức hợp lipoprotein. Triglycerid và cholesterol trong gan được gắn kết chặt chẽ với lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được phóng thích vào huyết tương cho việc vận chuyển đến mô ngoại biên. LDL-C được hình thành từ VLDL và được thoái biến chủ yếu thông qua các thụ thể LDL ái lực cao. Nồng độ cao cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B (apo B) thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người và là những yếu tố nguy cơ của phát triển bệnh tim mạch, trong khi đó nồng độ cao của lipoprotein cholesterol tỷ trọng cao (HDL-C) làm giảm nguy cơ của bệnh tim mạch.

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương và lipoprotein bằng cách ức chế enzym khử HMG-CoA và làm giảm tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào để tăng cường sự hấp thu và thoái biến LDL; Atorvastatin cũng làm giảm sản xuất LDL và số lượng của các hạt LDL. Nồng độ cao của cholesterol toàn phần, LDL-C và apo B (một phức hợp màng cho LDL-C) thúc đẩy xơ vữa động mạch ở người. Tương tự, nồng độ thấp của HDL-C (và phức hợp vận chuyển của HDL-C, apo A) có liên quan với sự phát triển của xơ vữa động mạch. Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do bệnh tim mạch tỷ lệ thuận với mức cholesterol toàn phần, LDL-C và tỉ lệ nghịch với mức HDL-C.

Atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apo B ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử và dị hợp tử không có tính di truyền và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Atorvastatin cũng làm giảm lipoprotein cholesterol tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và triglycerid và làm tăng mức HDL-C và apolipoprotein A-1. Atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, VLDL-C, apo B, triglycerid và non-HDL-C và làm tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng triglycerid máu đơn độc. Atorvastatin làm giảm lipoprotein cholesterol tỷ trọng trung gian (IDL-C) ở những bệnh nhân rối loạn lipid máu.

Giống như LDL, các lipoprotein giàu triglycerid làm giàu cholesterol, bao gồm VLDL, lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL) và tàn tích cũng có thể thúc đẩy xơ vữa động mạch. Tăng triglycerid huyết tương thường được phát hiện trong một bộ ba với mức HDL-C thấp và các hạt LDL nhỏ, cũng như kết hợp với các yếu tố nguy cơ chuyển hóa non-lipid cho bệnh mạch vành.

3.2 Đặc tính dược động học

Thông tin chung

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống; Nồng độ huyết tương tối đa xuất hiện trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ thuận với liều dùng của atorvastatin. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14% và khả dụng toàn thân của tác động ức chế enzym khử HMG-CoA khoảng 30%. Khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh thải trước khi hấp thu toàn thân xảy ra ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan. Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu tương ứng khoảng 25% và 9%, theo như được đánh giá bởi C_{max} và AUC, sự làm giảm LDL-C khi

atorvastatin được uống lúc no hay lúc đói là như nhau. Nồng độ atorvastatin huyết tương thấp hơn (khoảng 30% đối với C_{max} và AUC) sau khi uống thuốc vào buổi chiều tối so với uống thuốc vào buổi sáng. Tuy nhiên, giảm LDL-C là như nhau bất kể thời gian trong ngày dùng thuốc.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Không ít hơn 98% atorvastatin gắn kết với protein huyết tương. Tỷ lệ máu/huyết tương xấp xỉ bằng 0,25 cho thấy thuốc thâm yếu vào hồng cầu. Atorvastatin có thể được bài tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành dẫn chất ortho và para hydroxyl và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Ngoài các con đường khác, các sản phẩm này sau đó trải qua sự glucuronid hóa. *In vitro*, sự ức chế enzym khử HMG-CoA do các chất chuyển hóa ortho và para hydroxyl là tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% tác động ức chế enzym khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau chuyển hóa ở gan và/hoặc chuyển hóa ngoài gan; Tuy nhiên, thuốc này dường như không trải qua chu trình gan ruột. Thời gian bán thải huyết tương trung bình ở người của atorvastatin khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA là 20-30 giờ do sự tích lũy của các chất chuyển hóa có hoạt tính. Ít hơn 2% của liều atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống thuốc.

