

R_x Prescription drug

Lipiget[®] Tablets 10mg, 20mg

Atorvastatin

COMPOSITION

Lipiget 10mg

Each film-coated tablet contains:

Active Ingredient: Atorvastatin calcium trihydrate equivalent to Atorvastatin 10mg

Inactive Ingredients: Calcium carbonate, Avicel PH 102, Lactose, Polysorbate-80, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, Propylene glycol.

Lipiget 20mg

Each film-coated tablet contains:

Active Ingredient: Atorvastatin calcium trihydrate equivalent to Atorvastatin 20mg

Inactive Ingredients: Calcium carbonate, Avicel PH 102, Lactose, Polysorbate-80, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, Propylene glycol.

PHARMACODYNAMICS

Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, the rate-limiting enzyme responsible for the conversion of HMG-CoA to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. The primary site of action of HMG-CoA reductase inhibition is the liver. Inhibition of cholesterol synthesis in the liver leads to upregulation of LDL-receptors and an increase in LDL-catabolism.

Atorvastatin reduces LDL production and the number of LDL particles. Atorvastatin produces a profound and sustained increase in LDL receptor activity coupled with a beneficial change in the quality of circulating LDL particles. Atorvastatin is effective in reducing LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, a population that has not usually responded to lipid-lowering medicinal products.

PHARMACOKINETICS

Absorption

Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration, maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to atorvastatin dose. The absolute bioavailability of atorvastatin is approximately 12% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to presystemic clearance in gastrointestinal mucosa and/or hepatic first-pass metabolism. Although food decreases the rate and extent of drug absorption by approximately 25% and 9%, respectively, as assessed by C_{max} and AUC. LDL-C reduction is similar whether atorvastatin is given with or without food. Plasma atorvastatin concentrations are lower (approximately 30% for C_{max} and AUC) following evening drug administration compared with morning. However, LDL-C reduction is the same regardless of the time of drug administration.

Distribution

Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381liters. Atorvastatin is 98% bound to plasma proteins. A blood/plasma ratio of approximately 0.25 indicates poor drug penetration into red blood cells.

Metabolism

Atorvastatin is metabolized by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. *In vitro* inhibition of HMG-CoA reductase by ortho- and parahydroxylated metabolites is equivalent to that of atorvastatin. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites.

Excretion

Atorvastatin and its metabolites are eliminated primarily in bile following hepatic and/or extra-hepatic metabolism. Mean plasma elimination half-life of atorvastatin in humans is approximately 14 hours, but the half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is 20 to 30 hours due to the contribution of active metabolites.

INDICATIONS

- As an adjunct to diet to reduce elevated Total-C, LDL-C, Apolipoprotein B and Triglyceride levels and to increase HDL-C in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (Hyperlipoproteinaemias/Fredrickson Types IIa and IIb)
- As an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated serum TG levels (Hypertriglyceridaemia/Fredrickson Type IV)
- For the treatment of patients with primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) who do not respond adequately to diet.
- To reduce Total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia as an adjunct to diet and other non-pharmacological or lipid lowering treatments (e.g., LDL apheresis) or if such treatments are unavailable or inadequate.
- As an adjunct to diet to reduce Total-C, LDL-C and Apolipoprotein B levels in children with heterozygous familial hypercholesterolemia, if after an adequate

trial of diet therapy LDL-C remains 190mg/dL or LDL-C remains 160mg/dL with family history of premature cardiovascular disease and/or two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patients should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving Lipiget and should continue on this diet during treatment with Lipiget. Dosage is adjusted according to requirement and tolerance of patients by increasing dosage at intervals of 4 weeks or more and must monitor adverse drug reaction (ADR), in particular ADR with muscle system.

Hypercholesterolemia (Heterozygous familial and nonfamilial) and mixed dyslipidemia (Fredrickson types IIa and IIb)

- The recommended starting dose: 10 or 20mg of atorvastatin once daily.
- Patients who require a large reduction in LDL-C (more than 45%) may be started at 40mg of atorvastatin once daily.
- The dosage range is from 10 to 80mg once daily. Lipiget (atorvastatin) can be administered as a single dose at any time of the day, with or without food. After initiation and/or upon titration of Lipiget, lipid levels should be analyzed within 2 to 4 weeks and dosage adjusted accordingly.

