*Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

# Amlodipine/Atorvastatin Normon 5 mg/10 mg film coated tablets

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

## 1. THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa

Thành phần hoạt chất:

Amlodipin (dưới dạng amlodipin besylat) ..... 5 mg

Atorvastatin (dưới dạng muối calci trihydrat) ..... 10 mg

Thành phần tá dược: tinh bột tiền hồ hóa, cellulose vi tinh thể, natri croscarmellose, polysorbat 80, hỗn hợp calci carbonat/tinh tiền hồ hóa, silica colloidal khan, magnesi stearat, Opadry II White 85F18422, hypromlose.

## 2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

*Mô tả dạng bào chế*: Viên nén bao phim màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, hai mặt lồi, một mặt có khắc số "5/10".

## 3. CHỈ ĐỊNH

AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets được chỉ định ở những bệnh nhân thích hợp điều trị với cả amlodipine và atorvastatin.

**Amlodipin**

*Tăng huyết áp*

Amlodipine được chỉ định cho việc điều trị tăng huyết áp, có tác dụng làm giảm huyết áp. Hạ huyết áp làm giảm nguy cơ mắc các biến chứng tim mạch gây tử vong và không tử vong, chủ yếu là đột quỵ và nhồi máu cơ tim.

Amlodipine có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác.

*Bệnh động mạch vành (CAD)*

*Đau thắt ngực ổn định mạn tính*

Amlodipine được chỉ định sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác để điều trị triệu chứng đau thắt ngực ổn định mạn tính.

*Đau thắt ngực do co thắt mạch vành (Đau thắt ngực Prinzmetal hoặc không ổn định)*

Amlodipine được chỉ định sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuốc chống đau thắt ngực khác để điều trị chứng đau thắt ngực đã được xác nhận hoặc nghi ngờ do co thắt mạch máu

*CAD đã được ghi nhận bằng chụp X-quang mạch máu*

Ở những bệnh nhân có CAD được ghi nhận gần đây bằng chụp X quang mạch máu và không bị suy tim hoặc phân suất tống máu <40%, amlodipine được chỉ định để giảm nguy cơ nhập viện vì đau thắt ngực và giảm nguy cơ cần làm phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành.

**Atorvastatin**

Điều trị bằng thuốc ức chế HMG-CoA-reductase (chất thay đổi lipid) chỉ nên là một thành phần của can thiệp nhằm yếu tố nguy cơ ở những người có nguy cơ mắc bệnh mạch máu xơ vữa do tăng cholesterol máu tăng lên đáng kể. Điều trị bằng thuốc được khuyến nghị như một biện pháp bổ trợ cho chế độ ăn kiêng khi đáp ứng với chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol và các biện pháp không dùng thuốc khác đơn thuần là không đủ. Ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CHD) hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của CHD, atorvastatin có thể được bắt đầu đồng thời với việc hạn chế ăn kiêng.

*Phòng ngừa bệnh tim mạch (CVD) ở người lớn*

Ở những bệnh nhân trường thành không có bệnh mạch vành rõ rệt về mặt lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành như tuổi tác, hút thuốc lá, tăng huyết áp, HDL-cholesterol thấp (HDL-C) hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim (MI)
- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ cần làm các thủ thuật tái thông mạch và đau thắt ngực

Ở bệnh nhân tiểu đường typ 2 và không có bệnh mạch vành rõ ràng trên lâm sàng, nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành như bệnh võng mạc, albumin niệu, hút thuốc hoặc tăng huyết áp, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Giảm nguy cơ đột quỵ

Ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành có biểu hiện lâm sàng, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim không gây tử vong
- Giảm nguy cơ đột quỵ tử vong và không tử vong
- Giảm nguy cơ phải làm thủ thuật tái thông mạch máu
- Giảm nguy cơ nhập viện vì suy tim sung huyết (CHF)
- Giảm nguy cơ đau thắt ngực

*Tăng lipid máu*

Atorvastatin được chỉ định:

- Dưới dạng thuốc bổ trợ cho chế độ ăn uống để giảm mức tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), và mức triglyceride (TG) và tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb)
- Dưới dạng thuốc bổ trợ cho chế độ ăn hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol và các biện pháp không dùng thuốc khác đơn thuần là không đủ. Ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành (CHD) hoặc có nhiều yếu tố nguy cơ của CHD, atorvastatin có thể được bắt đầu đồng thời với việc hạn chế ăn kiêng.
- Dưới dạng thuốc bổ trợ cho chế độ ăn uống để giảm mức tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) và mức triglyceride (TG) và tăng HDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson typ IIa và IIb)
- Dưới dạng thuốc bổ trợ cho chế độ ăn uống để điều trị cho bệnh nhân có nồng độ TG huyết thanh cao (Fredrickson Loại IV);
- Để điều trị cho bệnh nhân mắc chứng rối loạn chuyển hóa protein máu nguyên phát (Fredrickson Loại III) không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn uống
- Giảm C toàn phần và LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu đồng hợp tử (HoFH) như một chất hỗ trợ cho các biện pháp hạ lipid khác (ví dụ: tách lọc LDL) hoặc nếu các phương pháp điều trị như vậy không có sẵn
- Dưới dạng thuốc bổ trợ cho chế độ ăn uống để giảm mức C toàn phần, LDL-C và apo B ở bệnh nhân nhi, từ 10 đến 17 tuổi, bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (HeFH) sau khi đã thử áng liệu pháp chế độ ăn uống phù hợp, có những phát hiện sau
  a. LDL-C vẫn ≥ 190 mg / dL hoặc
  b. LDL-C vẫn ≥ 160 mg / dL và:
     - có tiền sử gia đình dương tính với CVD sớm hoặc
     - có hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ CVD khác ở bệnh nhân nhi

*Hạn chế sử dụng*

Atorvastatin chưa được nghiên cứu trong các tình trạng khi bắt thường lipoprotein chủ yếu là tăng chylomicron (Fredrickson typ I và V)

## 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

**Cách dùng**

Thuốc được sử dụng đường uống.

