

(Rx) - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

## ATOREG 10, ATOREG 20, ATOREG 40

1. Tên thuốc: Atoрег 10, Atoрег 20, Atoрег 40

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

3. Thành phần công thức thuốc:

**Mỗi viên nén Atoрег 10 chứa:**

Thành phần dược chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat).....10mg.

Thành phần tá dược:

Colloidal silicon dioxyd, Natri carbonat, Cellulose vi tinh thể, L-Arginin, Lactose anhydrous, Croscarmellose natri, Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Opadry AMB white OY-B-28920 (Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum).....vừa đủ 1 viên.

**Mỗi viên nén Atoрег 20 chứa:**

Thành phần dược chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat).....20mg.

Thành phần tá dược:

Colloidal silicon dioxyd, Natri carbonat, Cellulose vi tinh thể, L-Arginin, Lactose anhydrous, Croscarmellose natri, Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Opadry AMB white OY-B-28920 (Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum).....vừa đủ 1 viên.

**Mỗi viên nén Atoрег 40 chứa:**

Thành phần dược chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat).....40mg.

Thành phần tá dược:

Colloidal silicon dioxyd, Natri carbonat, Cellulose vi tinh thể, L-Arginin, Lactose anhydrous, Croscarmellose natri, Hydroxypropyl cellulose, Magnesi stearat, Opadry AMB white OY-B-28920 (Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, lecithin, xanthan gum).....vừa đủ 1 viên.

4. Dạng bào chế:

Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Atoрег 10: Viên nén bao phim màu trắng, hình bầu dục, hai mặt lồi, một mặt có vạch phân liều, mặt còn lại có số "10".

Atoрег 20: Viên nén bao phim màu trắng, hình bầu dục, hai mặt lồi, một mặt có vạch phân liều, mặt còn lại có số "20".

Atoрег 40: Viên nén bao phim màu trắng, hình bầu dục, hai mặt lồi, một mặt có vạch phân liều, mặt còn lại có số "40".

5. Chỉ định:

**Tăng cholesterol máu:**

Atorvastatin được chỉ định điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipoprotein B và triglycerid ở người trưởng thành, thanh thiếu niên và trẻ em  $\geq 10$  tuổi bị tăng cholesterol máu nguyên phát bao gồm tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử hoặc tăng lipid máu kết hợp (hỗn hợp) (tương ứng với các loại IIa và IIb theo phân loại Fredrickson) khi sự kết hợp giữa chế độ ăn kiêng và các biện pháp điều trị không dùng thuốc khác không hiệu quả.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần ở người trưởng thành bị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử như một loại thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid khác (ví dụ như phương pháp phân tách LDL trong máu) hoặc khi không áp dụng được các phương pháp điều trị này.

***Phòng ngừa bệnh tim mạch:***

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các biến cố tim mạch, như một biện pháp hỗ trợ giúp làm giảm các yếu tố nguy cơ khác.

**6. Cách dùng, liều dùng:**

***Liều dùng:***

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ dinh dưỡng tiêu chuẩn giảm cholesterol trước khi sử dụng và nên duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị bằng atorvastatin.

Lựa chọn dạng bào chế phù hợp với việc chia liều.

Liều dùng nên được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức độ LDL-cholesterol ban đầu, mục tiêu của liệu pháp điều trị và đáp ứng của bệnh nhân với thuốc.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg một lần mỗi ngày. Điều chỉnh liều dùng nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều dùng tối đa là 80 mg một lần mỗi ngày.

***Tăng cholesterol máu nguyên phát và kết hợp (hỗn hợp):***

Đa số các bệnh nhân được sử dụng atorvastatin 10 mg một lần mỗi ngày. Có thể nhận thấy đáp ứng điều trị rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng điều trị tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng điều trị này được duy trì trong liệu pháp điều trị mạn tính.

***Tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử:***

Bệnh nhân nên bắt đầu sử dụng atorvastatin 10 mg mỗi ngày. Liều dùng nên được cá nhân hóa cho từng bệnh nhân và điều chỉnh mỗi 4 tuần tới 40 mg mỗi ngày. Sau đó, có thể tăng liều dùng lên tối đa là 80 mg mỗi ngày hoặc sử dụng kết hợp một thuốc gắn acid mật với 40 mg atorvastatin một lần mỗi ngày.

***Tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử:***

Dữ liệu sẵn có còn hạn chế.

Liều lượng atorvastatin được sử dụng cho bệnh nhân bị tăng cholesterol máu di truyền đồng hợp tử là 10 đến 80 mg mỗi ngày. Nên sử dụng atorvastatin như một loại thuốc hỗ trợ cho các phương pháp điều trị giảm lipid khác (ví dụ như phân tách lipoprotein LDL) ở các bệnh nhân này hoặc khi không áp dụng được các phương pháp điều trị này.

***Phòng ngừa bệnh tim mạch:***

Ở các thử nghiệm dự phòng ban đầu, liều lượng sử dụng là 10 mg/ngày. Khi cần thiết có thể sử dụng liều lượng cao hơn để đạt được mức LDL-cholesterol theo các hướng dẫn điều trị hiện hành.

***Sử dụng đồng thời với các thuốc khác:***

Ở bệnh nhân đang sử dụng thuốc kháng virus viêm gan C elbasvir/grazoprevir hoặc letermovir để dự phòng nhiễm cytomegalovirus đồng thời với atorvastatin, liều atorvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày. Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin.

***Suy giảm chức năng thận:***

Không cần điều chỉnh liều lượng của thuốc trên các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

***Suy giảm chức năng gan:***



Atorvastatin nên được sử dụng một cách thận trọng trên các bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Chống chỉ định atorvastatin cho các bệnh nhân mắc bệnh gan cấp tính.

*Sử dụng cho người cao tuổi:*

Tính hiệu quả và mức độ an toàn ở bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng thuốc với liều lượng được khuyến cáo tương tự như ở đối tượng người trưởng thành nói chung.

*Sử dụng trong nhi khoa:*

Tăng cholesterol máu:

Việc sử dụng thuốc trong nhi khoa chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở trẻ em và bệnh nhân nên được đánh giá lại thường xuyên để đánh giá sự tiến triển. Đối với những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử  $\geq 10$  tuổi, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày. Có thể tăng liều lên 80 mg mỗi ngày, tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp. Liều dùng nên được cá nhân hóa theo mục tiêu điều trị được khuyến cáo. Điều chỉnh nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc sử dụng liều đến 80 mg mỗi ngày được hỗ trợ bởi dữ liệu nghiên cứu ở người trưởng thành và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu ở trẻ em bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử.

Dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả sẵn có ở trẻ em bị tăng cholesterol máu di truyền dị hợp tử từ 6-10 tuổi có nguồn gốc từ thuốc nhả mở còn hạn chế. Atorvastatin không được chỉ định trong điều trị bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Các dạng bào chế khác có thể thích hợp hơn cho đối tượng này.

**Cách dùng:**

Thuốc được sử dụng bằng đường uống, một lần mỗi ngày vào bất cứ thời điểm nào trong ngày, kết hợp với thức ăn hoặc không.

**7. Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với hoạt chất hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Mắc bệnh gan cấp tính hoặc transaminase trong huyết tương cao gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường kéo dài không rõ nguyên nhân.

Trong thời kỳ mang thai, cho con bú và ở phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Bệnh nhân đang điều trị với thuốc kháng virus viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.

**8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

**Ảnh hưởng đến gan:**

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. Những bệnh nhân có dấu hiệu hay triệu chứng nghi ngờ bị tổn thương gan nên thực hiện kiểm tra chức năng gan. Những bệnh nhân có transaminase tăng cao cần được theo dõi cho đến khi tình trạng bất thường này được giải quyết. Nếu transaminase cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường kéo dài, nên giảm liều dùng hoặc ngừng sử dụng atorvastatin. Thận trọng khi sử dụng atorvastatin trên những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc trên bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh gan.

**Phòng ngừa đột quỵ do giảm mạnh nồng độ cholesterol (SPARCL):**

Trong một phân tích hậu kiểm về phân nhóm đột quỵ ở các bệnh nhân không mắc bệnh mạch vành mới bị đột quỵ hoặc thiếu máu tạm thời, tỷ lệ đột quỵ xuất huyết não cao hơn ở bệnh nhân bắt đầu sử dụng atorvastatin 80 mg so với các bệnh nhân dùng giả dược. Nguy cơ này đặc biệt gia tăng ở những

bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết não hoặc nhồi máu lỗ khuyết. Đối với những bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết não hoặc nhồi máu lỗ khuyết, không chắc chắn về sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích mà atorvastatin 80 mg mang lại và trước khi tiến hành điều trị cần xem xét kỹ nguy cơ xảy ra đột quỵ xuất huyết não.

#### ***Ảnh hưởng đến cơ xương:***

Atorvastatin, giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đôi khi có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và các bệnh cơ tiến triển thành tiêu cơ vân - một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao rõ rệt ( $> 10$  lần giới hạn trên bình thường), myoglobin máu và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Rất hiếm báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ kéo dài và tăng creatine kinase huyết thanh dai dẳng mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

#### ***Trước khi điều trị:***

Atorvastatin nên được kê đơn một cách thận trọng ở những bệnh nhân có sẵn các yếu tố dễ gây tiêu cơ vân. 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.

#### ***Đánh giá creatin kinase***

Không nên đánh giá creatin kinase (CK) sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân nào làm tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích giá trị trở nên khó khăn. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể lúc ban đầu ( $> 5$  lần ULN), nên đo lại nồng độ trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả.

Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện đau 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.

- Nếu nồng độ tăng cao đáng kể ( $> 5$  lần ULN), nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK tăng lên đến  $\leq 5 \times$  ULN, nên xem xét ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, thì việc sử dụng lại atorvastatin hoặc sử dụng statin thay thế có thể được xem xét ở liều thấp nhất và có sự theo dõi chặt chẽ.
- Atorvastatin phải ngừng nếu xảy ra tăng nồng độ CK ( $> 10 \times$  ULN) đáng kể về mặt lâm sàng, hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

*Điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc khác:*



Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được sử dụng đồng thời với một số sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, voriconazol, itraconazol, ketriconazol, thuốc ức chế protease letermovir và HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir,...). Nguy cơ bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất của acid fibric khác, thuốc kháng virus để điều trị viêm gan C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin, niacin hoặc ezetimibe. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp thay thế (không tương tác) thay cho các sản phẩm thuốc này.

Trong trường hợp cần sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp có chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn của atorvastatin và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp đối với những bệnh nhân này.

Atorvastatin không được dùng đồng thời với các thuốc tác dụng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân được coi là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau cơ.

Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại sau 7 ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng.

Trong những trường hợp ngoại lệ, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ, để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, nhu cầu sử dụng đồng thời atorvastatin và acid fusidic chỉ nên được xem xét theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

#### *Bệnh phổi kẽ:*

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Các biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho không có đờm và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

#### *Đái tháo đường:*

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, có thể gây ra một mức độ tăng đường huyết mà phải sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường.

Tuy nhiên, lợi ích giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin vượt trội hơn so với nguy cơ này, do đó đây không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

#### *Bệnh nhân nhi:*

Không quan sát thấy ảnh hưởng đáng kể có ý nghĩa lâm sàng đến tăng trưởng và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu 3 năm, dựa trên đánh giá về sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá giai đoạn Tanner, đo chiều cao, cân nặng.

#### *Tá dược:*

#### Lactose:

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Natri:

Thuốc có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

**9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

***Phụ nữ mang thai:***

Atorvastatin được chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. An toàn ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Không có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào với atorvastatin được tiến hành trên phụ nữ có thai. Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tử cung tiếp xúc với chất ức chế men khử HMG-CoA đã được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Việc điều trị cho phụ nữ mang thai bằng atorvastatin có thể làm giảm mức mevalonat của thai nhi, một tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng sử dụng các thuốc hạ lipid máu thông thường trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, atorvastatin không nên được sử dụng cho phụ nữ đang mang thai, đang cố gắng mang thai hoặc nghi ngờ có thai. Việc điều trị bằng atorvastatin nên được đình chỉ trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được rằng người phụ nữ không có thai.

***Phụ nữ cho con bú:***

Không rõ liệu atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương tương tự như trong sữa.

Do khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, phụ nữ đang dùng atorvastatin nên ngừng cho con bú. Atorvastatin được chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

***Khả năng sinh sản:***

Trong các nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam hoặc nữ.