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác với ở nam giới (cao hơn khoảng 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% đối với AUC); Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về mật lâm sàng trong việc giảm LDL-C với atorvastatin giữa nam giới và phụ nữ.

Quần thể đặc biệt

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi khỏe mạnh, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa còn hoạt tính cao hơn so với ở người trẻ tuổi, trong khi hiệu quả trên lipid là tương đương với bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu mở 8 tuần, Tanner Stage 1 (N = 15) và Tanner Stage ≥ 2 (N = 24) bệnh nhân trẻ em (từ 6 đến 17 tuổi) có tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử và cholesterol LDL ban đầu ≥ 4 mmol/l đã được điều trị với 5 mg hoặc 10 mg dạng bào chế viên nhai hoặc 10 mg hoặc 20 mg atorvastatin dạng bào chế viên bao phim mỗi ngày một lần. Trọng lượng cơ thể chỉ là một biến số quan trọng trong mô hình PK dân số atorvastatin. Sự thanh thải biểu kiến đường uống atorvastatin ở trẻ em xuất hiện tương tự như người lớn khi xét tương quan về liều lượng theo trọng lượng cơ thể. Sự giảm cholesterol LDL và cholesterol toàn phần tương ứng đã được quan sát thấy trong các khoảng phơi nhiễm atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính ở phụ nữ khác với ở nam giới (cao hơn khoảng 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% đối với AUC). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, không có sự khác biệt về mật lâm sàng giữa hiệu quả trên lipid ở nam giới và phụ nữ.

Suy thận

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc hiệu quả trên lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Suy gan

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng lên đáng kể (khoảng 16 lần đối với C_{max} và khoảng 11 lần đối với AUC) ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Đa hình SLC1B1

Việc hấp thu ở gan của tất cả các chất ức chế enzym khử HMG-CoA bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân có đa hình SLCO1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm atorvastatin, điều này có thể dẫn tới tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đa hình trong gen mã hoá OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan với mức phơi nhiễm atorvastatin cao hơn 2,4 lần so với ở những người không có biến thể genotype này (c.521TT). Khả năng hấp thu atorvastatin ở gan cũng giảm ở những bệnh nhân này. Hậu quả gây ra do tác dụng này là chưa biết.

4. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.

5. Chỉ định điều trị

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Ở những bệnh nhân trưởng thành không có bệnh mạch vành lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành như tuổi tác, hút thuốc lá, tăng huyết áp, mức HDL-C thấp hoặc có tiền sử gia đình về bệnh tim mạch, TROYTOR được chỉ định để:

- 1) Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- 2) Giảm nguy cơ đột quỵ
- 3) Giảm nguy cơ cho việc thực hiện tái thông mạch máu và đau thắt ngực

Ở những bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường tuýp 2 và không có bệnh mạch vành biểu hiện trên lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim mạch như bệnh vồng mạc, albumin niệu, hút thuốc và tăng huyết áp, TROYTOR được chỉ định để:

- 1) Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- 2) Giảm nguy cơ đột quỵ

Tăng cholesterol máu

TROYTOR được chỉ định:

- 1) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, apo B và nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu (dị hợp tử di truyền và dị hợp tử không di truyền) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson loại IIa và IIb).
- 2) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để điều trị cho bệnh nhân tăng mức triglycerid máu (Fredrickson loại IV).
- 3) Đối với việc điều trị các bệnh nhân với tăng betalipoprotein máu nguyên phát (Fredrickson loại III) không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn uống.
- 4) Để giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền như là một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ, loại bỏ LDL) hoặc nếu điều trị như vậy là không có sẵn.
- 5) Là một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn uống để giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt lần đầu tiên, 10-17 tuổi, có tăng cholesterol máu dị hợp tử di truyền nếu sau khi thử nghiệm đầy đủ các liệu pháp ăn kiêng nhưng:
 - a. LDL-C duy trì ở mức ≥ 190 mg/dl hoặc
 - b. LDL-C duy trì ở mức ≥ 160 mg/dl và:
 Tiền sử gia đình bị bệnh tim mạch trước tuổi trưởng thành hoặc có hai hay nhiều hơn yếu tố nguy cơ bệnh tim mạch ở bệnh nhi.