Heterozygous familial hypercholesterolemia in children (10-17 years of age)

- The recommended starting dose: 10mg of atorvastatin once daily.
- The maximum recommended dose is 20mg of atorvastatin daily.
- Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.

Homozygous familial hypercholesterolemia

- The recommended dosage: 10 to 80mg of atorvastatin once daily.
- Lipiget (atorvastatin) should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g., LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.

The following guidelines may be used to establish treatment goals:

NCEP GUIDELINES FOR LIPID MANAGEMENT

Definite Atherosclerotic disease*	Two or more other risk factors**	LDL-Cholesterol mg/dL (mmol/L)	
		Initiation level	Minimum Goal
No	No	≥190 (≥4.9)	<160 (<4.1)
No	Yes	≥160 (≥4.1)	<130 (<3.4)
Yes	Yes or No	≥130 (≥3.4)	<100 (<2.6)

* Coronary heart disease or peripheral vascular disease (including symptomatic carotid artery disease)

** Other risk factors for coronary heart disease (CHD) include: age (males > 45 years, females > 55 years or premature menopause without estrogen replacement therapy); family history of premature CHD; current cigarette smoking; hypertension, confirmed HDL-C < 35mg/dL (< 0.91mmol/L); and diabetes mellitus. Subtract 1 risk factor if HDL-C is > 60mg/dL (> 1.6mmol/L). The starting dose and maintenance doses of Lipiget should be individualized according to goal of therapy and response.

ADVERSE REACTIONS

- Atorvastatin is generally well-tolerated. Adverse reactions have been mild and transient. Less than 2% of patients were discontinued from clinical trials due to side effects attributed to Atorvastatin.
- The most frequent (1% or more) adverse effects associated with Atorvastatin therapy are constipation, flatulence, dyspepsia, abdominal pain, headache, nausea myalgia, asthenia, diarrhea and insomnia.
- Clinically important (>3 times upper normal limit) elevations in serum ALT levels occurred in 19 of the 2483 (0.8%) patients on Atorvastatin. It was dose related and was reversible in all 19 patients. In 10 cases, the increase was first observed within 12 weeks of starting the treatment. Only 1 case occurred after 36 weeks and only 1 patient had symptoms suggestive of hepatitis. Treatment was discontinued in only 9 of these 19 cases.
- Elevated serum CPK levels (>3 times upper normal limit) occurred in 62 of the 2452 (2.5%) patients on Atorvastatin compared with 3.1 with other HMG-CoA reductase inhibitors in clinical trials. Levels above 10 times the normal upper range occurred in only 11 (0.4%) Atorvastatin-treated patients. Only 3 (0.1%) of these 11 patients had concurrent muscle pain, tenderness or weakness.
- Other adverse effects: angioneurotic oedema, muscle cramps, myositis, myopathy, paraesthesia, peripheral neuropathy, pancreatitis, hepatitis, cholestatic jaundice, anorexia, vomiting, alopecia, pruritus, rash, impotence, hypoglycemia, dizziness, chest pain and angina.
- Rare adverse events that have been reported when using Atorvastatin: allergic reactions (including anaphylaxis and urticaria), bullous skin rashes (including erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome), thrombocytopenia and arthralgia, rhabdomyolysis.

Other side effects include

- Cognitive impairment (such as memory loss, confusion and forgetfulness)
- Increased HbA1c levels
- Hyperglycemia

Inform doctors with side effects when using medicines

CONTRAINDICATIONS

- Patients with hypersensitivity to any component of this medication.
- Patients with active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases.
- Pregnant women, breast feeding women.

PRECAUTIONS

- It is recommended that liver enzyme tests be performed before starting statins therapy and thereafter when clinically indicated.
- Consider monitoring creatine kinase (CK):

Before treatment:

CK level should be measured before starting treatment in following situations: Impaired renal function, hypothyroidism, personal or familial history of hereditary muscular disorders, previous history of muscular toxicity with a statin or fibrate, previous history of liver disease and/or excessive quantities of alcohol consumption, in elderly (age > 70 years) with a risk factor of rhabdomyolysis, possibility of drug interactions where an increase in plasma level may occur and special populations. In these cases should weigh the benefits / risks and monitor patients clinically treated with statins. If CK levels are significantly elevated at baseline (> 5xULN), treatment should not be started with statins.