***Phụ nữ có khả năng sinh đẻ:***

Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

**10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

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

**11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

***Tác dụng của các thuốc sử dụng đồng thời lên atorvastatin:***

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là cơ chất của chất vận chuyển ở gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là cơ chất của protein đa kháng thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), điều này có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và độ thanh thải của atorvastatin.

Dùng đồng thời các sản phẩm thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi



dùng đồng thời atorvastatin với các sản phẩm thuốc khác có khả năng gây ra bệnh cơ, chẳng hạn như các dẫn xuất của acid fibrin và ezetimibe

#### *Chất ức chế CYP3A4:*

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh là làm tăng nồng độ atorvastatin rõ rệt. nên tránh sử dụng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, một số thuốc kháng virus được sử dụng trong điều trị HCV (ví dụ: elbasvir/grazoprevir) và thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,... nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh được việc sử dụng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc liều khởi đầu và liều tối đa của atorvastatin thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng bệnh nhân thích hợp.

Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tăng nguy cơ bệnh cơ đã được quan sát thấy khi sử dụng erythromycin kết hợp với các statin. Các nghiên cứu tương tác đánh giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và việc dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc liều atorvastatin tối đa thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng bệnh nhân thích hợp khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 trung bình. Theo dõi lâm sàng thích hợp được khuyến cáo sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

#### *Chất cảm ứng CYP3A4:*

Sử dụng đồng thời atorvastatin với các chất cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế chất vận chuyển hấp thụ tế bào gan OATP1B1), sử dụng đồng thời atorvastatin với rifampin được khuyến cáo vì việc trì hoãn sử dụng atorvastatin sau khi sử dụng rifampicin liên quan đến sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin huyết tương. Ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan vẫn chưa được biết rõ và nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về hiệu quả.

#### *Chất ức chế vận chuyển:*

Các chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, letermovir) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin. Ảnh hưởng của việc ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, nên giảm liều và theo dõi hiệu quả trên lâm sàng.

Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin.

#### *Ezetimibe:*

Việc sử dụng đơn độc ezetimibe có liên quan đến các biến cố liên quan đến cơ bao gồm tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ xảy ra những biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.

#### *Colestipol:*

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương thấp hơn (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi colestipol được dùng đồng thời với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng

điều chỉnh lipid lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được sử dụng đồng thời so với khi một trong hai thuốc được dùng đơn độc.

**Acid fusidic:**

Nguy cơ mắc bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic tác dụng toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này.

Nếu cần điều trị bằng acid fusidic tác dụng toàn thân, nên ngừng điều trị atorvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

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 (> 1g/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 tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

**Tác dụng của atorvastatin lên các sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời**

**Digoxin:**

Khi dùng đồng thời đa liều digoxin và 10 mg atorvastatin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Do đó, bệnh nhân dùng digoxin cần được theo dõi thích hợp.

**Thuốc tránh thai đường uống:**

Việc sử dụng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống sẽ làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

**Warfarin:**

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin mạn tính, việc sử dụng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây ra sự giảm nhẹ khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày sau khi điều trị atorvastatin. Mặc dù chỉ có một số trường hợp rất hiếm về tương tác thuốc chống đông máu đáng kể trên lâm sàng được báo cáo, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo rằng không xảy ra sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin ổn định đã được ghi nhận, có thể theo dõi thời gian prothrombin với tần suất được khuyến cáo cho bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi hoặc ngừng sử dụng atorvastatin, nên lặp lại quy trình tương tự. Điều trị atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

**Bệnh nhân nhi:**

Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác ở trẻ em không được biết. Các tương tác được đề cập ở trên đối với người lớn và các cảnh báo cần được xem xét đối với trẻ em.

**Bảng 1: Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV**

| Các chất ức chế protease có tương tác | Khuyến cáo kê đơn |
|---------------------------------------|-------------------|
|---------------------------------------|-------------------|



|                                                                                                       |                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| - Tipranavir + Ritonavir<br>- Telaprevir                                                              | Tránh sử dụng atorvastatin                                               |
| - Lopinavir + Ritonavir                                                                               | Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất |
| - Darunavir + Ritonavir<br>- Fosamprenavir<br>- Fosamprenavir + Ritonavir<br>- Saquinavir + Ritonavir | Không quá 20 mg atorvastatin/ngày                                        |
| - Nelfinavir                                                                                          | Không quá 40 mg atorvastatin/ngày                                        |

Bảng 2: Ảnh hưởng của các thuốc sử dụng đồng thời lên đặc điểm dược động học của atorvastatin

| Sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời và liều dùng       | Atorvastatin           |                            |                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                     | Liều dùng (mg)         | Tỷ lệ AUC <sup>&amp;</sup> | Khuyến cáo lâm sàng <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                      |
| Ciclosporin 5.2<br>mg/kg/ngày,<br>liều dùng ổn định | 10 mg OD trong 28 ngày | 8,7                        | Trong trường hợp cần thiết sử dụng đồng thời với atorvastatin thì không nên sử dụng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng trên những bệnh nhân này.                                           |
| Clarithromycin 500<br>mg BID, 9 ngày                | 80 mg OD trong 8 ngày  | 4,5                        | Trong trường hợp cần thiết sử dụng đồng thời với atorvastatin, liều duy trì atorvastatin thấp hơn được khuyến cáo. Khi dùng atorvastatin với liều vượt quá 20 mg thì phải theo dõi lâm sàng trên những bệnh nhân này. |
| Itraconazol 200 mg<br>OD, 4 ngày                    | 40 mg, SD              | 3,3                        | Trong trường hợp cần thiết sử dụng đồng thời với atorvastatin, liều duy trì atorvastatin thấp hơn được khuyến cáo. Khi dùng atorvastatin với liều vượt quá 40 mg thì phải theo dõi lâm sàng trên những bệnh nhân này. |
| Diltiazem 240 mg<br>OD, 28 ngày                     | 40 mg, SD              | 1.51                       | Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều dùng diltiazem, cần thực hiện theo dõi lâm sàng thích hợp trên những bệnh nhân này.                                                                                      |
| Nước bưởi, 240 mL<br>OD*                            | 40 mg, SD              | 1.37                       | Không nên uống một lượng lớn nước ép bưởi cùng atorvastatin.                                                                                                                                                          |
| Gemfibrozil 600 mg<br>BID, 7 ngày                   | 40 mg, SD              | 1.35                       | Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.                                                                                                                                    |