Tham khảo hướng dẫn điều trị NCEP: Mục tiêu LDL-C và Cutpoints cho điều trị thay đổi lối sống và điều trị bằng thuốc trong các loại nguy cơ khác nhau.

Sau khi đạt được mức LDL-C mục tiêu, nếu triglycerid vẫn còn trên 200 mg/dl, non-HDL-C (bằng mức cholesterol toàn phần trừ đi mức HDL-C) trở thành một mục tiêu thứ cấp của điều trị. Mục tiêu của non-HDL-C được thiết lập 30 mg/dl cao hơn so với mục tiêu LDL-C cho từng loại nguy cơ.

Trước khi bắt đầu điều trị với TROYTOR, nguyên nhân thứ cấp cho sự tăng cholesterol máu (ví dụ, kém kiểm soát bệnh đái tháo đường, suy giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc nghẽn, điều trị bằng thuốc khác và nghiện rượu) phải được loại trừ và dữ liệu về lipid được thực hiện để đo lường cholesterol toàn phần, LDL-C, HDL-C và triglycerid. Đối với bệnh nhân có mức triglycerid < 400 mg/dl ($< 4,5$ mmol/l), LDL-C có thể được ước tính bằng cách sử dụng công thức sau: $\text{LDL-C} = \text{cholesterol toàn phần} - (0,20 \times [\text{TG}] + \text{HDL-C})$. Đối với mức triglycerid > 400 mg/dl ($> 4,5$ mmol/l), công thức này kém chính xác hơn và nồng độ LDL-C nên được xác định bằng siêu ly tâm.

6. Liều lượng và cách dùng

Bệnh nhân phải được nhận một chế độ ăn chuẩn để giảm cholesterol trước khi dùng TROYTOR và nên tiếp tục chế độ ăn này trong khi điều trị với TROYTOR.

Tăng cholesterol máu (dị hợp tử di truyền và dị hợp tử không di truyền) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (phân loại Fredrickson loại IIa và IIb):

Liều khởi đầu khuyến cáo của TROYTOR là 10 mg hoặc 20 mg mỗi ngày một lần. Những bệnh nhân cần giảm nhiều trong nồng độ LDL-C (hơn 45%) có thể được bắt đầu ở mức 40 mg mỗi ngày một lần. Khoảng liều dùng TROYTOR là 10-80 mg mỗi ngày một lần. TROYTOR có thể được uống như một

liều duy nhất tại bất kỳ thời điểm nào trong ngày, lúc no hoặc lúc đói. Liều khởi đầu và duy trì của TROYTOR phải được cá nhân hóa theo đặc điểm bệnh nhân ví dụ như mục tiêu và đáp ứng điều trị. Sau khi bắt đầu và/hoặc khi điều chỉnh liều của TROYTOR, nồng độ lipid nên được phân tích trong vòng 2-4 tuần, điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Vì mục tiêu của điều trị là làm giảm LDL-C, chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol (NCEP) khuyến cáo rằng mức độ LDL-C được sử dụng để bắt đầu và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi nồng độ LDL-C không có sẵn, mức cholesterol toàn phần mới được sử dụng để theo dõi điều trị.

Tăng cholesterol máu dị hợp tử di truyền ở bệnh nhi (10-17 tuổi):

Liều khởi đầu khuyến cáo của TROYTOR là 10 mg/ngày; liều tối đa là 20 mg/ngày. Liều dùng nên được cá nhân theo mục tiêu khuyến cáo điều trị. Điều chỉnh phải được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần hoặc nhiều hơn.

Tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền

Liều lượng TROYTOR ở bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử di truyền là 10-80 mg mỗi ngày. TROYTOR nên được sử dụng như một thuốc hỗ trợ cho phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ, loại bỏ LDL) ở những bệnh nhân này hoặc nếu phương pháp điều trị như vậy là không có sẵn.

Điều trị phối hợp

Atorvastatin có thể được sử dụng kết hợp với một nhựa resin gắn với acid mật cho tác dụng cộng hưởng. Nói chung nên tránh kết hợp các chất ức chế enzyme khử HMG-CoA và các fibrat.

Khi dùng đồng thời với thuốc điều trị viêm gan

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: Tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc này.