**Liều dùng**

Liều dùng của dạng phối hợp của amlodipin và atorvastatin phải được điều chỉnh ở từng bệnh nhân tùy theo mức độ tăng huyết áp/đau thắt ngực và tăng lipid máu. Liều amlodipin và atorvastatin cần được xác định một cách độc lập.

AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets có thể được dùng thể cho các chế phẩm riêng biệt của hai hoạt chất.

AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets có thể được sử dụng để bổ sung liều đang cho bệnh nhân đang sử dụng amlodipin hoặc atorvastatin

AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets có thể được sử dụng để điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân bị tăng lipid máu và tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực.

*Amlodipin*

Liều uống hạ huyết áp ban đầu thông thường của amlodipin là 5 mg mỗi ngày một lần, và liều tối đa là 10 mg mỗi ngày một lần.

Trẻ em trên 6 tuổi, người lớn nhẹ cân, thể trạng yếu, bệnh nhân cao tuổi, hoặc bệnh nhân suy gan có thể dùng liều khởi đầu 2,5 mg một lần mỗi ngày. Liều này cũng có thể được sử dụng khi chỉ định thêm amlodipin vào liệu pháp hạ huyết áp khác.

Hiệu chỉnh liều theo mục tiêu huyết áp. Thông thường, khoảng cách giữa các lần hiệu chỉnh liều là từ 7-14 ngày. Hiệu chỉnh liều có thể tiến hành thường xuyên hơn nếu bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ.

Đau thắt ngực: Liều khuyến cáo của amlodipin đối với chứng đau thắt ngực ổn định hoặc co thắt mạch vành là 5–10 mg. Có thể dùng liều thấp hơn ở người già và bệnh nhân suy gan. Hầu hết bệnh nhân cần liều 10 mg để đạt được hiệu quả.

Bệnh mạch vành: Khoảng liều khuyến cáo của amlodipin là 5–10 mg mỗi ngày một lần. Hầu hết bệnh nhân cần liều 10 mg để đạt được hiệu quả.

Trẻ em: Liều uống hạ huyết áp hiệu quả của amlodipin ở trẻ em từ 6–17 tuổi là 2,5 mg đến 5 mg một lần mỗi ngày. Liều vượt quá 5 mg mỗi ngày chưa được nghiên cứu ở trẻ em.

*Atorvastatin*

Atorvastatin (Tăng lipid máu)

Tăng lipid máu đồng hợp tử có tính gia đình hoặc không và rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson loại IIa và IIb). liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 hoặc 20 mg mỗi ngày một lần. Bệnh nhân cần giảm LDL-C mạnh (trên 45%) có thể khởi đầu với liều 40 mg mỗi ngày một lần. Khoảng liều điều trị của atorvastatin là 10 đến 80 mg mỗi ngày một lần. Atorvastatin dùng một liều duy nhất tại bất kỳ thời điểm nào trong ngày, không phụ thuộc bữa ăn.

Liều khởi đầu và liều duy trì của atorvastatin phải được điều chỉnh ở từng bệnh nhân tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh và đáp ứng của từng bệnh nhân.

Sau khi bắt đầu và/hoặc khi cần điều chỉnh liều atorvastatin, cần xét nghiệm các chỉ số lipid trong vòng 2 đến 4 tuần và hiệu chỉnh liều hợng *cho phù hợp*

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử: 10 đến 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên được sử dụng như là một thuốc bổ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ, gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp (apheresis LDL)).

Phối hợp với các thuốc điều trị hạ lipid máu khác: Atorvastatin có thể được sử dụng với nhựa gắn acid mật. Theo dõi các dấu hiệu của bệnh cơ ở bệnh nhân sử dụng đồng thời các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin) và fibrat.

Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi (10–17 tuổi): liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg / ngày; liều khuyến cáo tối đa là 20 mg / ngày (liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu).

Điều chỉnh liều lượng statin theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều tăng đợt cách nhau không quá 4 tuần, cho tới khi đạt nồng độ cholesterol LDL mong muốn, hoặc khi đạt liều tối đa.

Liều dùng của atorvastatin khi phối hợp với các chất ức chế protease của HIV và HCV: xem thêm phần Trong tác thuốc.

Bệnh nhân suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều atorvastatin ở bệnh nhân suy thận.

## 5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc hoặc chlhydropyridin.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú

Bệnh gan tiến triển bao gồm cả các trường hợp transaminase huyết thanh tăng dai dẳng không rõ nguyên nhân.

Không dùng cho những người suy tim chưa được điều trị ổn định.

Kết hợp với itraconazol, ketoconazol, telithromycin

Hạ huyết áp nặng

Bệnh nhân sốc tim

Bệnh nhân có tắc nghẽn tuần hoàn tiến quan đến tâm thất trái (như hẹp động mạch chủ nặng)

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

**Ảnh hưởng trên cơ xương**

Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin. Nên xét nghiệm creatine phosphokinase (CPK) trước khi bắt đầu điều trị 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 đây, tiền sử bị 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 CPK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Bệnh cơ được xác định là đau cơ hay yếu cơ có kèm theo tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), cần được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau hay yếu cơ và/hoặc tăng đáng kể CPK. 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 CPK, đề có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nên ngừng điều trị với atorvastatin nếu xuất hiện CPK tăng đáng kể hoặc nếu có chẩn đoán hay nghi ngờ có bệnh cơ.