|                                                                         |                           |        |                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erythromycin 500 mg<br>QID, 7 ngày                                      | 10 mg, SD                 | 1.33   | Khuyến cáo dùng liều tối đa thấp hơn và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này                                      |
| Amlodipin 10 mg,<br>liều duy nhất                                       | 80 mg, SD                 | 1.18   | Không có khuyến cáo đặc biệt                                                                                         |
| Rifampicin 600 mg<br>OD, 7 ngày (sử dụng<br>đồng thời)                  | 40 mg, SD                 | 1.12   | Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, thì nên giám sát lâm sàng khi dùng đồng thời atorvastatin với rifampin |
| Rifampicin 600 mg<br>OD, 5 ngày (các liều<br>cách nhau)                 | 40 mg, SD                 | 0,2    | Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, thì nên giám sát lâm sàng khi dùng đồng thời atorvastatin với rifampin |
| Fenofibrat 160 mg<br>OD, 7 ngày                                         | 40 mg, SD                 | 1.03   | Khuyến cáo dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này                                    |
| Cimetidin 300 mg<br>QID, 2 tuần                                         | 10 mg OD trong 2<br>tuần  | 1.0    | Không có khuyến cáo đặc biệt                                                                                         |
| Colestipol 10 g BID,<br>24 tuần                                         | 40 mg OD trong 8<br>tuần  | 0,74** | Không có khuyến cáo đặc biệt                                                                                         |
| Hỗn dịch kháng acid<br>magie và nhôm<br>hydroxid, 30 mL<br>QID, 17 tuần | 10 mg OD trong<br>15 tuần | 0.66   | Không có khuyến cáo đặc biệt                                                                                         |
| Efavirenz 600 mg<br>OD, 14 ngày                                         | 10 mg trong 3<br>ngày     | 0.59   | Không có khuyến cáo đặc biệt                                                                                         |

&Đại diện cho tỷ lệ các điều trị (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc).

#Xem phần 8 và 11 để biết ý nghĩa lâm sàng.

\* Chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một ly nước ép bưởi 240 ml cũng làm giảm AUC xuống 20,4% đối với chất chuyển hóa hoạt động orthohydroxy. Một lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 lít mỗi ngày, trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin lên 2,5 lần và AUC của hoạt chất (atorvastatin và các chất chuyển hóa). Chất ức chế HMG-CoA reductase 1,3 lần.

\*\* Tỷ lệ dựa trên một mẫu duy nhất được thực hiện sau liều 8-16 giờ.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều duy nhất; BID = hai lần mỗi ngày; QID = bốn lần mỗi ngày

Bảng 3: Ảnh hưởng của atorvastatin lên đặc điểm dược động học của các thuốc sử dụng đồng thời

| Atorvastatin và<br>liều dùng | Sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời   |            |                                      |
|------------------------------|------------------------------------|------------|--------------------------------------|
|                              | Sản phẩm thuốc /<br>Liều dùng (mg) | Tỷ lệ AUC& | Khuyến cáo lâm sàng                  |
| 80 mg OD trong 10            | Digoxin 0,25 mg                    | 1.15       | Bệnh nhân uống digoxin cần được theo |



| ngày                   | OD, 20 ngày                                                                                     |              | đối cẩn thận.                |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|
| 40 mg OD trong 22 ngày | Thuốc tránh thai<br>đường uống OD, 2 months<br>- Norethindron 1 mg<br>- Ethinyl estradiol 35 µg | 1.28<br>1.19 | Không có khuyến cáo đặc biệt |
| 80 mg OD trong 15 ngày | *Phenazon, 600 mg SD                                                                            | 1.03         | Không có khuyến cáo đặc biệt |

\*Đại diện cho tỷ lệ các điều trị (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc).

\* Sử dụng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng ít hoặc không phát hiện được lên sự thanh thải phenazon.

OD = một lần mỗi ngày; SD = liều duy nhất

## 12. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với atorvastatin trên 16066 bệnh nhân (8755 người sử dụng atorvastatin và 7311 người sử dụng giả dược) được điều trị trong thời gian trung bình là 53 tuần, 5,2% bệnh nhân ngừng atorvastatin do phản ứng có hại so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau lưu hành rộng rãi, bảng sau đây trình bày dữ liệu về phản ứng có hại của atorvastatin.

Tần suất xuất hiện: Phổ biến ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ); Không phổ biến ( $\geq 1/1.000$  đến  $<1/100$ ); Hiếm ( $\geq 1/10.000$  đến  $<1/1.000$ ); Rất hiếm ( $<1/10.000$ ), Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

| Hệ cơ quan                        | Tác dụng không mong muốn                                 | Tần suất       |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------|
| Nhiễm trùng và nhiễm độc          | Viêm mũi – họng                                          | Phổ biến       |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết     | Giảm tiểu cầu.                                           | Hiếm           |
| Rối loạn hệ miễn dịch             | Phản ứng dị ứng                                          | Phổ biến       |
|                                   | Phản vệ                                                  | Rất hiếm       |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | Tăng đường huyết                                         | Phổ biến       |
|                                   | Hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn                        | Không phổ biến |
| Rối loạn tâm thần                 | Ác mộng, mất ngủ                                         | Không phổ biến |
| Rối loạn hệ thần kinh             | Đau đầu                                                  | Phổ biến       |
|                                   | Chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, hay quên | Không phổ biến |
|                                   | Bệnh lý thần kinh ngoại biên                             | Hiếm           |
| Rối loạn chức năng mắt            | Nhìn mờ                                                  | Không phổ biến |
|                                   | Rối loạn thị giác                                        | Hiếm           |
| Rối loạn tai và mê cung           | Ù tai                                                    | Không phổ biến |

|                                            |                                                                                                                    |                |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                                            | Mất thính giác                                                                                                     | Rất hiếm       |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất   | Đau họng, chảy máu cam                                                                                             | Phổ biến       |
| Rối loạn tiêu hóa                          | Táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy                                                                    | Phổ biến       |
|                                            | Nôn, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy                                                                        | Không phổ biến |
| Rối loạn gan mật                           | Viêm gan                                                                                                           | Không phổ biến |
|                                            | Ứ mật                                                                                                              | Hiếm           |
|                                            | Suy gan                                                                                                            | Rất hiếm       |
| Rối loạn mô da và mô dưới da               | Nổi mề đay, phát ban da, ngứa, rụng tóc                                                                            | Không phổ biến |
|                                            | Phù mạch, viêm da bong nước bao gồm chứng hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc | Hiếm           |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết           | Đau cơ, đau khớp, đau ở các chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng                                                   | Phổ biến       |
|                                            | Đau cổ, mỏi cơ                                                                                                     | Không phổ biến |
|                                            | Bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, đứt cơ, bệnh gân đôi khi phức tạp do đứt                                            | Hiếm           |
|                                            | Hội chứng giống lupus                                                                                              | Rất hiếm       |
|                                            | Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch                                                                           | Chưa xác định  |
| Rối loạn chức năng hệ thống sinh sản và vú | Nữ hóa tuyến vú                                                                                                    | Rất hiếm       |
| Rối loạn tổng quát                         | Buồn nản, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt                                                        | Không phổ biến |
| Khác                                       | Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn,...)<br>Tăng đường huyết, tăng HbA1c                                   | Chưa xác định  |
| Điều tra                                   | Kiểm tra chức năng gan bất thường, tăng nồng độ creatin kinase máu                                                 | Phổ biến       |
|                                            | Ure trong bạch cầu dương tính                                                                                      | Không phổ biến |

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường ở mức độ nhẹ, thoáng qua và không yêu cầu phải gián đoạn quá trình điều trị. Mức tăng lâm sàng lớn ở nồng độ transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra trên 0,8% bệnh nhân sử



dụng atorvastatin. Mức tăng nồng độ transaminase huyết thanh liên quan đến liều dùng và có thể được hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatine kinase tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 2,5% bệnh nhân sử dụng atorvastatin tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Mức tăng trên 10 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin.

Những tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo khi sử dụng một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Trầm cảm
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt xảy ra khi thực hiện liệu pháp điều trị kéo dài.
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay không các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30\text{kg/m}^2$ , tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)

#### *Bệnh nhân nhi:*

Bệnh nhân nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có dữ liệu tác dụng không mong muốn nói chung tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được quan sát thấy ở cả hai nhóm, không liên quan đến đánh giá nhân quả là nhiễm trùng. Không có tác động đáng kể nào về mặt lâm sàng đối với sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được quan sát thấy trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá về sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá giai đoạn Tanner và đo chiều cao, cân nặng. Hồ sơ an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhân nhi tương tự như hồ sơ an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn.

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn cho 520 bệnh nhi được sử dụng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân  $< 6$  tuổi, 121 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6 đến 9 và 392 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10 đến 17. Dựa trên dữ liệu có sẵn, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại ở trẻ em tương tự như người lớn.

***Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.***

### **13. Quá liều và cách xử trí:**

Không có phương pháp điều trị đặc biệt nào cho việc sử dụng atorvastatin quá liều. Trong trường hợp sử dụng thuốc quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ nếu cần thiết. Cần thực hiện xét nghiệm kiểm tra chức năng gan và theo dõi nồng độ CK huyết thanh. Do sự liên kết rộng rãi giữa atorvastatin với protein huyết tương nên việc thẩm tách máu không được kỳ vọng cải thiện đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

### **14. Đặc tính dược lực học**

Nhóm điều trị: Chống tăng lipid máu, chất ức chế HMG-CoA-reductase

Mã ATC: C10AA05

*Cơ chế hoạt động:*

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh, chọn lọc của HMG-CoA reductase, enzyme giới hạn tốc độ chịu trách nhiệm chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutarylcoenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cả cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để phân phối đến các mô

ngoại vi. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMGCoA reductase, sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng các thụ thể LDL trên bề mặt tế bào ở gan để tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.

#### *Tác dụng được lực học:*

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và số lượng LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng lớn và bền vững hoạt động của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của các phần tử LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, một nhóm dân số thường không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ lipid máu.

#### *Hiệu quả lâm sàng và an toàn:*

Atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%) và triglycerid (14% - 33%) trong khi tạo ra sự gia tăng khác nhau về HDL-C và apolipoprotein A1 trong một nghiên cứu đáp ứng liều. Những kết quả này phù hợp ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, các dạng tăng cholesterol máu không có tính chất gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ biến cố tim mạch và tử vong do tim mạch.

#### *Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử:*

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở kéo dài 8 tuần với giai đoạn mở rộng tùy chọn có độ dài thay đổi, 335 bệnh nhân đã tham gia, 89 trong số đó được xác định là bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử. Từ 89 bệnh nhân này, tỷ lệ phần trăm trung bình giảm LDL-C là khoảng 20%. Atorvastatin được dùng với liều lên đến 80 mg/ngày.

Trong nghiên cứu đảo ngược xơ vữa động mạch với hạ lipid máu tích cực (REVERSAL), hiệu quả của việc hạ lipid máu tích cực với atorvastatin 80 mg và mức độ hạ lipid máu tiêu chuẩn với pravastatin 40 mg đối với chứng xơ vữa động mạch vành được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS), trong quá trình chụp mạch trên bệnh nhân bị bệnh mạch vành. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng này, IVUS được thực hiện lúc ban đầu và thời điểm 18 tháng trên 502 bệnh nhân. Ở nhóm atorvastatin (n = 253), không có sự tiến triển của xơ vữa động mạch.

Thay đổi phần trăm trung bình, so với ban đầu, tổng thể tích mảng xơ vữa (tiêu chí nghiên cứu chính) là - 0,4% (p = 0,98) ở nhóm atorvastatin và + 2,7% (p = 0,001) ở nhóm pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, tác dụng của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02). Tác động của việc hạ lipid máu tích cực trên các tiêu chí tim mạch (ví dụ như cần tái thông mạch máu, nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do mạch vành) không được khảo sát trong nghiên cứu này.

Ở nhóm atorvastatin, LDL-C giảm xuống trung bình 2,04 mmol/L +/- 0,8 (78,9 mg/dL +/- 30) từ giá trị ban đầu 3,89 mmol/L +/- 0,7 (150 mg/dL +/- 28) và ở nhóm pravastatin, LDL-C giảm xuống trung bình 2,85 mmol/L +/- 0,7 (110 mg/dL +/- 26) từ giá trị ban đầu 3,89 mmol/L +/- 0,7 (150 mg/dL +/- 26) (p < 0,0001). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần trung bình 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), nồng độ triglycerid trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009) và apolipoprotein B trung bình 39,1% (pravastatin: - 22%, p < 0,0001). Atorvastatin làm tăng HDL-C



trung bình 2,9% (pravastatin: + 5,6%,  $p = \text{NS}$ ). Có mức giảm trung bình 36,4% CRP ở nhóm atorvastatin so với mức giảm 5,2% ở nhóm pravastatin ( $p < 0,0001$ ).

Kết quả nghiên cứu thu được với liều 80 mg. Do đó, chúng không thể được ngoại suy cho các mức liều thấp hơn.

Độ an toàn và khả năng dung nạp của hai nhóm điều trị là tương đương nhau.

Tác động của việc hạ lipid máu tích cực trên các tiêu chí tim mạch chính không được khảo sát trong nghiên cứu này. Do đó, ý nghĩa lâm sàng của các kết quả hình ảnh này đối với việc ngăn ngừa các biến cố tim mạch nguyên phát và thứ phát vẫn chưa được biết rõ.

#### *Hội chứng mạch vành cấp:*

Trong nghiên cứu MIRACL, atorvastatin 80 mg đã được đánh giá trên 3086 bệnh nhân (atorvastatin  $n = 1538$ ; giả dược  $n = 1548$ ) bị hội chứng mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Điều trị được bắt đầu trong giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài trong thời gian 16 tuần.

Điều trị với atorvastatin 80 mg/ngày làm tăng thời gian xuất hiện điểm cuối chính kết hợp, được xác định là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim hồi sức hoặc cơn đau thắt ngực với bằng chứng thiếu máu cục bộ cơ tim cần nhập viện cho thấy nguy cơ giảm 16%, ( $p = 0,048$ ). Điều này chủ yếu là do giảm 26% số lần tái nhập viện do cơn đau thắt ngực có bằng chứng thiếu máu cục bộ cơ tim ( $p = 0,018$ ). Các tiêu chí phụ khác không có ý nghĩa thống kê (Giả dược: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).

#### *Ngăn ngừa bệnh tim mạch:*

Tác dụng của atorvastatin đối với bệnh mạch vành gây tử vong và không tử vong đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (ASCOT-LLA). Bệnh nhân bị tăng huyết áp, 40-79 tuổi, không bị nhồi máu cơ tim trước đó hoặc đã điều trị đau thắt ngực và có mức cholesterol toàn phần  $\leq 6,5$  mmol/L (251 mg/dL). Tất cả bệnh nhân có ít nhất 3 trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch được xác định trước: giới tính nam, tuổi  $\geq 55$ , hút thuốc lá, đái tháo đường, tiền sử bệnh tim mạch vành ở thân nhân bậc 1, tỷ lệ cholesterol toàn phần/HDL-C  $> 6$ , bệnh mạch máu ngoại vi, phì đại tâm thất trái, biến cố mạch máu não trước đó, bất thường điện tâm đồ, protein niệu/albumin niệu. Không phải tất cả bệnh nhân tham gia đều được ước tính có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch lần đầu.

Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp chống tăng huyết áp (amlodipin hoặc atenolol) và atorvastatin 10 mg mỗi ngày ( $n = 5168$ ) hoặc giả dược ( $n = 5137$ ).

#### Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin

| Biến cố                                                           | Giảm nguy cơ tương đối | Số lượng biến cố (Atorvastatin so với Placebo) | Giảm nguy cơ tuyệt đối <sup>1</sup> | Giá trị p |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Bệnh tim mạch vành tử vong cộng với nhồi máu cơ tim không tử vong | 36%                    | 100 và 154                                     | 1,1%                                | 0,0005    |
| Tổng biến cố tim mạch và phẫu thuật tái thông mạch                | 20%                    | 389 và 483                                     | 1,9%                                | 0,0008    |
| Tổng biến cố mạch vành                                            | 29%                    | 178 và 247                                     | 1,4%                                | 0,0006    |

<sup>1</sup>Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ biến cố thô xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,3 năm.

Tổng tử vong và tử vong tim mạch không đáng kể (185 so với 212 biến cố,  $p = 0,17$  và 74 so với 82 biến cố,  $p = 0,51$ ). Trong các phân tích phân nhóm theo giới tính (81% nam, 19% nữ), tác dụng có lợi của atorvastatin được thấy ở nam nhưng không thể xác định được ở nữ có thể do tỷ lệ biến cố ở phân nhóm nữ thấp. Số lượng tử vong chung và tử vong tim mạch cao hơn ở bệnh nhân nữ (38 so với 30 và 17 so với 12) nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê. Có tương tác điều trị đáng kể bằng liệu pháp cơ bản chống tăng huyết áp. Điểm cuối chính (bệnh tim mạch vành tử vong cộng với nhồi máu cơ tim không tử vong) đã giảm đáng kể bởi atorvastatin ở những bệnh nhân được điều trị bằng Amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p = 0,00008$ ), nhưng không phải ở những người được điều trị bằng Atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p = 0,287$ ).

Tác dụng của atorvastatin đối với bệnh tim mạch gây tử vong và không tử vong cũng được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng - giả dược (CARDS) ở bệnh nhân tiểu đường tuýp 2, 40-75 tuổi, không có tiền sử bệnh tim mạch và LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/L (160 mg/dL) và Triglycerid  $\leq 6,78$  mmol/L (600 mg/dL). Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất 1 trong các yếu tố nguy cơ sau: tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh vồng mạc, albumin niệu vi lượng hoặc albumin niệu đại thể.

Bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin 10 mg/ngày ( $n = 1428$ ) hoặc giả dược ( $n = 1410$ ) trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin

| Biến cố                                                                                                                                                                                                                                                   | Giảm nguy cơ tương đối | Số lượng biến cố (Atorvastatin so với Placebo) | Giảm nguy cơ tuyệt đối <sup>1</sup> | Giá trị p |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim cấp tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thầm lặng, tử vong do bệnh tim mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, ghép động mạch vành, tạo hình mạch vành trong lòng mạch qua da, tái thông mạch, đột quỵ) | 37%                    | 83 và 127                                      | 3,2%                                | 0,0010    |
| Nhồi máu cơ tim (tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim cấp, nhồi máu cơ tim thầm lặng)                                                                                                                                                                | 42%                    | 38 và 64                                       | 1,9%                                | 0,0070    |
| Đột quỵ (tử vong và không tử vong)                                                                                                                                                                                                                        | 48%                    | 21 và 39                                       | 1,3%                                | 0,0163    |

<sup>1</sup>Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ biến cố thô xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

Không có bằng chứng về sự khác biệt trong hiệu quả điều trị theo giới tính, tuổi tác hoặc mức LDL-C ban đầu của bệnh nhân. Một xu hướng có lợi đã được quan sát thấy về tỷ lệ tử vong (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp tử vong ở nhóm atorvastatin,  $p = 0,0592$ ).