Bệnh gan cấp hoặc tăng dai dẳng các transaminase huyết thanh không giải thích được.

Phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú và phụ nữ có khả năng có thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Dang dùng thuốc điều trị viêm gan tipranavir + ritonavir hoặc telaprevir.

8. Các trường hợp thận trọng khi dùng thuốc:

Cảnh báo

Rối loạn chức năng gan

Giống như một số thuốc hạ lipid khác, chất ức chế enzyme khử HMG-CoA, gây ra các bất thường về sinh hóa của chức năng gan.

Tăng dai dẳng mức các transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra 2 lần hoặc nhiều hơn) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tỷ lệ các bất thường này là 0,2%, 0,2%, 0,6% và 2,3% lần lượt cho liều 10, 20, 40, và 80 mg.

Một bệnh nhân phát triển bệnh vàng da. Tăng các chỉ số trong các thử nghiệm chức năng gan ở những bệnh nhân khác không liên quan với vàng da hoặc có dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều dùng, dùng thuốc gián đoạn hoặc ngừng dùng thuốc, nồng độ transaminase trở lại bằng hoặc gần mức khi chưa dùng thuốc mà không để lại di chứng.

Khuyến cáo làm xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Thay đổi enzyme gan thường xảy ra trong 3 tháng đầu điều trị với atorvastatin. Bệnh nhân có tăng nồng độ transaminase phải được theo dõi cho đến khi những bất thường này được giải quyết. Nếu tăng dai dẳng ALT hoặc AST (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường), giảm liều hoặc ngừng điều trị với atorvastatin được khuyến cáo.

Atorvastatin phải được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho bệnh gan hoạt động hoặc tăng dai dẳng mức transaminase không giải thích được.

Cơ xương

Trường hợp hiếm hoi của tiêu cơ vân cùng với suy thận cấp thứ phát myoglobin niệu đã được báo cáo với atorvastatin và với các thuốc khác trong nhóm này.

Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

- Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.
- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng đồng thời các thuốc sau đây với atorvastatin: cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol: Bác sĩ xem xét điều trị kết hợp với atorvastatin và cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol hoặc hạ thấp liều điều trị của niacin nên được cân nhắc một cách thận trọng dựa trên những lợi ích và rủi ro tiềm tàng và phải theo dõi bệnh nhân một cách cẩn thận với bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng đau cơ hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của điều trị và trong bất kỳ thời điểm điều chỉnh tăng liều. Định kỳ xác định creatin phosphokinase có thể được xem xét trong tình huống như vậy, nhưng không có sự đảm bảo rằng giám sát như vậy sẽ ngăn chặn sự xuất hiện của bệnh cơ nghiêm trọng.

Điều trị bằng atorvastatin phải được ngừng lại tạm thời hoặc ngừng dùng thuốc ở bất kỳ bệnh nhân với một tình trạng nghiêm trọng cấp tính được nghi ngờ của một bệnh cơ hoặc có yếu tố nguy cơ nguyên nhân nên dẫn đến phát triển suy thận thứ cấp đến tiêu cơ vân (ví dụ, nhiễm trùng cấp nghiêm trọng, hạ huyết áp, đại phẫu thuật, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết và chất điện giải nặng và cơ giải không kiểm soát được).

Thuốc điều trị viêm gan

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong:

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với điều trị dài hạn. Các đặc điểm có thể bao gồm thở dốc, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng quát (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin giống như một nhóm thuốc làm tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường, có thể gây ra tăng mức đường huyết, vì vậy cần quan tâm đến nguy cơ bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này là thấp hơn khả năng giảm nguy cơ bệnh tim mạch do statin và do đó không nên là lý do để dừng điều trị bằng statin. Các bệnh nhân có nguy cơ cao (glucose lúc đói 5,9 đến 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn của bác sĩ.

Tá được

TROYTOR 20 chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thận trọng

Đối tượng chung

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, một nỗ lực phải được thực hiện để kiểm soát tăng cholesterol máu nhằm độ ăn uống thích hợp, tập thể dục và giảm cân ở bệnh nhân béo phì và để điều trị các vấn đề y tế cơ bản khác.