Whilst on statin treatment:

Patients should inform doctor if muscle pain, weakness, or cramps occur especially if accompanied by malaise or fever in patients receiving statin. CK levels should be measured in these patients for appropriate interventions. Should a dose-related and reversible increase in serum ALT or AST of > 3 times the upper limit of normal persists, reduction of dose or withdrawal of atorvastatin is recommended.

Consider to use the drug of the statin group in patients with the risk factors leading to muscle damage. Drugs of the statin group may cause adverse effects to the muscle, such as muscular dystrophy, myositis, especially for patients with uncontrolled hypothyroidism, patients with kidney disease. Closely monitor adverse reactions during drug use.

- Skeletal muscle: Atorvastatin therapy should be temporarily withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of myopathy of having a risk factor predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., severe acute infection, hypotension, major surgery, trauma, severe metabolic, endocrine and electrolyte disorders and uncontrolled seizures).

DRUG INTERACTIONS

Combination with inhibitor of CYP3A4 enzyme can increase concentration of simvastatin, atorvastatin in plasma which cause increasing risk of muscle disease and myasthenia (e.g., Macrolide antimicrobials; erythromycin 500mg twice a day or clarithromycin 500mg twice a day). When concomitant with Amiodrone, the dose of Statin should not exceed 20 mg/day due to increasing the risks of Rhabdomyolysis. For patients need dose of more than 20 mg/ day to achieve effective therapy, doctor can choose an other element of Statin group (as Pravastatin).

- Concomitant administration of Lipiget (atorvastatin) with phenazone may increase the clearance of 4-hydroxyphenazone by 20% and that of norphenazone by 8%.
- When combining Lipiget with other drugs which are the substrate of this isozyme (e.g., immunomodulators, many antiarrhythmic agents, some calcium channel antagonists and some benzodiazepines) the possibility of a change in plasma drug levels of either drug should be considered.
- Inhibitors of P-glycoprotein: Atorvastatin and atorvastatin metabolites are substrates of P-glycoprotein. Inhibitors of the P-glycoprotein (e.g., cyclosporine) may increase the bioavailability of atorvastatin and thereby increase the risk of dose-related side-effects such as myopathy. Increased risk of muscle injury when using statin drugs concomitant with the following drugs:
- Gemfibrozil
- Other cholesterol-lowering drugs of fibrate group
- High doses of niacin (>1g/day)
- Colchicine

Coadministration of human immunodeficiency virus (HIV) or hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors with certain statins can increase the risk of muscle damage, especially myopathy/rhabdomyolysis, nephrosis, leading to renal failure and may prove fatal. Recommendations for drug-drug interactions between statins and protease inhibitor of HIV and HCV

Statin	Interacting protease inhibitor(s)	Prescribing recommendation
Atorvastatin	Tipranavir + ritonavir Telaprevir	Avoid atorvastatin
	Lopinavir + ritonavir	Use with caution and use with the lowest atorvastatin dose necessary
	Darunavir + ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir + ritonavir Saquinavir + ritonavir	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily
	Nelfinavir	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily

- Digoxin: When multiple doses of digoxin and 10mg Lipiget (atorvastatin) were coadministered, steady state plasma digoxin concentrations were unaffected. However, digoxin concentrations increased approximately 20% following administration of digoxin with 80mg Lipiget daily. Patients taking digoxin should be monitored appropriately.

- Oral contraceptives: Administration of Lipiget with an oral contraceptive containing norethisterone and ethinyl oestradiol resulted in increased plasma concentrations of norethisterone and ethinyl oestradiol. These increased concentrations should be considered when selecting oral contraceptive doses.

- Colestipol: Plasma concentrations of Lipiget were lower (approximately 25%) when colestipol was administered together than when either drug was given alone.

- Antacid: Concurrent administration of Lipiget (atorvastatin) with an oral antacid suspension containing magnesium and aluminum hydroxides decreased atorvastatin plasma concentrations approximately 35%; however, LDL-C reduction was not altered.

- Warfarin: Concurrent administration of Lipiget with warfarin caused a minimal decrease in prothrombin time (mean + SE of 1.7 + 0.4 seconds) during the first 4 days of dosing with 80mg Lipiget. Dosing continued for 15 days and prothrombin time returned to normal by the end of Lipiget treatment. Nevertheless, patients receiving warfarin should be closely monitored when Lipiget added to their therapy.

USE IN PREGNANCY OR LACTATION

- Lipiget is contraindicated in pregnancy and while breast feeding because of the potential serious adverse effects in nursing infants. Women of child-bearing potential should use appropriate contraceptive measures.

- An interval of one month should be allowed when stopping Lipiget treatment to conception in the event of planning a pregnancy.

OVERDOSAGE

Specific treatment is not available for atorvastatin overdose. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required. Due to extensive atorvastatin binding to plasma proteins, haemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.

STORAGE: Store below 30°C. Protect from sunlight and moisture.

HOW SUPPLIED: 10 Tablets x 1 Blister/Box

EXPIRY: 36 months from the manufacturing date

SPECIFICATION: Manufacturer

WARNING:

- Read carefully the leaflet before use.
- For further information, please contact your doctor.
- This drug is used only by doctor's prescription.
- Keep out of reach of children.

Manufactured by:



29-30/27,
K.I.A., Karachi,
Pakistan

www.getzpharma.com

VN06-200006927

R_x Thuốc kê toa

Viên bao phim Lipiget[®] 10mg, 20mg (Atorvastatin)

THÀNH PHẦN

Lipiget 10mg

Mỗi viên có chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin calcium trihydrate tương đương atorvastatin... 10,0mg

Tá dược: Calcium carbonate, Avicel PH 102, Lactose, Polysorbate-80, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, Propylene glycol.

Lipiget 20mg

Mỗi viên có chứa:

Hoạt chất: Atorvastatin calcium trihydrate tương đương atorvastatin... 20,0mg

Tá dược: Calcium carbonate, Avicel PH 102, Lactose, Polysorbate-80, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate, Hydroxypropyl methyl cellulose 5 CPs, Titanium dioxide, Propylene glycol.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, ức chế quá trình chuyển 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A thành mevalonate, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Thuốc làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng những thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và giảm số lượng các hạt LDL. Thuốc làm gia tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể LDL cũng với sự thay đổi có lợi trên tính chất của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trên việc làm giảm LDL ở những bệnh nhân tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử, một quần thể không có đáp ứng bình thường với thuốc hạ lipid.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương tối đa đạt được trong vòng 1-2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ Atorvastatin tăng tỉ lệ với liều lượng Atorvastatin. Độ khả dụng sinh học tuyệt đối của Atorvastatin khoảng 12% và độ khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh lọc ở niêm mạc đường tiêu hoá hoặc chuyển hoá lần đầu ở gan. Mặc dù thuốc làm giảm tốc độ và mức độ của sự hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi C_{max} và khoảng 9% khi được đánh giá bởi AUC, nhưng sự giảm LDL-C thì không đổi khi Atorvastatin được uống cùng lúc với thức ăn hay không. Nồng độ Atorvastatin huyết tương sau khi dùng thuốc buổi chiều tối thấp hơn khi dùng buổi sáng (khoảng 30% đối với C_{max} và AUC). Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C thì như nhau bất kể thời điểm dùng thuốc trong ngày.

Phân phối

Thể tích phân phối trung bình của Atorvastatin khoảng 381 lít. Trên 98% Atorvastatin được gắn kết với protein huyết tương. Tỉ lệ hồng cầu huyết tương xấp xỉ 0,25 cho thấy sự thâm thuốc vào tế bào hồng cầu thấp.

Chuyển hoá

Atorvastatin chuyển hoá bởi cytochrome P450 isoenzyme CYP3A 4 chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hoá tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxide hoá tại vị trí beta. In vitro, sự ức chế men khử HMG-CoA của chất chuyển hoá qua con đường hydroxyl hoá ở vị trí ortho và para tương đương với sự ức chế của Atorvastatin. Khoảng 70% hoạt động ức chế trong huyết tương của men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hoá có hoạt tính.

Thải trừ

Atorvastatin và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hoá tại gan và/hoặc ngoài gan. Thời gian bán rã trong huyết tương trung bình của Atorvastatin ở người khoảng 14 giờ, nhưng một nửa thời gian của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là 20-30 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hoá có hoạt tính.

CHỈ ĐỊNH

Dùng phối hợp với chế độ ăn kiêng để làm giảm Cholesterol toàn phần, LDL-C, Apolipoprotein B và Triglyceride, đồng thời làm tăng HDL-C ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết nguyên phát (gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn mô máu hỗn hợp (tăng lipoprotein huyết/Fredrickson loại IIa và IIb)

Dùng phối hợp với chế độ ăn kiêng để điều trị ở những bệnh nhân tăng TG huyết thanh (tăng triglycerid huyết/Fredrickson loại IV)

Lipiget (atorvastatin) được dùng để điều trị đối với những bệnh nhân bị rối loạn β-lipoprotein máu tiên phát (Fredrickson loại III) mà chế độ ăn kiêng không đáp ứng đủ nhu cầu điều trị.

Thuốc được dùng để giảm lượng Cholesterol toàn phần và LDL-C ở những bệnh tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử bằng cách phối hợp Lipiget với chế độ ăn kiêng cũng các phương pháp không dùng thuốc khác hoặc với liệu pháp làm giảm lipid (như liệu pháp lọc LDL), hoặc phối hợp với ăn kiêng khi các liệu pháp này không sẵn có hay không đủ.

Thuốc được dùng phối hợp với việc ăn kiêng để làm giảm Cholesterol toàn phần, LDL-C và Apolipoprotein B ở trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử nếu sau khi điều trị bằng ăn kiêng:

- LDL-C còn 190mg/dl
- LDL-C còn 160mg/dl đối với bệnh nhi có tiền sử gia đình sớm mắc bệnh tim mạch và/hoặc có 2 hay nhiều hơn các yếu tố nguy cơ về bệnh tim mạch.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng cholesterol chuẩn trước khi dùng Lipiget (atorvastatin) và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong suốt quá trình điều trị với Lipiget.

Tăng cholesterol huyết (gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn lipid huyết hỗn hợp (Fredrickson loại IIa và IIb)

- Liều khởi đầu được đề nghị là 10 hoặc 20mg atorvastatin x 1 lần/ngày.
- Những bệnh nhân cần giảm một lượng lớn LDL-C (hơn 45%) có thể dùng khởi đầu với liều 40mg atorvastatin x 1 lần/ngày.
- Liều dùng dao động từ 10 đến 80mg x 1 lần/ngày. Lipiget có thể được uống bất cứ lúc nào trong ngày, lúc no hoặc đói. Sau khi dùng liều khởi đầu và hoặc định lượng Lipiget, nên kiểm tra nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và chỉnh liều thích hợp.

Tăng cholesterol huyết dị gia đình dị hợp tử ở trẻ em (10-17 tuổi)

- Liều khởi đầu được khuyến cáo: 10mg atorvastatin x 1 lần/ngày.
- Liều tối đa được khuyến cáo là 20mg atorvastatin mỗi ngày.
- Nên điều chỉnh liều sau mỗi 4 tuần dùng thuốc hoặc hơn.

Tăng cholesterol huyết đồng hợp tử có tính gia đình

- Liều khởi đầu: 10 đến 80mg atorvastatin x 1 lần/ngày.
- Lipiget (atorvastatin) được sử dụng như liệu pháp phối hợp hay thay thế với các phương pháp làm giảm lipid khác (chẳng hạn như liệu pháp lọc LDL).

Những hướng dẫn sau đây có thể được sử dụng để thiết lập những mục tiêu điều trị

NHỮNG HƯỚNG DẪN CỦA NCEP ĐỐI VỚI VIỆC KIỂM SOÁT LIPID

Xác định bệnh xơ vữa động mạch*	Hai hay nhiều yếu tố nguy cơ khác**	LDL-Cholesterol mg/dL (mmol/L)	
		Mức độ ban đầu	Mục tiêu điều trị tối thiểu
Không	Không	≥ 190 (≥ 4,9)	< 160 (< 4,1)
Không	Có	≥ 160 (≥ 4,1)	< 130 (< 3,4)
Có	Có hoặc không	≥ 130 (≥ 3,4)	< 100 (< 2,6)

* Bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu ngoại biên (bao gồm bệnh động mạch cảnh trong) (chứng)

** Những yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh động mạch vành bao gồm: độ tuổi (nam ≥ 45 tuổi, nữ ≥ 55 tuổi hoặc tiền mãn kinh không dùng liệu pháp estrogen thay thế); tiền sử gia đình có bệnh mạch vành tiên phát; hút thuốc; cao huyết áp với HDL-C ≤ 35mg/dL (≤ 0,91mmol/L); bệnh tiểu đường. Ngoại trừ 1 yếu tố nguy cơ đó là HDL-C > 60mg/dL (≥ 1,5mmol/L).

Liều khởi đầu và liều duy trì Lipiget được điều chỉnh dựa trên đáp ứng và mục tiêu điều trị.

TÁC DỤNG PHỤ

Nhìn chung Lipiget được dung nạp tốt, tác dụng phụ thường nhẹ, thoáng qua. Những nghiên cứu cho thấy không quá 2% bệnh nhân phải ngưng dùng thuốc do tác dụng phụ khi đang điều trị với Lipiget (atorvastatin).

Tác dụng phụ thường gặp nhất (1% hoặc hơn) là táo bón, đầy hơi, khó tiêu, đau bụng, nhức đầu, buồn nôn, đau cơ, suy nhược, tiêu chảy, mắt ngứa.

Tăng nồng độ ALT huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng (> 3 lần cao hơn giới hạn bình

thường) xảy ra ở 19/2483 (0,8%) bệnh nhân dùng Lipiget. Rối loạn này liên quan tới liều và có thể hồi phục ở tất cả 19 bệnh nhân. Trong 10 trường hợp, sự gia tăng này xuất hiện trong vòng 12 tuần đầu tiên. Chỉ 1 trường hợp xảy ra sau 36 tuần điều trị và chỉ 1 bệnh nhân có những triệu chứng của bệnh viêm gan. Chỉ có 9 trường hợp phải ngưng điều trị trong số 19 trường hợp này.

Những thử nghiệm lâm sàng cho thấy nồng độ CPK trong huyết thanh tăng lên (> 3 lần giới hạn bình thường) ở 62 trong số 2452 (2,5%) bệnh nhân dùng Lipiget so với 3,1% khi dùng những chất ức chế HMG-CoA reductase khác. Nồng độ CPK cao hơn 10 lần giới hạn bình thường chỉ xảy ra ở 11 bệnh nhân (0,4%) điều trị bằng Lipiget, chỉ 3 bệnh nhân (0,1%) trong số 11 bệnh nhân này có kèm đau cơ, mỏi cơ.

Những tác dụng phụ khác: phù mạch thần kinh, chuột rút, viêm cơ, bệnh cơ, dị cảm, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, viêm gan, bệnh vẩy da ứ mật, biếng ăn, nôn, rụng tóc, ngứa, phát ban, liệt dương, hạ đường huyết, giảm đường huyết, chóng mặt, đau ngực.

Những phản ứng phụ rất ít khi xảy ra khi dùng atorvastatin: những phản ứng dị ứng (quá mẫn, nổi mề đay), phát ban phỏng rộp da (bao gồm hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens-Johnson), giảm tiểu cầu, đau khớp, thoái hóa cơ vân.

Ngoài ra, còn có tác dụng phụ sau:

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng phụ gặp phải khi dùng thuốc

CHÓNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không rõ nguyên nhân.
- Phụ nữ mang thai và cho con bú.

LƯU Ý CHUNG

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

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 ban thần 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, căng 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.

Cần giảm liều hoặc ngưng dùng atorvastatin khi nồng độ ALT hoặc AST huyết thanh tăng kéo dài có hồi phục trên 3 lần giới hạn bình thường. Thuốc này nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống rượu nhiều và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Cần cần nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tiêu cơ vân. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như tạo cơ, viêm cơ, đặc biệt đối với bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Cơ xương: nên giảm hoặc ngưng tạm thời điều trị atorvastatin ở những bệnh nhân có bệnh cơ ở tình trạng cấp tính, nghiêm trọng có nguy cơ dẫn đến suy thận thứ phát, thoái hóa cơ vân (chẳng hạn như: nhiễm trùng nặng cấp tính, hạ huyết áp, đại phẫu, chấn thương, rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng, rối loạn tuyến nội tiết và điện giải và lên cơn ngất máu không kiểm soát được).

TƯƠNG TÁC THUỐC

Thuốc ức chế enzym CYP3A4: việc dùng cùng các thuốc ức chế enzym CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân (ví dụ kháng sinh macrolide: erythromycin 500mg 2 lần/ngày hoặc clarithromycin 500mg hai lần/ngày). Khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sĩ có thể lựa chọn statin khác (Như Pravastatin).

Dùng phối hợp Lipiget (atorvastatin) với phenazone có thể làm tăng độ thanh thải của 4-hydroxyphenazone lên 20% và của nophenazone lên 8%.

Khi kết hợp Lipiget với những thuốc khác là cơ chất của Isozyme (chẳng hạn như: thuốc ức chế miễn dịch, chống loạn nhịp tim, chất chẹn kênh canxi và một vài benzodiazepine) phải xem xét những thay đổi về nồng độ huyết tương của cả 2 thuốc.

Những chất ức chế P-glycoprotein: Atorvastatin và những chất chuyển hóa của atorvastatin là những chất nền của P-glycoprotein. Những ức chế P-glycoprotein (chẳng hạn như cyclosporin) có thể tăng sinh khả dụng của atorvastatin và do đó tăng

nguy cơ của những tác dụng phụ liên quan đến liều như bệnh cơ.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

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. Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa các statin với các chất ức chế protease của HIV và HCV

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Atorvastatin	Tipiranaivir + Ritonavir Telaprevir	Tránh sử dụng atorvastatin
	Lopinavir + Ritonavir	Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất
Nelfinavir	Darunavir + Ritonavir Fosamprenavir Fosamprenavir+Ritonavir Saquinavir + Ritonavir	Không quá 20 mg atorvastatin/ngày
	Nelfinavir	Không quá 40 mg atorvastatin/ngày

Digoxin: Khi dùng phối hợp digoxin đã liều với Lipiget (atorvastatin) 10mg, nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định của digoxin có thể không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên khi phối hợp điều trị digoxin với Lipiget (atorvastatin) 80mg mỗi ngày, nồng độ của digoxin tăng lên xấp xỉ 20%. Những bệnh nhân đang điều trị với atorvastatin có dùng digoxin nên được theo dõi cẩn thận.

Thuốc tránh thai đường uống: việc phối hợp điều trị Lipiget (atorvastatin) với thuốc tránh thai đường uống có chứa norethisterone và ethinyl oestradiol có thể làm tăng nồng độ của norethisterone và ethinyl oestradiol huyết tương. Sự tăng nồng độ này nên được xem xét khi chọn lựa liều thuốc tránh thai uống.

Colestipol: Nồng độ của atorvastatin trong huyết tương giảm (xấp xỉ 25%) khi phối hợp điều trị Lipiget (atorvastatin) với colestipol.

Antacid: Việc phối hợp điều trị Lipiget (atorvastatin) với hỗn dịch kháng acid tổng có chứa magnesium và aluminium hydroxide làm giảm nồng độ atorvastatin huyết tương xấp xỉ 35%; tuy nhiên hiệu quả hạ LDL-C thì không thay đổi.

Warfarin: Việc phối hợp điều trị Lipiget (atorvastatin) với warfarin làm giảm nhẹ thời gian prothrombin (1,7 ± 0,4 giây) trong suốt 4 ngày đầu tiên dùng Lipiget (atorvastatin) liều 80mg. Dùng tiếp tục trong 15 ngày thì thời gian prothrombin trở lại bình thường khi kết thúc điều trị với Lipiget. Tuy nhiên, cần theo dõi cẩn thận khi chỉ định Lipiget cho bệnh nhân đang dùng warfarin.

SỬ DỤNG Ở PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Lipiget bị chống chỉ định ở phụ nữ có thai và trong khi cho con bú do những tác dụng phụ nghiêm trọng có thể xảy ra cho trẻ sơ sinh. Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng những biện pháp tránh thai thích hợp.

Trong trường hợp dự định có thai, việc thụ thai được cho phép sau khi ngừng việc điều trị với Lipiget 1 tháng.

QUẢ LIỀU

Không có hiệu quả đặc biệt nào khi dùng Atorvastatin quá liều. Nếu có quá liều, tiến hành điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ cần thiết. Do thuốc gắn kết mạnh với protein huyết tương, khó làm tăng thanh thải Atorvastatin đáng kể bằng cách thẩm tách máu.

BAO QUẢN:

Bao quản trong bao bì kín ở nhiệt độ phòng <30°C, tránh ánh sáng và ẩm.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI: 10 Viên x 1 vi/Hộp

HẠN SỬ DỤNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

KHUYẾN CÁO:

- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*
- *Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến của bác sĩ*
- *Thuốc này chỉ được dùng theo sự kê toa của bác sĩ*
- *Tránh xa tầm tay trẻ em*

Manufactured by:



Getz
pharma
(PVT) LIMITED | 29-30/27,
www.getzpharma.com | K.I.A., Karachi,
Pakistan