*Đột quỵ tái phát:*



Trong nghiên cứu phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm nồng độ cholesterol tích cực (SPARCL), tác dụng của atorvastatin 80 mg/ngày hoặc giả dược đối với đột quỵ được đánh giá ở 4731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước đó và không có tiền sử bệnh tim mạch vành (CHD). 60% bệnh nhân là nam, 21-92 tuổi (trung bình 63 tuổi) và có LDL ban đầu trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). LDL-C trung bình là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) khi điều trị với atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 mmol/L) khi điều trị với giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ đột quỵ tử vong hoặc không tử vong khoảng 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  hoặc 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p = 0,03$  sau điều chỉnh cho các yếu tố cơ bản) so với giả dược. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 9,1% (216/2365) đối với atorvastatin so với 8,9% (211/2366) đối với giả dược.

Trong một phân tích hậu định, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ do thiếu máu cục bộ (218/2365, 9,2% so với 274/2366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) và tăng tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2365, 2,3% so với 33/2366, 1,4%,  $p = 0,02$ ) so với giả dược.

- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng lên ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu có đột quỵ xuất huyết trước đó (7/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) và nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ là tương tự giữa các nhóm (3/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng lên ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu với nhồi máu lỗ khuyết trước đó (20/708 đối với atorvastatin so với 4/701 đối với giả dược; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), nhưng nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ cũng giảm ở những bệnh nhân này (79/708 đối với atorvastatin so với 102/701 đối với giả dược; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Có thể nguy cơ đột quỵ thực sự tăng lên ở những bệnh nhân bị nhồi máu lỗ khuyết trước đó dùng atorvastatin 80 mg/ngày.

Tử vong do mọi nguyên nhân là 15,6% (7/45) đối với atorvastatin so với 10,4% (5/48) trong phân nhóm bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó. Tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân là 10,9% (77/708) đối với atorvastatin so với 9,1% (64/701) đối với giả dược trong phân nhóm bệnh nhân có nhồi máu lỗ khuyết trước đó.

*Bệnh nhân nhi:*

Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) ở bệnh nhi 6-17 tuổi

Một nghiên cứu nhãn mờ kéo dài 8 tuần để đánh giá được động học, được lực học, tính an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin đã được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử được xác nhận về mặt di truyền và LDL-C ban đầu  $\geq 4$  mmol/L. Tổng cộng có 39 trẻ em và thanh thiếu niên, từ 6 đến 17 tuổi, đã tham gia. Nhóm A bao gồm 15 trẻ, từ 6 đến 12 tuổi và ở giai đoạn Tanner 1. Nhóm B bao gồm 24 trẻ, 10 đến 17 tuổi và ở giai đoạn Tanner  $\geq 2$ .

Liều ban đầu của atorvastatin là 5 mg/ngày, dưới dạng viên nén nhai cho nhóm A và 10 mg/ngày, dưới dạng viên nén trong nhóm B. Liều atorvastatin được phép tăng gấp đôi nếu một đối tượng không đạt được LDL-C mục tiêu là  $< 3,35$  mmol/L ở tuần thứ 4 và nếu atorvastatin được dung nạp tốt.

Giá trị trung bình cho LDL-C, cholesterol toàn phần, VLDL-C và Apo B giảm ở tuần 2 ở tất cả các đối tượng. Đối với các đối tượng có liều tăng gấp đôi, các lần giảm bổ sung được quan sát thấy sớm hơn 2 tuần, ở lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Phần trăm giảm trung bình các thông số lipid là tương tự nhau đối với cả 2 nhóm, bất kể đối tượng có duy trì liều ban đầu hay tăng gấp đôi liều ban



đầu. Ở tuần 8, trung bình phần trăm thay đổi so với ban đầu về LDL-C và cholesterol toàn phần tương ứng là khoảng 40% và 30%.

Trong một nghiên cứu một nhánh, nhãn mở khác 271 trẻ em nam và nữ HeFH từ 6-15 tuổi đã được tham gia và điều trị bằng atorvastatin trong tối đa ba năm. Việc đưa vào nghiên cứu yêu cầu HeFH đã được xác nhận và mức LDL-C ban đầu  $\geq 4$  mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em ở giai đoạn phát triển Tanner 1 (thường dao động từ 6-10 tuổi). Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) được bắt đầu ở mức 5 mg (viên nhai) ở trẻ em dưới 10 tuổi. Trẻ em từ 10 tuổi trở lên được bắt đầu với 10 mg atorvastatin (một lần mỗi ngày). Tất cả trẻ em có thể điều chỉnh liều cao hơn để đạt được mục tiêu LDL-C  $<3,35$  mmol/L. Liều trung bình cho trẻ từ 6 đến 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ từ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Giá trị LDL-C ban đầu trung bình ( $\pm$  SD) là 6,12 (1,26) mmol/L xấp xỉ 233 (48) mg/dL. (Xem bảng 3 dưới đây để biết kết quả cuối cùng).

Dữ liệu nhất quán không có ảnh hưởng của thuốc đối với bất kỳ thông số nào liên quan đến tăng trưởng và phát triển (chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá của điều tra viên về sự trưởng thành và phát triển tổng thể) ở các đối tượng trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh HeFH được điều trị atorvastatin qua 3 năm nghiên cứu. Không có điều tra viên nào đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI được ghi nhận theo tuổi hoặc theo giới tính khi thăm khám.

Bảng 3: Tác dụng hạ lipid máu của atorvastatin ở thanh thiếu niên nam và nữ bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (mmol/L)

| Thời điểm   | N   | Cholesterol toàn phần | LDL-C (S.D.) | HDL-C (S.D.)   | Triglycerid (S.D.) | Apo B (S.D.)#  |
|-------------|-----|-----------------------|--------------|----------------|--------------------|----------------|
| Ban đầu     | 271 | 7,86 (1,30)           | 6,12 (1,26)  | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47)        | 1,42 (0,28)**  |
| Tháng 30    | 206 | 4,95 (0,77)*          | 3,25 (0,67)  | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)*       | 0,90 (0,17)*   |
| Tháng 36/ET | 240 | 5,12 (0,86)           | 3,45 (0,81)  | 1,308 (0,2739) | 0,78 (0,41)        | 0,93 (0,20)*** |

Tháng 36/ET: Bao gồm dữ liệu thăm khám cuối cùng cho các đối tượng đã ngừng tham gia trước thời điểm 36 tháng theo lịch trình cũng như dữ liệu 36 tháng đầy đủ cho các đối tượng tham gia 36 tháng

\*Tháng 30 N cho chỉ số này là 207

\*\*N ban đầu cho chỉ số này là 270

\*\*\*Tháng 36/ET N cho chỉ số này là 243

# G/L cho Apo B

*Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi 10-17 tuổi:*

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng - giả được, theo sau là giai đoạn nhãn mở, 187 trẻ em trai và trẻ em gái 10-17 tuổi (độ tuổi trung bình là 14,1 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được phân ngẫu nhiên vào nhóm atorvastatin ( $n = 140$ ) hoặc giả được ( $n = 47$ ) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều nhận atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và được điều chỉnh lên 20 mg nếu mức LDL-C  $>3,36$  mmol/L. Atorvastatin làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL-C trung bình đạt được là 3,38 mmol/L (khoảng: 1,81-6,26 mmol/L) ở nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/L (khoảng: 3,93-9,96 mmol/L) ở nhóm giả được trong thời gian 26 tuần giai đoạn mù đôi.



Một nghiên cứu nhi khoa bổ sung về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu từ 10-18 tuổi đã chứng minh rằng atorvastatin (N = 25) làm giảm đáng kể LDL-C ở tuần 26 ( $p < 0,05$ ) so với colestipol (N = 31).

Một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nặng (bao gồm cả tăng cholesterol máu đồng hợp tử) gồm 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin được dùng liều theo đáp ứng (một số đối tượng nhận được 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu kéo dài 3 năm: LDL- cholesterol đã giảm 36%.

Hiệu quả lâu dài của liệu pháp atorvastatin ở trẻ em để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong khi trưởng thành vẫn chưa được thiết lập.

#### **15. Đặc tính dược động học:**

##### ***Hấp thu:***

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ tối đa của thuốc trong huyết tương ( $C_{max}$ ) xảy ra trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tăng tỷ lệ theo liều dùng atorvastatin. Viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng từ 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là khoảng 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp do độ thanh thải toàn thân trước đó tại niêm mạc dạ dày ruột và/hoặc do chuyển hóa bước 1 tại gan.

##### ***Phân bố:***

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 381 lít. Hơn 98% atorvastatin liên kết với protein huyết tương.

##### ***Chuyển hóa sinh học:***

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành dẫn xuất ortho- và parahydroxyl và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Ngoài các con đường khác, các sản phẩm này còn được chuyển hóa qua glucuronid hóa. Trong ống nghiệm, sự ức chế của HMG-CoA reductase bằng các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxyl tương đương với chất chuyển hóa của atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với HMG-CoA reductase là của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

##### ***Thải trừ:***

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu ở mật sau quá trình chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin dường như không trải qua chu kỳ gan ruột. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là khoảng 14 giờ, nhưng thời gian bán hủy của hoạt động ức chế enzyme HMG-CoA reductase là 20 - 30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển ở gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là cơ chất của protein kháng đa thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), điều này có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và sự thanh thải qua đường mật của atorvastatin.

##### ***Các nhóm đối tượng đặc biệt:***

###### ***Người cao tuổi:***

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó trong huyết tương cao hơn ở những người cao tuổi khỏe mạnh so với người trẻ tuổi, trong khi tác dụng lipid lại tương đương với những bệnh nhân trẻ tuổi.

*Trẻ em:*

Trong một nghiên cứu nhần mỡ, kéo dài 8 tuần, giai đoạn Tanner 1 (N = 15) và giai đoạn Tanner ≥2 (N = 24) bệnh nhân nhi (từ 6-17 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị tương ứng bằng viên nhai 5 hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 hoặc 20 mg atorvastatin một lần/ngày. Trọng lượng cơ thể là đồng biến quan trọng duy nhất trong mô hình được động học quần thể của atorvastatin. Độ thanh thải atorvastatin đường uống ở đối tượng trẻ em tương tự như người lớn khi được chia tỷ lệ bằng trọng lượng cơ thể. Sự giảm nhất quán của LDL-C và cholesterol toàn phần đã được quan sát thấy trong phạm vi phơi nhiễm với atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

*Giới tính:*

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó ở phụ nữ khác với nam giới (đối với phụ nữ  $C_{max}$  cao hơn khoảng 20%, AUC cao hơn khoảng 10%). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt trên lâm sàng về tác dụng điều chỉnh lipid máu ở nam giới và nữ giới.

*Suy giảm chức năng thận:*

Bệnh thận không gây ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác dụng điều chỉnh lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó.

*Suy giảm chức năng gan:*

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

*Đa hình SLC1B1:*

Gan hấp thu tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm atorvastatin, kể cả thuốc vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân bị đa hình SLC1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm atorvastatin, điều này có thể làm tăng nguy cơ bị tiêu cơ vân.

Đa hình trong gen mã hóa OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) có liên quan đến việc mức độ phơi nhiễm atorvastatin tăng cao gấp 2,4 lần (AUC) so với những người không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Sự hấp thu atorvastatin ở gan bị suy giảm do di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Các hậu quả có thể xảy ra đối với hiệu quả vẫn chưa được biết.

**16. Quy cách đóng gói:**

Hộp 3 vỉ × 10 viên nén bao phim, kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

**17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

Điều kiện bảo quản: Dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

**18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:**

Công ty cổ phần Dược phẩm Trung ương I - Pharbaco

160 Tôn Đức Thắng - Hàng Bột - Đống Đa - Hà Nội

Điện thoại: 024- 38454561; 024- 38454562 Fax: 024-38237460

Sản xuất tại: Thạch Lỗi - Thanh Xuân - Sóc Sơn - Hà Nội