Phụ nữ mang thai

An toàn của thuốc ở phụ nữ có thai chưa được thiết lập. TROYTOR chỉ nên dùng cho phụ nữ ở độ tuổi mang thai khi bệnh nhân này rất khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về những mối nguy hiểm tiềm ẩn khi dùng thuốc. Nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng TROYTOR, phải ngừng thuốc và tư vấn cho bệnh nhân một lần nữa về các mối nguy hiểm tiềm ẩn cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Thuốc đi qua sữa động vật thí nghiệm, không rõ đi qua sữa ở người. Do nguy cơ trên trẻ nhỏ, chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho phụ nữ đang cho con bú.

Sử dụng cho trẻ em

Liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng bệnh nhân này. Nữ vị thành niên phải được tư vấn về các phương pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị với TROYTOR. Atorvastatin chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân trước tuổi dậy thì hoặc những bệnh nhân trẻ hơn 10 tuổi.

Sử dụng trong lão khoa

Tần suất ngưng dùng thuốc do tác dụng bất lợi tương tự nhau giữa hai nhóm tuổi. Không có sự khác biệt về bất thường xét nghiệm lâm sàng liên quan giữa các nhóm tuổi.

Tác động khi vận hành máy móc và lái xe và làm việc trên cao

Atorvastatin có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. Tương tác của thuốc với thuốc khác và các loại tương tác khác

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng đồng thời các thuốc sau đây với atorvastatin: cyclosporin, gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin, erythromycin, thuốc kháng nấm nhóm azol.

Kháng acid: Khi atorvastatin được dùng đồng thời cùng hỗn dịch calci cacbonat, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin giảm khoảng 35%. Tuy nhiên sự giảm LDL-C không thay đổi.

Antipyrin: Vì atorvastatin không ảnh hưởng đến dược động học của antipyrin, nên không có tương tác với thuốc khác chuyển hóa qua cùng loại cytochrome.

Colestipol: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương giảm khoảng 25% khi colestipol và atorvastatin được dùng chung. Tuy nhiên, khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời, sự giảm LDL-C là cao hơn so với khi hai thuốc này được dùng riêng lẻ.

Cimetidin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và sự giảm LDL-C không bị thay đổi khi dùng chung với cimetidin.

Digoxin: Khi nhiều liều atorvastatin và digoxin được dùng chung, nồng độ ổn định của digoxin trong huyết tương tăng lên khoảng 20%. Vì vậy, bệnh nhân dùng digoxin phải được theo dõi một cách thích hợp.

Erythromycin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng lên khoảng 40% khi dùng chung với erythromycin là một chất ức chế cytochrom P450 3A4.

Thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời atorvastatin và thuốc tránh thai đường uống làm tăng giá trị AUC của norethindron và ethinyl estradiol khoảng 30% và 20%. Sự tăng lên mức nồng độ của 2 chất nói trên phải được xem xét khi lựa chọn thuốc tránh thai cho phụ nữ đang dùng atorvastatin.

Warfarin: Atorvastatin có hiệu lực không có ý nghĩa lâm sàng trên thời gian prothrombin khi dùng cho bệnh nhân được điều trị warfarin dài hạn.

Chức năng nội tiết

Enzym khử HMG-CoA can thiệp vào sự tổng hợp cholesterol và về mặt lý thuyết có thể đẩy lùi sản xuất steroid thượng thận và/hoặc tuyến sinh dục. Cần thận trọng nếu một chất ức chế enzym khử HMG-CoA được dùng đồng thời với các thuốc có thể làm giảm nồng độ hoặc sự tác động của các hormon steroid nội sinh, ví dụ như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

Thuốc điều trị viêm gan:

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong:

Tipranavir + ritonavir; telaprevir: Tránh sử dụng atorvastatin.

Lopinavir + ritonavir: Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Darunavir + ritonavir; fosamprenavir; fosamprenavir + ritonavir; saquinavir + ritonavir: Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày.

Nelfinavir: Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày.