Nguy cơ xuất hiện bệnh cơ trong qua trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibric, erythromycin, niacin, các thuốc kháng nấm nhóm azol, colchicin, telaprevir, boceprevir hoặc phối hợp giữa tipranavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên ức chế chuyển hóa tại cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4) và hoặc quá trình vận chuyển thuốc. CYP3A4 là isozym đặc trên của gan được biết có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sĩ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibric, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu niacin liều cao (> 1g/ngày), colchicin cần cân nhắc thận trọng các lợi ích và rủi ro có thể có và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của đợt điều trị và trong bất kỳ giai đoạn điều chỉnh liều tăng lên nào của cả hai thuốc. Do vậy, cần phân cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc đề cập ở trên. Ngừng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fibratic. Trong các tình huống nay, có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatin phosphokinase (CPK), nhưng không có đảm bảo chắc chắn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp ngăn ngừa được bệnh cơ trầm trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase

Cũng như các thuốc khác trong nhóm này, đã có báo cáo trên toàn cầu về các trường hợp tiêu hủy cơ vân liên quan đến sự tồn tại của thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ gây tăng tiêu hủy cơ vân, cần kiểm soát chặt chẽ ảnh hưởng đối với cơ xương trên những bệnh nhân này.

Cần ngừng tạm thời hoặc ngừng hẳn việc điều trị bằng atorvastatin ở bất kỳ bệnh nhân nào có các tình trạng cấp tính, nghiêm trọng gợi ý rằng có bệnh cơ hoặc có yếu tố rủi ro dễ đưa đến suy thận thứ phát sau tiêu hủy cơ vân (ví dụ: nhiễm khuẩn cấp tính nặng, giảm huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương; các rối loạn về chuyển hoá, nội tiết và điện giải nặng; và các cơn động kinh không được kiểm soát).

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.

**Ảnh hưởng trên gan**

Cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, sau khi điều trị bằng atorvastatin đã có báo cáo về trường hợp tăng transaminase huyết thanh ở mức độ vừa phải (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Chức năng gan đã được theo dõi trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng atorvastatin với các liều 10mg, 20mg, 40mg và 80mg trước khi cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN] ở 2 hay 3 lần đo) xuất hiện ở 0.7% các bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng này. Tỷ lệ xuất hiện các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2%; 0,2%, 0,6% và 2,3% tương ứng với các liều 10mg, 20mg, 40mg và 80mg. Nhìn chung các trường hợp tăng men gan này không liên quan tới vàng da hay các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều atorvastatin hay ngắt quãng hay ngừng điều trị bằng atorvastatin thì transaminase trở lại như mức ban đầu trước khi điều trị.

Phần lớn các bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều giảm xuống mà không có di chứng nào.

Cần 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. Các bệnh nhân có transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi sự bất thường này được giải quyết. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường một cách dai dẳng, cần giảm liều hay ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase. Nên thận trọng khi sử dụng Atorvastatin ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

**Tăng cường chứng đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim**

Đau thắt ngực trầm trọng và nhồi máu cơ tim cấp tính có thể tăng lên sau khi bắt đầu hoặc tăng liều amlodipin, đặc biệt với bệnh nhân bị bệnh động mạch vành tắc nghẽn nặng.

**Hạ huyết áp triệu chứng**

Hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra khi sử dụng amlodipin, đặc biệt ở những bệnh nhân hẹp động mạch chủ nặng.

**Ảnh hưởng đến chức năng nội tiết**

Các chất ức chế HMG-CoA đã được báo cáo làm tăng nồng độ HbA1c và tăng nhanh nồng độ glucose máu, trong đó có atorvastatin.

Các statin can thiệp vào quá trình tổng hợp cholesterol và tế bỉ thuyết có thể làm ngưng sản xuất steroid tuyến thượng thận và/hoặc tuyến sinh dục. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng atorvastatin không làm giảm nồng độ cortisol huyết tương có bản hoặc giảm dự trữ tuyến thượng thận. Ảnh hưởng của statin lên chức năng sinh lý nam chưa được nghiên cứu vẫn sẽ lượng bệnh nhân đầy đủ. Các hiệu ứng trên, nếu có, trên trục tuyến yên-tuyến sinh dục ở giảy nữ tiền mãn kinh chưa được biết. Tránh phối hợp statin với các loại thuốc có thể làm giảm mức độ hoặc hoạt động của steroid nội tinh như như ketoconazol, spironolacton và cimetidin.

**Độc tính trên hệ thần kinh trung ương**

Các tổn thương trên hệ thần kinh trung ương được quan sát thấy khi dùng liều cao ở chó, nhưng không phát hiện trên chuột.

**Đột quỵ xuất huyết**

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thoáng mãn cục bộ thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80mg cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80mg cao hơn so với nhóm dùng giả dược (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng giả dược). Bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tái phát (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng giả dược). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80mg, bất kỳ loại đột quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn.

## 7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

***Phụ nữ có thai***

Không sử dụng thuốc trong thời gian mang thai

*Amlodipin*. Các thuốc chẹn kênh calci có thể ức chế cơn co tử cung sớm. Tuy nhiên, thuốc không có tác dụng bất lợi cho quá trình sinh đẻ. Phải tính đến nguy cơ thiếu oxy cho thai nhi nếu gây hạ huyết áp ở người mẹ, vì có nguy cơ làm giảm tưới máu nhau thai. Đây là nguy cơ chung khi dùng các thuốc điều trị tăng huyết áp, chúng có thể làm thay đổi lưu lượng máu do giảm mạch ngoại biên. Ở động vật thực nghiệm, thuốc chẹn kênh calci có thể gây quái thai ở dạng di tật xương. Vì vậy, tránh dùng amlodipin cho người mang thai, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

*Atorvastatin*: Vì các statin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả nhiều chất khác có hoạt tính sinh học dẫn xuất từ cholesterol, nên thuốc có thể gây hại cho thai nhi nếu dùng cho người mang thai. Vì vậy chống chỉ định dùng statin trong thời kỳ mang thai.

***Phụ nữ cho con bú***

*Amlodipin*: Chưa có thông báo nào đánh giá sự tích lũy của amlodipin trong sữa mẹ

*Atorvastatin*: Nhiều statin phân bố vào sữa. Do tiềm năng có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cho trẻ nhũ đang bú sữa mẹ, nên chống chỉ định dùng statin ở người cho con bú.

## 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Amlodipin có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Nếu bệnh nhân dùng amlodipin bị chóng mặt, nhức đầu, mệt mỏi hoặc buồn nôn, thận trọng khi lái xe và sử dụng máy móc.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

*Amlodipine/Atorvastatin Normon 5mg/10mg:*

Chưa có nghiên cứu về tương tác thuốc-thuốc đã được thực hiện với Amlodipine/Atorvastatin Normon 5mg/10mg và các thuốc khác.

*Lưu ý khi sử dụng đồng thời:*

Các thuốc điều trị tăng huyết áp khác: Các thuốc điều trị tăng huyết áp thường được sử dụng (ví dụ thuốc chẹn alpha, thuốc lợi tiểu) và các thuốc khác có thể gây tác dụng bất lợi làm hạ huyết áp (ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc chẹn alpha trong điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính) có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của điều trị phối hợp.

*Amlodipin*

Thuốc ức chế CYP3A4: Sử dụng amlodipin đồng thời với các thuốc ức chế mạnh hoặc ức chế trung bình CYP3A4 (thuốc ức chế protease, thuốc chống nấm nhóm azol, thuốc nhóm macrolid như erythromycin hoặc clarithromycin, verapamil hoặc diltiazem) có thể gây tăng đáng kể nồng độ amlodipin. Vì vậy cần theo dõi tích trạng huyết áp và phụ nữ khi sử dụng đồng thời amlodipin với các thuốc ức chế CYP3A4 để xác định mức độ hiệu chỉnh liều cần thiết.

Thuốc gây cảm ứng CYP3A4: Không có thông tin về tác động của thuốc gây cảm ứng CYP3A4 trên amlodipin vẫn một định lượng, cần theo dõi bệnh nhân về hiệu quả lâm sàng đầy đủ khi amlodipin được dùng đồng thời với thuốc gây cảm ứng CYP3A4.

Sildenafil: Theo dõi tình trạng huyết áp khi sử dụng phối hợp amlodipin với sildenafil.

Các thuốc ức chế miễn dịch: Amlodipin có thể làm tăng nồng độ trong máu của cyclosporin hoặc tacrolimus khi dùng đồng thời. Nên thường xuyên theo dõi nồng độ trong máu của cyclosporin và tacrolimus và có biện pháp hiệu chỉnh liều phù hợp.

*Atorvastatin*

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

*Thuốc ức chế mạnh CYP3A4*: Atorvastatin chuyển hóa qua CYP3A4. Sử dụng đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong máu. Mức độ tăng cường tác dụng và độc tính phụ thuộc vào mức độ ức chế CYP3A4 của các thuốc phối hợp.

*Clarithromycin*: Tránh sử dụng atorvastatin liều trên 20 mg khi đang sử dụng clarithromycin.

*Phối hợp với các thuốc ức chế protease của HIV và HCV*

Tránh sử dụng atorvastatin phối hợp với telaprevir, tipranavir/ritonavir

Thận trọng khi phối hợp với lopinavir/ritonavir và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất.

Không sử dụng quá 20 mg atorvastatin một ngày khi phối hợp với darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir.

Không sử dụng quá 40 mg atorvastatin một ngày khi phối hợp với nelfinavir.

*Itraconazol*: Tránh sử dụng atorvastatin liều trên 20 mg khi đang sử dụng itraconazol.

Nước bưởi chùm: một hoặc nhiều thành phần trong nước bưởi chùm có tác dụng ức chế CYP3A4, do đó, có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi sử dụng nước 1,2 lít nước ép một ngày.

*Cyclosporin*: atorvastatin và chất chuyển hóa của nó là cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Các chất ức chế OATP1B1 (như cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Diện tích dưới đường cong của atorvastatin tăng đáng kể khi phối hợp atorvastatin 10 mg với cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày so với dùng atorvastatin đơn độc. Do đó, tránh phối hợp atorvastatin với cyclosporin.

*Gemfibrozil*: tránh phối hợp atorvastatin với gemfibrozil do tăng nguy cơ tiêu cơ vân của các thuốc ức chế HMG-CoA

*Các fibrat khác*: tăng nguy cơ bệnh cơ của các thuốc ức chế HMG-CoA khi phối hợp với các fibrat

*Niacin*: Nguy cơ tăng tác động không mong muốn trên cơ-xương khi phối hợp atorvastatin với niacin liều cao > 1 g/ngày, có thể cần giảm liều của atorvastatin.

*Rifampin hoặc các chất cảm ứng CYP3A4 khác*: phối hợp atorvastatin với các chất cảm ứng CYP3A4 (như efavirenz, rifampin) có thể dẫn tới thay

đổi nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tác động kép của rifampin (vừa gây ức chế CYP 3A4 và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khuyến cáo chỉ định đồng đường thời atorvastatin với rifampin do khi uống atorvastatin chậm hơn sau khi uống rifampin sẽ dẫn tới giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

*Digoxin*: khi sử dụng đồng thời các liều lặp lại của digoxin và atorvastatin nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định của digoxin tăng lên (xấp xỉ 20%). Do đó cần giám sát mức độ digoxin ở các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Các thuốc tránh thai đường uống: dùng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) của norethindron và ethinyl estradiol lên xấp xỉ 30% và 20%. Cần xem xét đến sự tăng này khi lựa chọn một thuốc tránh thai đường uống cho những phụ nữ đang được điều trị bằng atorvastatin.

*Warfarin*: 1 nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và warfarin đã được tiến hành và không quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

*Colchicin*: các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin được sử dụng đồng thời với colchicin, vì vậy cần thận trọng khi chỉ định atorvastatin chung với colchicin.

## 10.TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn được xếp loại theo nhóm tần suất, đầu tiên là thường gặp nhất, sử dụng quy ước sau đây: rất thường gặp (≥1/10); thường gặp (≥1/100, <1/10); ít gặp (≥1/1000, <1/100); hiếm gặp (≥1/10000, <1/1000); rất hiếm gặp (< 1/10000) kể cả các báo cáo riêng lẻ.

| Các rối loạn | Biểu hiện | Tần suất | |
|---|---|---|---|
| | | Amlodipin | Atorvastatin |
| **Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng** | Viêm mũi họng | - | Thường gặp |
| **Rối loạn hệ tạo máu và hệ bạch huyết** | Giảm bạch cầu | Rất hiếm gặp | - |
| | Giảm tiểu cầu | Rất hiếm gặp | Hiếm gặp |
| **Rối loạn hệ miễn dịch** | Quá mẫn | Rất hiếm gặp | Thường gặp |
| | Sốc phản vệ | - | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng** | Hạ đường huyết | - | Ít gặp |
| | Tăng đường huyết | Rất hiếm gặp | Thường gặp |
| | Tăng cân | Ít gặp | Ít gặp |
| | Giảm cân | Ít gặp | - |
| | Chán ăn | - | Ít gặp |
| **Rối loạn tâm thần** | Mất ngủ | Ít gặp | Ít gặp |
| | Rối loạn tâm thần (bao gồm lo âu) | Ít gặp | - |
| | Ác mộng | - | Ít gặp |
| | Chán nản | Ít gặp | Không rõ tần suất |
| **Rối loạn hệ thần kinh** | Buồn ngủ | Thường gặp | - |
| | Chóng mặt | Thường gặp | Ít gặp |
| | Nhức đầu (đặc biệt trong giai đoạn đầu điều trị) | Thường gặp | Thường gặp |
| | Run | Ít gặp | - |
| | Giảm cảm giác, dị cảm | Ít gặp | Ít gặp |
| | Ngất | Ít gặp | - |
| | Tăng trương lực cơ | Rất hiếm gặp | - |
| | Bệnh lý thần kinh ngoại vi | Rất hiếm gặp | Hiếm gặp |
| | Giảm tri nhớ | - | Ít gặp |
| | Rối loạn vị giác | Ít gặp | Ít gặp |
| | Hội chứng ngoại tháp | Không rõ tần suất | - |
| **Rối loạn thị giác** | Mờ mắt | Ít gặp | - |
| | Rối loạn thị lực bao gồm nhìn đôi | Thường gặp | Hiếm gặp |
| **Rối loạn tai và ốc tai** | Ù tai | Ít gặp | Ít gặp |
| | Mất thính lực | - | Rất hiếm gặp |
| **Rối loạn nhịp tuần hoàn** | Đánh trống ngực | Thường gặp | - |
| | Loạn nhịp tim (bao gồm nhịp tim chậm, nhịp thất nhanh, rung tâm nhĩ) | Thường gặp | - |
| | Đau thắt ngực | Hiếm gặp | - |
| | Nhồi máu cơ tim | Rất hiếm gặp | - |
| | Đỏ mặt | Thường gặp | - |
| | Hạ huyết áp | Ít gặp | - |
| | Viêm mạch | Rất hiếm gặp | - |
| **Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất** | Đau họng | - | Thường gặp |
| | Chảy máu cam | - | Thường gặp |
| | Khó thở | Thường gặp | - |
| | Viêm mũi | Ít gặp | - |
| | Ho | Ít gặp | - |
| | Viêm mô kẽ phổi | - | Không rõ tần suất |
| **Rối loạn tiêu hóa** | Tăng sản lợi | Rất hiếm gặp | - |
| | Buồn nôn | Thường gặp | Thường gặp |
| | Đau bụng trên, đau bụng dưới | Thường gặp | Ít gặp |
| | Nôn | Ít gặp | Ít gặp |
| | Khó tiêu | Thường gặp | Thường gặp |
| | Rối loạn nhu động ruột (bao gồm tiêu chảy và táo bón) | Thường gặp | - |
| | Khô miệng | Ít gặp | - |
| | Rối loạn vị giác | Ít gặp | - |
| | Tiêu chảy, táo bón, đầy hơi | - | Thường gặp |
| | Viêm da dày | Rất hiếm gặp | - |
| | Viêm tụy | Rất hiếm gặp | Ít gặp |
| | Ợ hơi | - | Ít gặp |
| **Rối loạn gan mật** | Viêm gan | Rất hiếm gặp | Ít gặp |
| | Ứ mật | - | Hiếm gặp |
| | Suy gan | - | Rất hiếm gặp |
| | Vàng da | Rất hiếm gặp | - |
| **Rối loạn da và cấu trúc dưới da** | Viêm da bóng nước có bóng bạn đa dạng | Rất hiếm gặp | Hiếm gặp |
| | Phù Quincke | Rất hiếm gặp | - |
| | Hồng ban đa dạng | Rất hiếm gặp | - |
| | Rụng tóc | Ít gặp | Ít gặp |
| | Xuất huyết | Ít gặp | - |
| | Đổi màu da | Ít gặp | - |
| | Ngứa | Ít gặp | Ít gặp |
| | Nổi mẩn | Ít gặp | Ít gặp |
| | Tăng tiết mồ hôi | Ít gặp | - |
| | Phát ban | Ít gặp | - |
| | Nổi mề đay | Ít gặp | Ít gặp |
| | Phù mạch | Rất hiếm gặp | Hiếm gặp |
| | Viêm da tróc vảy | Rất hiếm gặp | - |
| | Nhạy cảm với ánh sáng | Rất hiếm gặp | - |
| | Hội chứng Stevens Johnson | Rất hiếm gặp | Hiếm gặp |
| | Bệnh thượng bì bóng nước | - | Hiếm gặp |
| **Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết** | Sưng khớp (bao gồm sưng mắt cá chân) | Thường gặp | Thường gặp |
| | Chuột rút, co cứng cơ | Thường gặp | Thường gặp |
| | Đau cơ, đau khớp | Ít gặp | Thường gặp |
| | Đau lưng | Ít gặp | Thường gặp |
| | Đau tử cung | - | Ít gặp |
| | Đau chi | - | Thường gặp |
| | Mỏi cơ | - | Ít gặp |
| | Viêm cơ tim | - | Hiếm gặp |
| | Tiêu cơ vân, bệnh cơ | - | Hiếm gặp |
| | Viêm gân, hiếm khi gây đứt gân | - | Hiếm gặp |
| | Hoại tử cơ tự miễn | - | Không rõ tần suất |
| **Rối loạn thận và tiết niệu** | Khó tiểu, tiểu đêm, tiểu rắt | Ít gặp | - |
| | Bất lực | Ít gặp | - |
| **Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú** | Chứng vú to ở nam giới | Ít gặp | Hiếm gặp |
| **Rối loạn toàn thân và tại vị trí đường thuốc** | Phù | Rất thường gặp | Rất hiếm gặp |
| | Phù ngoại biên | - | Ít gặp |
| | Mệt mỏi | Thường gặp | Ít gặp |
| | Suy nhược | Thường gặp | Ít gặp |
| | Đau ngực | Ít gặp | Ít gặp |
| | Đau | Ít gặp | - |
| | Khó chịu | Ít gặp | Ít gặp |
| | Sốt | - | Ít gặp |
| **Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm** | Tăng men gan (ALT, AST), chủ yếu liên quan đến ứ mật | Rất hiếm gặp | Thường gặp |
| | Tăng creatinin máu | - | Thường gặp |
| | Xét nghiệm máu trong nước tiểu | - | Ít gặp |

Atorvastatin có thể gây một số tác dụng không mong muốn khác như suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn ...), tăng đường huyết, tăng HbA1c.

## 11.QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Chưa có kinh nghiệm về quá liều Amlodipine/Atorvastatin Normon 5mg/10mg.

Quá liều amlodipin có thể dẫn đến giãn mạch ngoại biên quá mức và có thể làm nhịp tim nhanh phản xạ. Đã có báo cáo về hạ huyết áp toàn thân rõ rệt và có khả năng kéo dài kể cả dẫn đến sốc và gây tử vong.

Quá liều amlodipin có thể dẫn đến giãn mạch ngoại vi quá mức và có thể nhịp tim nhanh phản xạ. Ngay cơ hạ huyết áp toàn thân kéo dài và đáng kể có thể dẫn đến hoặc bao gồm sốc và gây tử vong đã được báo cáo. Hạ huyết áp có ý nghĩa lâm sàng do quá liều amlodipin bắt buộc phải hỗ trợ tim mạch tích cực bao gồm cả theo dõi thường xuyên chức năng tim và hô hấp, nâng cao các chi và chú ý đến thể tích dịch lưu thông và lượng nước tiểu.

Thuốc gây co mạch có thể hữu ích trong việc phục hồi trường lực mạch và huyết áp, với điều kiện là không bị chống chỉ định sử dụng.

Nếu mới dùng thuốc, có thể xem xét gây nôn hoặc rửa dạ dày.

Sử dụng than hoạt cho những người tình nguyện khỏe mạnh ngay lập tức hoặc tới đa 2 giờ sau khi dùng amlodipin đã cho thấy làm giảm đáng kể sự hấp thu amlodipin.

Tiêm tĩnh mạch calci gluconat có thể có lợi ích trong việc làm đảo ngược những ảnh hưởng của sự phong bế kênh calci.

Không có cách điều trị cụ thể cho quá liều atorvastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Atorvastatin liên kết với protein huyết tương, do đó, chạy thận nhân tạo không làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

## 12.ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Dược tính dược lực học**

Nhóm dược lý: Thuốc phối hợp chẹn kênh calci và ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10BX03

AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets là sự kết hợp của amlodipin- một thuốc chẹn kênh calci và atorvastatin- một thuốc ức chế HMG-CoA reductase

**Amlodipin:**

Thành phần amlodipin của AMLODIPINE/ATORVASTATIN NORMON 5 mg/10 mg film coated tablets ngăn cản sự đi qua màng của ion calci vào cơ tim và cơ trơn mạch máu. Cơ chế tác động chống tăng huyết áp của amlodipin là do tác dụng làm giãn trực tiếp cơ trơn mạch máu, gây ra giảm kháng lực của mạch máu ngoại biên và giảm huyết áp. Các dữ liệu trên thực nghiệm cho thấy là amlodipin gắn kết với cả vị trí kết hợp với dihydropyridin và không phải dihydropyridin. Tiến trình co thắt cơ tim và cơ trơn mạch máu phụ thuộc vào sự di chuyển các ion calci từ ngoại bào vào bên trong những tế bào này qua các kênh ion đặc hiệu.

Sau khi dùng các liều điều trị cho bệnh nhân bị tăng huyết áp, amlodipin làm giảm mạch dẫn đến giảm huyết áp khi nằm ngửa và khi đứng. Sự giảm huyết áp này không kèm theo thay đổi đáng kể của nhịp tim hoặc nồng độ catecholamin trong huyết tương khi dùng thuốc trong thời gian dài.

Nồng độ thuốc trong huyết tương có tương quan với tác dụng trên cả bệnh nhân trẻ và bệnh nhân cao tuổi.

Ở bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, liều điều trị của amlodipin dẫn đến giảm kháng lực của mạch máu thận và làm tăng tốc độ lọc của cầu thận và lượng huyết tương qua thận hiệu qua mà không làm thay đổi vì phân đoạn lọc hoặc protein niệu.

Cũng như các thuốc khác chẹn kênh calci, các chỉ số huyết động học đối với chức năng tim khi nghỉ và khi gắng sức (hoặc đi tăng bước) ở bệnh nhân có chức năng tâm thất bình thường được điều trị bằng amlodipin thường cho thấy tăng nhẹ về chỉ số tim mà không ảnh hưởng đáng kể trên dP/dt hoặc trên áp suất cuối kỳ tâm trương ở tâm thất trái hoặc trên thể tích máu. Trong các nghiên cứu về huyết động học, amlodipin không liên quan với tác dụng inotropic âm tính khi được dùng ở mức liều điều trị cho động vật thí nghiệm và người bình thường, ngay cả khi dùng kết hợp với thuốc chẹn beta cho người.

Amlodipin không làm thay đổi chức năng nút xoang nhĩ hoặc dẫn truyền nhĩ-thất ở động vật hoặc người bình thường. Trong các nghiên cứu lâm sàng trong đó amlodipin được dùng kết hợp với thuốc chẹn beta cho bệnh nhân bị tăng huyết áp hoặc đau thắt ngực không quan sát thấy phản ứng phụ nào về các thông số trên điện tâm đồ.

Amlodipin đã cho thấy tác dụng có lợi trên lâm sàng ở những bệnh nhân có cơn đau thắt ngực ổn định kéo dài, đau thắt ngực do co thắt mạch và bệnh động mạch vành đã được ghi nhận bằng chụp mạch máu.

**Atorvastatin:**

Atorvastatin là một thuốc thuộc nhóm statin có tác dụng điều hòa lipid máu. Các statin còn gọi là thuốc ức chế HMG-CoA reductase, vì thuốc ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, là enzym xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành acid mevalonic, một tiền chất sớm của cholesterol. Ức chế HMG-CoA reductase làm giảm tổng hợp cholesterol trong gan và làm giảm nồng độ cholesterol trong tế bào. Điều này kích thích làm tăng các thụ thể LDL-cholesterol trên màng tế bào gan, do đó làm tăng thanh thải LDL ra khỏi tuần hoàn. Statin làm giảm nồng độ cholesterol toàn bộ, LDL-c và VLDL-c trong huyết tương. Thuốc cũng có khuynh hướng làm giảm nồng độ triglycerid và làm tăng HDL-c trong huyết tương.

Ngoài ra, statin còn có tác dụng chống xơ vữa động mạch. Đa số đã chứng tỏ làm chậm quá trình tiến triển và hoặc làm thoái lui xơ vữa động mạch vành và hoặc động mạch cảnh. Cơ chế tác dụng hiện nay chưa biết đầy đủ, nhưng tác dụng này có thể độc lập đối với tác dụng điều hòa lipid huyết.

Tác dụng mạch máu: Statin làm giảm huyết áp ở người tăng huyết áp và tăng cholesterol huyết tiến phát. Tác dụng giảm huyết áp có thể liên quan đến phục hồi loạn năng nội mô do statin, hoạt hóa oxyd nitric synthase nội mô và làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương.

Tác dụng chống viêm: Ở người tăng cholesterol huyết, kèm hoặc không kèm bệnh động mạch vành cho thấy statin có thể có hoạt tính chống viêm. Liệu pháp statin ở những bệnh nhân này làm giảm nồng độ huyết tương CRP (C-reactive protein). Nồng độ CRP cũng giảm ở người bệnh có cholesterol huyết bình thường có nồng độ CRP cao trước khi điều trị. Tác dụng đối với nồng độ CRP không tương quan với thay đổi nồng độ LDL-c. Các nghiên cứu gần đây cho thấy làm giảm nồng độ CRP có thể làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim tái phát hoặc tử vong do nguyên nhân mạch vành.

Tác dụng đối với xương: Statin có thể làm tăng mật độ xương.

Tác dụng điều hòa lipid máu của các statin tương quan với liều lượng hơn là với nồng độ thuốc trong huyết tương. Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần và cholesterol LDL ở người bệnh tăng cholesterol huyết gia đình đồng hợp tử, bổ trợ cho các cách điều trị hạ lipid khác.

## 13.ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Amlodipin:

Hấp thu: Sau khi dùng đường uống amlodipin đơn độc với liều điều trị, nồng độ đỉnh của amlodipin trong huyết tương đạt được sau 6 - 12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được tính là 64-80%. Sinh khả dụng của amlodipin không bị ảnh hưởng do dùng thức ăn.

Phân bố: Thể tích phân bố khoảng 21 lít/kg. Các nghiên cứu in vitro với amlodipin cho thấy khoảng 97,5% thuốc trong tuần hoàn gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Amlodipin được chuyển hóa mạnh (khoảng 90%) ở gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Thải trừ: Sự đào thải amlodipin khỏi huyết tương có dạng 2 pha với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 30 - 50 giờ. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khi dùng liên tục trong 7 - 8 ngày. 10% amlodipin ban đầu và 60% chất chuyển hóa của amlodipin được thải trừ qua nước tiểu.

Atorvastatin:

Hấp thu: Sau khi uống, statin hấp thu nhanh và chuyển hóa mạnh bước đầu ở gan. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 14%. Thức ăn làm thay đổi sinh khả dụng toàn thân của một số statin trong đó có atorvastatin. Thức ăn làm giảm tốc độ và/hoặc mức độ hấp thu, nhưng độ giảm ít nên không làm thay đổi quan trọng về lâm sàng tác dụng điều hòa lipid huyết. Nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi uống một số statin có thể liên quan đến nhịp ngày đêm: trong đó uống atorvastatin vào buổi chiều tối làm nồng độ đỉnh thuốc trong huyết tương và vùng dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm 30 - 60%. Mặc dù sinh khả dụng giảm, tác dụng điều hòa lipid huyết của các statin đó uống lúc buổi chiều tối không thay đổi và bao hàm so với uống vào buổi sáng. Sau khi uống, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương của atorvastatin đạt được sau khoảng từ 1 – 2 giờ. Statin thường cho kết quả điều trị rõ trong vòng 1 – 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và làm thay đổi tối đa nồng độ lipoprotein và apolipoprotein trong vòng 4 – 6 tuần. Đối với người cao tuổi, từ 65 tuổi trở lên, nồng độ trong huyết tương của đa số các statin có thể cao hơn so với người trẻ tuổi nhưng không làm thay đổi tác dụng điều hòa lipid huyết. Đối với người suy thận nhẹ (hệ số thanh thải creatinin 61 – 90 ml/phút). Dược động học của statin không thay đổi nhiều. Tuy thiển, nếu suy thận nặng (hệ số thanh thải creatinin 10 – 30 ml/phút, nồng độ trong huyết tương của lovastatin hoặc rosuvastatin tăng.

Ở người suy gan, một số statin có thể tích lũy trong huyết tương trong đó có atorvastatin.

Phân bố: Tất cả các statin được phân bố chủ yếu vào gan, tuy vậy, một số statin (lovastatin, pravastatin, cũng có thể cả atorvastatin) cũng được phân bố vào các mô ngoài gan (lách, thận, tuyến thượng thận).

Tất cả các statin liên kết 88 – 99% với protein huyết tương, chủ yếu là albumin (trừ pravastatin là 50 %) Statin có thể qua nhau thai và phân bố vào sữa mẹ. Một số statin (lovastatin, simvastatin) qua hàng rào máu - não, còn các statin ái lipid kém (fluvastatin, pravastatin) không phân bố vào hệ thần kinh trung ương).

Chuyển hóa và thải trừ: Các thuốc nhóm statin chuyển hóa mạnh ở gan. Atorvastatin chuyển hóa do hệ enzym microsom cytochrom P450 (CYP), chủ yếu do isoenzym 3A4 (CYP 3A4) Atorvastatin chuyển hóa thành dạng chuyển hóa có hoạt tính. Atorvastatin có nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 14 giờ. Không có mối tương quan giữa thông số được động học với thời gian tác dụng điều trị (ở nhất 24 giờ). Chưa có dấu hiệu nào chứng tỏ thuốc tích lũy trong cơ thể khi dùng liều lặp lại nhiều lần. Do nửa đời đào thải trong huyết tương dài, atorvastatin có thể tích lũy trong huyết tương. Các thuốc nhóm statin được đào thải qua nước tiểu (2 – 20 % liều) và phân (60 – 90 % liều).

Amlodipin/Atorvastatin.

Sau khi uống dạng phối hợp, nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipin và atorvastatin đạt được sau 6 đến 12 giờ với amlodipin và 1 đến 2 giờ với atorvastatin. Sinh khả dụng của amlodipin và atorvastatin khi dùng dạng phối hợp không khác biệt so với khi dùng riêng biệt. Thức ăn không làm thay đổi sinh khả dụng của amlodipin nhưng làm giảm tốc độ và mức độ hấp thụ của atorvastatin, tuy nhiên, tác dụng làm giảm LDL-c không thay đổi.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Người cao tuổi:

Amlodipin: Do độ thanh thải amlodipin giảm ở bệnh nhân cao tuổi, AUC tăng khoảng 40-60%, có thể cần giảm liều ban đầu của amlodipin ở các bệnh nhân này.

Atorvastatin: nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở người cao tuổi tăng so với người trẻ.

Trẻ em:

Amlodipin: cần điều chỉnh liều amlodipin ở trẻ em theo thể trọng.

Atorvastatin: chưa có dữ liệu về dược động học ở trẻ em.

Giới tính:

Atorvastatin: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác cao hơn ở nam giới nhưng không có khác biệt về tác dụng lâm sàng.

Suy thận:

Dược động học của amlodipin và atorvastatin không bị ảnh hưởng đáng kể khi suy giảm chức năng thận. Do đó, có thể không cần hiệu chỉnh liều amlodipin và atorvastatin ở bệnh nhân suy thận.

Chạy thận nhân tạo:

Chưa có nghiên cứu về sử dụng hai hoạt chất này ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối. Tuy nhiên, có thể dự đoán rằng, chạy thận nhân tạo không làm giảm nồng độ amlodipin và atorvastatin trong huyết tương vì hai chất này liên kết mạnh với protein huyết tương.

Suy gan

Amlodipin: độ thanh thải amlodipin giảm ở người cao tuổi và bệnh nhân suy gan.

Atorvastatin: Ở những bệnh nhân bị bệnh gan do rượu mãn tính, nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng rõ rệt. Cmax và AUC lớn hơn gấp 4 lần ở bệnh nhân có mức phân loại Child-Pugh A. Cmax tăng khoảng 16 lần và AUC tăng gấp 11 lần ở bệnh nhân có mức phân loại Childs-Pugh B. Do đó, atorvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển.

Suy tim

Amlodipin: Ở những bệnh nhân suy tim vừa đến nặng, sự gia tăng AUC đối với amlodipin tương tự như trong người già và bệnh nhân suy gan

## 14.CÁC DẤU HIỆU LƯỠY VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

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

## 15.QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

## 16.ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và tránh ẩm

## 17.HẠN DÙNG CUA THUỐC

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

## 18.TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

## 19.TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

**LABORATORIOS NORMON, S.A.**
Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid), Tây Ban Nha

AMATVN/1