10. Tác dụng không mong muốn

TROYTOR nói chung được dung nạp tốt. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được cho là liên quan đến atorvastatin là táo bón, đầy hơi, khó tiêu, đau bụng, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...), tăng đường huyết, tăng HbA1c.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi lưu hành ra thị trường, các tác dụng bất lợi của atorvastatin được liệt kê dưới đây.

Các tần số phản ứng ước tính được xếp theo quy ước sau: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: viêm mũi họng.

Rối loạn máu và bạch huyết

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Thường gặp: phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: tăng đường huyết.

Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: cơn ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Ít gặp: chóng mặt, mất cảm giác, buồn ngủ, rối loạn tâm thần, mất trí nhớ.

Hiếm gặp: bệnh lý thần kinh ngoại vi.

Rối loạn mắt

Thường gặp: thị lực mờ.

Hiếm gặp: rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: ù tai.

Rất hiếm gặp: mất thính giác.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: đau thắt hầu họng, chứng đau thắt ngực.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: táo bón, đầy hơi, chứng khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

Ít gặp: nôn mửa, đau bụng trên và dưới, chảy máu, viêm tụy.

Rối loạn mật

Ít gặp: viêm gan.

Hiếm gặp: ứ mật.

Rất hiếm gặp: suy gan.

Rối loạn mô da và mô dưới da

Ít gặp: nổi mề đay, nổi mẩn da, ngứa, rụng tóc.

Hiếm gặp: phù thượng vị, viêm da bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở đầu, cơ thất cơ, sưng khớp, đau lưng.

Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ.

Hiếm gặp: chứng đau cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chứng gân cơ.

Chưa biết: bệnh cơ bị hoại tử do trung gian miễn dịch.

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Rất hiếm gặp: vú to ở nam giới.

Rối loạn tổng quát và tại chỗ

Ít gặp: suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.

Các chỉ số xét nghiệm

Thường gặp: xét nghiệm chức năng gan không bình thường, tăng creatin kinase máu.

Ít gặp: bạch cầu niệu dương tính.

Cũng như các chất ức chế enzyme khử HMG-CoA khác, tăng transaminase huyết thanh được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần phải ngưng điều trị. Tăng transaminase huyết thanh có ý nghĩa về lâm sàng (> 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân trên dùng atorvastatin. Sự tăng transaminase huyết thanh có liên quan đến liều dùng và có thể đảo ngược ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase huyết thanh (CK) tăng gấp 3 lần so với bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế enzym khử HMG-CoA khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ gấp 10 lần so với mức bình thường xảy ra ở 0,4% bệnh nhân được điều trị atorvastatin.

Trẻ em

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn cho 249 bệnh nhi được điều trị atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 14 bệnh nhân trong khoảng từ 6 đến 9 tuổi, và 228 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10 đến 17.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: đau bụng.

Xét nghiệm

Thường gặp: tăng alanin aminotransferase, tăng creatinin phosphokinase.

Dựa vào dữ liệu sẵn có, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em được dự kiến sẽ giống như ở người lớn. Hiện tại, có rất ít kinh nghiệm về an toàn lâu dài ở trẻ em.

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục.
- Trầm cảm.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt với điều trị dài hạn.
- Dái tháo đường: Tần suất sẽ tùy thuộc vào sự hiện diện hoặc vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

11. Quá liều và cách xử trí

Không có điều trị chuyên biệt nào khi dùng quá liều atorvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ thiết lập theo yêu cầu. Do thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương, thẩm tách máu dự kiến là không tăng cường đáng kể sự thanh thải của atorvastatin.

12. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo

Không áp dụng.

13. Điều kiện bảo quản, hạn dùng của thuốc

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

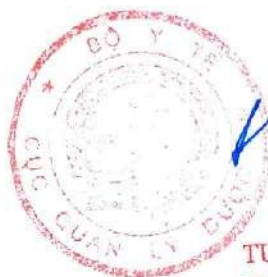
Không sử dụng thuốc khi đã quá hạn dùng của thuốc in trên bao bì.

14. Tên địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

15. Nhà sản xuất: TROIKAA PHARMACEUTICALS LIMITED

Địa chỉ: Sanand – Kadi road, Thol City: Thol – 382728, Dist: Mehsana Gujarat state, Ấn Độ.

16. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 23/12/2017.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh