

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

AVS-10

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất: Atorvastatin calci tương đương với Atorvastatin 10 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, croscarmellose natri, colloidal silicon dioxid, talc, magnesi stearat, natri starch glycolat (type A), hypromellose, polyethylen glycol 6000, titan dioxid, màu vàng cam lake sunset yellow.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim màu cam, hình tròn, hai mặt lồi.

CHỈ ĐỊNH

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) và triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của *Fredrickson*), tăng triglycerid máu (nhóm IV theo phân loại của *Fredrickson*) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại của *Fredrickson*) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm C-toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng biến chứng tim mạch

Đối với những bệnh nhân không có biểu hiện bệnh tim mạch (CVD) rõ ràng trên lâm sàng và những bệnh nhân có hoặc không có rối loạn lipid máu, nhưng có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch vành (CHD) như hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, HDL-C thấp hoặc những bệnh nhân tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành giai đoạn sớm, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ tử vong do bệnh mạch vành và nhồi máu cơ tim (MI)
- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch và cơn đau thắt ngực.

Đối với những bệnh nhân có biểu hiện bệnh mạch vành rõ ràng trên lâm sàng, atorvastatin được chỉ định để:

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim
- Giảm nguy cơ đột quỵ
- Giảm nguy cơ cho quá trình tái thông mạch
- Giảm nguy cơ phải nhập viện do suy tim sung huyết (CHF)
- Giảm nguy cơ đau thắt ngực.

Ở trẻ em (10 - 17 tuổi)

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt từ 10 - 17 tuổi có tình trạng tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và sau khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng thích hợp bệnh nhân vẫn còn những đặc điểm dưới đây:

- Mức LDL-C vẫn ≥ 190 mg/dL hoặc
- Mức LDL-C vẫn ≥ 160 mg/dL và
- Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc
- Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác.



CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tổng quát

Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, cần cố gắng kiểm soát tình trạng tăng cholesterol máu bằng chế độ ăn hợp lý, tập thể dục và giảm cân ở các bệnh nhân béo phì và điều trị các bệnh lý cơ bản. Các bệnh nhân nên duy trì chế độ ăn tiêu chuẩn giảm cholesterol trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Liều dùng nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg một lần mỗi ngày. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn. Liều dùng khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo đó chỉnh liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp)

Phần lớn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg atorvastatin 1 lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Liều dùng của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

Phòng bệnh tim mạch

Trong thử nghiệm chính về phòng bệnh tim mạch, liều dùng là 10 mg/ngày. Có thể tăng liều để đạt nồng độ cholesterol (LDL-C) theo hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhi

Tăng cholesterol máu.

Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị.

Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80 mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc.

Cần điều chỉnh liều dùng trên từng đối tượng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Đặc tính dược lực học*).

Có ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi thu được từ các nghiên cứu nhãn mờ. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học* nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

Các dạng bào chế/hàm lượng khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở các bệnh nhân suy gan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính dược động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt*). Chống chỉ định sử dụng thuốc trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần *Chống chỉ định*).

Sử dụng trên bệnh nhân suy thận

Bệnh thận không làm ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL-C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sử dụng trên người cao tuổi

Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát (xem phần *Đặc tính dược động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt*).

Dùng phối hợp với các thuốc khác

Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (tipranavir và ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan siêu vi C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng atorvastatin.

Ở bệnh nhân bị HIV dùng lopinavir kết hợp với ritonavir, nên thận trọng khi kê đơn atorvastatin và sử dụng liều cần thiết thấp nhất.

Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 20 mg và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất.

Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan siêu vi C là boceprevir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 40 mg và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác thuốc*).

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

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định atorvastatin ở các bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Bệnh gan tiến triển hay tăng dai dẳng không rõ nguyên nhân transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai
- Đang được điều trị bằng thuốc kháng viêm gan siêu vi C glecaprevir/pibrentasvir.

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

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên gan

Atorvastatin, cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, có liên quan đến bất thường về chức năng gan. Tăng dai dẳng transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN] ở 2 hay nhiều lần đo) xuất hiện ở 0,7% bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. 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 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg. Nhìn chung các trường hợp tăng enzym 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 các 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

67
ÔNG
TINH
THÀ
ANP
ANH

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 của bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai dẳng không rõ nguyên nhân.

Ảnh hưởng trên cơ vân

Atorvastatin, giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, có thể gây ra đau cơ, viêm cơ, các bệnh lý về cơ và có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, một tình trạng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi nồng độ creatin kinase (CK) tăng cao > 10 lần so với mức giới hạn trên của mức bình thường, myoglobin trong máu và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp bệnh cơ hoại tử qua trung gian tự miễn dịch (IMNM) trong và sau khi điều trị với một số statin. IMNM đặc trưng trên lâm sàng bởi các triệu chứng yếu cơ vùng gốc chi dai dẳng và tăng creatin kinase huyết thanh, các triệu chứng này vẫn kéo dài sau khi ngừng điều trị statin, biểu hiện kháng thể kháng HMG-CoA reductase và cải thiện đáp ứng với thuốc ức chế miễn dịch.

Trong một vài trường hợp, statin đã được báo cáo gây ra bệnh nhược cơ hoặc nhược cơ mắt hoặc làm trầm trọng hơn các tình trạng đã có từ trước. Nên ngưng atorvastatin nếu các triệu chứng trở nên xấu đi. Đã có báo cáo về các trường hợp tái phát các triệu chứng trên khi dùng lặp lại cùng hoặc khác loại statin.

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

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C 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 (xem phần *Tương tác thuốc*).

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

Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành trong những trường hợp: Suy giảm chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền, tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó, tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần ULN, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp. Nếu kết quả xét nghiệm CK tăng đáng kể (> 5 lần ULN), nên ngừng điều trị. Nếu các triệu chứng này nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, nên xem xét ngừng điều trị, ngay cả khi kết quả xét nghiệm CK ≤ 5 lần ULN. Nếu các triệu chứng thuyên giảm và mức CK trở lại bình thường, có thể xem xét tiếp tục điều trị bằng atorvastatin hoặc statin khác tại liều thấp nhất dưới sự giám sát chặt chẽ. Nên ngừng điều trị bằng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng đáng kể về mặt lâm sàng (> 10 lần ULN) hoặc nếu tiêu cơ vân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ.

Đột quy xuất huyết

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quy hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg cho thấy tỷ lệ đột quy xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg 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 quy xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quy 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 80 mg, bất kỳ loại đột quy nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn.

17-1
TY
1
:HV
IÁT
HỆ

Chức năng nội tiết

Đã có báo cáo về tăng mức độ hemoglobin A1c (HbA1c) và đường huyết khi đối với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, kể cả atorvastatin. Tuy nhiên, yếu tố lợi ích trên tim mạch của statin là cao hơn so với nguy cơ gây tăng glucose huyết, do đó không nên dừng điều trị với statin. Đối với các bệnh nhân có nguy cơ (nồng độ glucose huyết khi đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp động mạch) nên được kiểm soát cả về lâm sàng và sinh hoá theo các hướng dẫn quốc gia.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được cho dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh của CYP 3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir ...). Nguy cơ mắc bệnh về cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibric khác, thuốc kháng virus viêm gan siêu vi C (ví dụ: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin liều cao (> 1 g/ngày) hoặc ezetimib. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Trong trường hợp cần dùng đồng thời các thuốc trên với atorvastatin, nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Tương tự, trong trường hợp dùng cùng với các chất ức chế CYP 3A4 mạnh, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Không dùng đồng thời atorvastatin với các chế phẩm toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị bằng acid fusidic. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngưng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân được cho dùng kết hợp acid fusidic và statin. Khuyến bệnh nhân nên tìm kiếm tư vấn y tế ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc tăng nhạy cảm (đau khi tiếp xúc).

Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục 7 ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị nhiễm khuẩn nặng, chỉ nên cân nhắc dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhi

Các bệnh nhi từ 10 - 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như bệnh nhân dùng giả dược, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể được đánh giá do nguyên nhân nào, đều là nhiễm khuẩn. Không quan sát thấy tác động đáng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được theo dõi trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner và đo chiều cao và cân nặng. Đặc tính an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như đặc tính an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn.

Cơ sở dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 520 bệnh nhi được cho dùng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 - 9 tuổi và 392 bệnh nhân từ 10 - 17 tuổi. Theo dữ liệu có sẵn, thì tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như ở người lớn.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn chức năng sinh dục
- Trầm cảm
- Các trường hợp ngoại lệ mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị dài hạn
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp động mạch).

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp đặc biệt bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài. Các đặc điểm tiêu biểu có thể bao gồm thờ đốc, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai.

Sự an toàn của atorvastatin ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Không có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào được thực hiện ở phụ nữ mang thai được điều trị bằng atorvastatin. Hiếm gặp các báo cáo về dị tật bẩm sinh khi theo dõi các trường hợp tử cung tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy khả năng gây độc tính trên hệ sinh sản.

Điều trị cho mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonat của thai nhi, là một tiền chất trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính, việc ngừng thuốc hạ lipid máu trong thời gian mang thai 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 trong quá trình mang thai hoặc ở các đối tượng như phụ nữ có ý định mang thai hoặc nghi ngờ đang mang thai. Việc điều trị bằng atorvastatin nên được trì hoãn trong khi mang thai hoặc cho đến khi xác định được rằng phụ nữ không mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết liệu atorvastatin hoặc các chất chuyển hoá của nó có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hoá có hoạt tính của nó trong huyết tương tương tự như nồng độ của các chất này trong sữa.

Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, người mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú. Atorvastatin chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng nào của atorvastatin đến khả năng sinh sản được xác nhận trong các nghiên cứu ở động vật giống đực hoặc cái.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thụ của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc các bệnh lý cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc có khả năng gây bệnh lý cơ, như các dẫn xuất của acid fibrin và ezetimib. Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease viêm gan siêu vi C (telepavir), nên tránh điều trị bằng 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.

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. Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa atorvastatin với các chất ức chế protease của HIV và HCV được trình bày trong bảng sau:

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

Chất ức chế CYP3A4:

Chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, thuốc kháng virus viêm gan siêu vi C như elbasvir/grazoprevir và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, ...) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1).

Chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Đã quan sát thấy nguy cơ bị bệnh lý cơ tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin.

Nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 trung bình. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chất cảm ứng CYP3A4:

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng CYP3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, cỏ St. John) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng CYP3A và protein vận chuyển của tế bào gan OATP1B1), nên dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, vì khi dùng atorvastatin muộn hơn sau khi dùng rifampin đã dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, chưa biết ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan và nếu không thể tránh dùng đồng thời thì nên theo dõi chặt chẽ để đạt được hiệu quả ở bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển:

Chất ức chế protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Cả ciclosporin và letermovir đều là chất ức chế protein vận chuyển liên quan đến việc thải trừ atorvastatin, chẳng hạn như OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP, dẫn đến làm tăng nồng độ atorvastatin trong cơ thể. Chưa biết ảnh hưởng của protein vận chuyển của tế bào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để đạt được hiệu quả (xem Bảng 1).

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

Gemfibrozil/ các dẫn xuất của acid fibric:

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.

Ezetimib:

Việc sử dụng đơn độc ezetimib có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colestipol:

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng hạ lipid máu lớn hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc này.

Acid fusidic:

Nguy cơ bị bệnh lý cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi cho dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Chưa biết cơ chế của tương tác này (dù đó là dược lực học hay dược động học, hay cả hai). Một số trường hợp tiêu cơ vân đã được báo cáo (có cả tử vong) ở các bệnh nhân dùng phối hợp này. Nếu điều trị bằng acid fusidic toàn thân là cần thiết, nên ngừng điều trị với atorvastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Colchicin:

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, đã có báo cáo về việc tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác khi dùng đồng thời

Digoxin:

Khi dùng đồng thời nhiều liều digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống:

Cho dùng đồng thời atorvastatin với một thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl estradiol trong huyết tương.

Warfarin:

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị bằng warfarin dài hạn, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin.

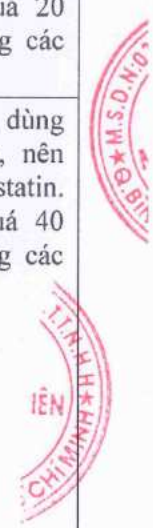
Mặc dù rất hiếm các trường hợp tương tác chống đông đáng kể về lâm sàng được báo cáo, vẫn nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin và theo dõi thường xuyên chỉ số này trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi rõ rệt về thời gian prothrombin. Ngay sau khi thời gian prothrombin đạt mức ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo thường quy cho bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều atorvastatin hoặc ngưng dùng atorvastatin thì phải lặp lại quy trình tương tự.

Bệnh nhi:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo - thận trọng cần được xem xét cho bệnh nhi.

Bảng 1. Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên dược động học của atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ ASC ^a	Khuyến cáo lâm sàng [#]
Glecaprevir 400 mg x 1 lần/ngày/ Pibrentasvir 120 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày	8,3	Chống chỉ định phối hợp với các sản phẩm có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir.
Tipranavir 500 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 200 mg x 2 lần/ngày, 8 ngày (ngày 14 - 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Telaprevir 750 mg, mỗi 8 giờ, 10 ngày	20 mg liều đơn	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg x 1 lần/ngày trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	20 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 20 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg x 1 lần/ngày trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir (300 mg x 2 lần/ngày từ ngày 5 - 7, tăng lên 400 mg x 2 lần/ngày vào ngày 8), ngày 4 - 18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 40 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	3,4	
Itraconazol 200 mg x 1 lần/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	2,3	
Elbasvir 50 mg x 1 lần/ngày/ Grazoprevir 200 mg x 1 lần/ngày, 13 ngày	10 mg liều đơn	1,95	Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày khi phối hợp với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.
Letermovir 480 mg x 1 lần/ngày, 10 ngày	20 mg liều đơn	3,29	Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày khi phối hợp với các sản phẩm có chứa letermovir.
Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể.
Nước bưởi chùm, 240 ml x 1 lần/ngày*	40 mg liều đơn	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi chùm cùng atorvastatin.
Diltiazem 240 mg x 1 lần/ngày, 28 ngày	40 mg liều đơn	1,51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg liều đơn	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.



Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ ASC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng [#]
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg liều đơn	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể.
Cimetidin 300 mg x 4 lần/ngày, 2 tuần	10 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể.
Colestipol 10 g x 2 lần/ngày, 24 tuần	40 mg x 1 lần/ngày trong 8 tuần	0,74**	Không có khuyến cáo cụ thể.
Hỗn dịch uống kháng acid dạ dày magnesi hydroxyd và nhôm hydroxyd, 30 ml x 4 lần/ngày, 17 ngày	10 mg x 1 lần/ngày trong 15 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể.
Efavirenz 600 mg x 1 lần/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể.
Rifampin 600 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều đơn	1,12	Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, nên cho dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, có theo dõi lâm sàng.
Rifampin 600 mg x 1 lần/ngày, 5 ngày (liều riêng biệt)	40 mg liều đơn	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	1,35	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Fenofibrat 160 mg x 1 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	1,03	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	2,3	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày trong thời gian dùng đồng thời với boceprevir.

[&] Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

[#] Xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc* để biết ý nghĩa lâm sàng.

* Chứa tối thiểu một thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một cốc 240 ml nước bưởi chùm cũng làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước bưởi chùm (trên 1,2 lít mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và chất chuyển hóa) 1,3 lần.

** Tỷ lệ được tính trên một mẫu duy nhất lấy vào lúc 8 - 16 giờ sau khi dùng thuốc.

Bảng 2. Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc khác khi dùng đồng thời

Atorvastatin và chế độ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Liều dùng (mg)	Tỷ lệ ASC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg x 1 lần/ngày trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg x 1 lần/ngày, 20 ngày	1,15	Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin.
40 mg x 1 lần/ngày trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống x 1 lần/ngày, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 mcg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.
80 mg x 1 lần/ngày trong 15 ngày	* Phenazon, 600 mg liều đơn	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg liều đơn	Tipranavir 500 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 200 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể.

10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg x 1 lần/ngày trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể.

* Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

* Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh thải của phenazon.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược trên 16066 bệnh nhân (8755 người dùng atorvastatin so với 7311 người dùng giả dược) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành rộng rãi, các tác dụng không mong muốn của atorvastatin được trình bày như bên dưới.

Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

74
NG
.NH
HAI
.NP
NH:

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi - họng				
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng			Sốc phản vệ	
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Tăng đường huyết, tăng HbA1c	Tụt đường huyết, tăng cân, chán ăn			
Rối loạn tâm thần		Ác mộng, mất ngủ			
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)	Bệnh thần kinh ngoại biên		Nhược cơ
Rối loạn mắt		Nhìn mờ	Rối loạn thị giác		Nhược cơ mắt
Rối loạn tai và tai trong		Ù tai		Giảm thính giác	
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Đau họng - thanh quản, chảy máu cam				
Rối loạn hệ tiêu	Táo bón, đầy	Nôn, đau bụng			

Phân loại theo hệ cơ quan	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Chưa biết
hóa	hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy	trên và bụng dưới, ợ hơi, viêm tụy			
Rối loạn gan mật		Viêm gan	Ú mật	Suy gan	
Rối loạn da và mô dưới da		Mày đay, phát ban, ngứa, rụng tóc	Phù mạch, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hội chứng Lyell		
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau cơ, đau khớp, đau chi, cơ cứng cơ, sưng khớp, đau lưng	Đau cổ, mỏi cơ	Bệnh lý cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chấn thương gân, đôi khi biến chứng thành đứt gân	Hội chứng Lupus ban đỏ	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian tự miễn dịch
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú				Nữ hóa tuyến vú	
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc		Khó chịu, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt			
Xét nghiệm	Chức năng gan bất thường, tăng creatin kinase huyết	Tế bào bạch cầu trong nước tiểu			

Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đã có báo cáo tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh ở bệnh nhân được cho dùng atorvastatin. Các thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần gián đoạn điều trị. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt về lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tình trạng này có liên quan đến liều và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase trong huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần giới hạn trên bình thường gặp ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều atorvastatin. Nếu xuất hiện quá liều, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Đồng thời nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thăm phân máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA05.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc với hydroxymethylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductase, một enzyme quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có

I.C.
 .Y
 I
 .HVI
 IÁT
 PHỒ

tính gia đình và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C-toàn phần, LDL-C và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và triglycerid và làm tăng nhẹ HDL-C.

Atorvastatin làm giảm cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế enzym HMG-CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên tế bào bề mặt để làm tăng quá trình thu hồi và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm quá trình sản xuất LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và duy trì hoạt tính các thụ thể LDL kèm theo các thay đổi có lợi về chất lượng của các tiểu phân LDL lưu thông. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các thuốc điều trị hạ lipid.

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Vị trí tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL-C. Hiệu quả giảm LDL-C tương quan chặt chẽ với liều thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu mang tính chất từ thiện trên các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, phần lớn các bệnh nhân đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin với mức độ giảm LDL-C khoảng 20%.

Ở các bệnh nhân bị tăng triglycerid máu đơn độc, atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG và cholesterol không phải HDL-C và làm tăng HDL-C. Ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu, atorvastatin làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL-C).

Ở các bệnh nhân có tăng lipoprotein máu nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson, được thu thập từ 24 nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ tăng HDL-C trung bình tính theo % so với mức ban đầu đối với atorvastatin (10 - 80 mg) là 5,1 - 8,7% theo cách thức không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C và LDL-C/HDL-C lần lượt nằm trong các khoảng từ -29% đến -44% và từ -37% đến -55% một cách tương ứng.

Hội chứng mạch vành cấp:

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong tổng cộng đã được nghiên cứu trong nghiên cứu giảm thiếu máu cục bộ cơ tim bằng cách hạ tích cực cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược trên 3086 bệnh nhân (1538 bệnh nhân sử dụng atorvastatin; 1548 bệnh nhân nhóm dùng giả dược) có hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q). Các bệnh nhân được điều trị bằng chế độ chăm sóc chuẩn, bao gồm cả chế độ ăn và hoặc atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mức LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và TG cuối cùng lần lượt tương ứng là 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, 139 mg/dL ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL và 187 mg/dL ở nhóm dùng giả dược. Atorvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong khoảng 16%. Làm giảm đáng kể nguy cơ phải tái nhập viện vì đau thắt ngực kèm theo bằng chứng rõ ràng của thiếu máu cục bộ cơ tim khoảng 26%. Atorvastatin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở tất cả các mức LDL-C ban đầu. Ngoài ra, atorvastatin cũng làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không có sóng Q và các bệnh nhân có cơ đau thắt ngực không ổn định, cũng như ở cả nam và nữ và ở các bệnh nhân ≤ 65 tuổi cũng như ở các bệnh nhân > 65 tuổi.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch:

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh mạch vành tử vong và không tử vong được đánh giá trên 10305 bệnh nhân tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40 - 79 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và có nồng độ C-toàn phần (TC) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl) trong nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra các bệnh nhân có ít nhất ba trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch (CV) dưới đây: nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành có mối quan hệ bậc 1 với bệnh nhân, C-toàn phần/HDL-C > 6 , bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, tiền sử đột quy, điện tâm đồ (ECG) đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được

điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích < 140/90 mmHg, bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích < 130/80 mmHg) và được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 5168) hoặc giả dược (n = 5137). Nghiên cứu ASCOT-LLA đã dừng lại sớm hơn sau 3,3 năm thay vì 5 năm do tác động của việc điều trị atorvastatin so với giả dược vượt quá ngưỡng có ý nghĩa trong đánh giá thời gian chuyên tiếp. Ngoài ra, huyết áp được kiểm soát tốt và tương tự trên những bệnh nhân được chỉ định atorvastatin và giả dược. Những thay đổi này tồn tại trong suốt thời gian điều trị.

Atorvastatin làm giảm mức độ của những hiện tượng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong và nhồi máu cơ tim không tử vong)	36%	100 so với 154	0,0005
Các biến cố tim mạch bất kỳ và quá trình tái thông mạch	20%	389 so với 483	0,0008
Các biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	0,0006

Tử vong chung và tử vong liên quan tới tim mạch giảm không đáng kể mặc dù quan sát thấy xu hướng khả quan.

Trong nghiên cứu vai trò của atorvastatin trên đái tháo đường (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch tử vong và không tử vong được đánh giá trên 2838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đái tháo đường typ 2, không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL \leq 4,14 mmol/L (160 mg/dL) và TG \leq 6,78 mmol/L (600 mg/dL). Thêm vào đó, tất cả những bệnh nhân đã có ít nhất một trong những yếu tố nguy cơ sau: tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh võng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có đối chứng với giả dược, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n = 1428) hoặc giả dược (n = 1410) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm.

Các tác dụng giảm nguy cơ tương đối và tuyệt đối của atorvastatin được trình bày như dưới đây:

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thầm lặng, tử vong do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	0,0010
Nhồi máu cơ tim (Nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thầm lặng)	42%	38 so với 64	0,0070
Đột quỵ (Tử vong và không tử vong)	48%	21 so với 39	0,0163

Không có bằng chứng về sự khác nhau trong điều trị ảnh hưởng bởi giới, tuổi hoặc mức LDL-C.

Giảm nguy cơ tương đối tử vong 27% (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp tử vong ở nhánh điều trị) được quan sát với giới hạn có ý nghĩa thống kê (p = 0,0592).

Vữa xơ động mạch:

Trong nghiên cứu loại bỏ vữa xơ động mạch bằng cách hạ tích cực cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với vữa xơ động mạch vành được đánh giá bằng sóng siêu âm nội mạch (IVUS) trong khi chụp X-quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát, 502 bệnh nhân có sóng siêu âm nội mạch ở mức cơ bản tại thời điểm 18 tháng. Trong nhóm dùng atorvastatin (n = 253), sự thay đổi phần trăm trung bình tức mức cơ bản trong tổng thể tích vữa xơ động mạch (tiêu chí nghiên cứu đầu tiên) là -0,4% (p = 0,98) ở nhóm dùng atorvastatin và +2,7% (p = 0,001) ở nhóm dùng

14
CÔ T
ĐT
AI
THAN

pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, hiệu quả tác động của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02).

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dL ± 30) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 28), ở nhóm dùng pravastatin LDL-C giảm xuống mức trung bình 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) từ mức cơ bản 3,89 mmol/L ± 0,7 (150 mg/dL ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể C-toàn phần 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), giảm nồng độ TG trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009) và giảm apo B trung bình 39,1% (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, p = NS). Protein phản ứng C (CRP) giảm trung bình 36,4% ở nhóm dùng atorvastatin so với giảm 5,2% ở nhóm dùng pravastatin (p < 0,0001).

Độ an toàn và dung nạp của hai nhóm điều trị có thể so sánh được.

Đột quy tái phát:

Trong nghiên cứu phòng đột quy bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL), đánh giá hiệu quả của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trên 4731 bệnh nhân bị đột quy hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21 - 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Nồng độ trung bình của LDL-C là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ của tiêu chí chính: đột quy tử vong và không tử vong 15% (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,85; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,72 - 1,00; p = 0,05 hoặc tỷ lệ rủi ro (HR) 0,84; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,71 - 0,99; p = 0,03 sau khi điều chỉnh cho các yếu tố cơ bản) so với giả dược. Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố mạch vành chính (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,67; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,51 - 0,89; p = 0,006), bất kỳ hiện tượng bệnh mạch vành nào (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,60; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,48 - 0,74; p < 0,001) và quá trình tái thông mạch (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,57; khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,44 - 0,74; p < 0,001).

Trong một phân tích post-hoc, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quy thiếu máu cục bộ (218/2365; 9,2% so với 274/2366; 11,6%; p = 0,01) và tăng tỷ lệ đột quy xuất huyết (55/2365; 2,3% so với 33/2366; 1,4%; p = 0,02) so với giả dược. Tỷ lệ đột quy xuất huyết tử vong giống nhau giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả dược). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quy xuất huyết và đã có đột quy xuất huyết tái phát (7 người dùng atorvastatin so với 2 người dùng giả dược).

Những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg bị đột quy ít hơn, dù là bất kỳ loại đột quy nào (265 người dùng atorvastatin so với 311 người dùng giả dược) và bị các biến cố mạch vành ít hơn (123 người dùng atorvastatin so với 204 người dùng giả dược). Tỷ lệ tử vong nói chung là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (216 người dùng atorvastatin so với 211 người dùng giả dược). Tỷ lệ toàn bộ các tác dụng phụ giống nhau giữa các nhóm điều trị.

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch:

Trong nghiên cứu điều trị các mục tiêu mới (Treating to New Targets Study - TNT), hiệu quả của liệu atorvastatin 80 mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10001 đối tượng (94% da trắng, 81% nam giới, 38% bệnh nhân ≥ 65 tuổi) có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành và trước đây đã đạt được mức LDL-C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10 mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này được chỉ định ngẫu nhiên liệu atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liệu atorvastatin 80 mg/ngày và theo thời gian điều trị trung bình 4,9 năm. Nồng độ trung bình LDL-C, C-toàn phần, TG, cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 10 mg.

Điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày làm giảm đáng kể tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/ngày) cùng với giảm nguy cơ tương đối 22%.

140
IGT
IHH
IANT
PH
4.Y.P

Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể các nguy cơ sau:

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N = 5006)		Atorvastatin 80 mg (N = 4995)		HR ^a (95% CI)
	N	%	N	%	
Tiêu chí chính*					
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69 - 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không tử vong	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Đột quy (tử vong và không tử vong)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59 - 0,96)
Tiêu chí phụ**					
Suy tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện ^b	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59 - 0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^b	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65 - 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79 - 0,99)

^a Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg

^b Tiêu chí phụ khác

* Tiêu chí chính = tử vong do bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim hồi sức thành công và đột quy tử vong và không tử vong

** Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ

Khoảng tin cậy của các tiêu chí phụ không được điều chỉnh khi so sánh nhiều.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các nguyên nhân gây tử vong giữa các nhóm điều trị: 282 (5,6%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 10 mg/ngày so với 284 (5,7%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày. Tỷ lệ các đối tượng tử vong do tim mạch bao gồm tử vong do bệnh mạch vành và đột quy tử vong ít hơn về số lượng ở các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Tỷ lệ các đối tượng tử vong không do tim mạch nhiều hơn về số lượng ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg.

Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tích cực lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 - 40 mg/ngày trên 8888 bệnh nhân tới 80 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá nếu có thể giảm được nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81%), da trắng (99%), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL-C trung bình là 121,5 mg/dL ngẫu nhiên; 76% đã trị liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, mở và đánh giá biến cố mù (PROBE), bệnh nhân được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,8 năm, nồng độ trung bình của LDL-C, C-toàn phần, TG, HDL-C và không HDL-C ở tuần thứ 12 lần lượt là 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL và 100 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105 mg/dL, 17 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL và 132 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 - 40 mg.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị ở tiêu chí chính, tỷ lệ biến cố mạch vành chính đầu tiên (bệnh mạch vành tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và ngừng tim hồi sức thành công là 411 (9,3%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày so với 463 (10,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg/ngày, tỷ lệ rủi ro (HR) 0,89%, khoảng tin cậy (CI) 95% (0,78 - 1,01), p = 0,07.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị đối với tử vong do mọi nguyên nhân: 366 (8,2%) ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg/ngày so với 374 (8,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg/ngày. Tỷ lệ các đối tượng từng tử vong do tim mạch hay không liên quan tới tim mạch tương tự nhau ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg và nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg.

Bệnh nhi

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi từ 6 - 17 tuổi:

Một nghiên cứu 8 tuần, nhãn mờ để đánh giá dược động học, dược lực học, độ an toàn và khả năng dung nạp atorvastatin được tiến hành trên trẻ em và thiếu niên bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử đã được xác nhận về di truyền và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l. Tổng cộng 39 trẻ em và thiếu niên, từ 6 - 17 tuổi, được ghi danh vào nghiên cứu. Nhóm A bao gồm 15 trẻ em, từ 6 - 12 tuổi và có giá đoạn dậy thì Tanner 1. Nhóm B bao gồm 24 trẻ em, từ 10 - 17 tuổi và Tanner ≥ 2 .

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

Giá trị trung bình của LDL-C, TC, VLDL-C và apo B giảm muộn nhất vào tuần 2 cho tất cả các đối tượng. Với các đối tượng được tăng liều gấp đôi, quan sát thấy còn giảm thêm sớm nhất sau 2 tuần, trong lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Mức giảm phần trăm trung bình của các thông số lipid là tương tự ở cả hai nhóm, bất kể các đối tượng tiếp tục sử dụng liều ban đầu hay tăng liều ban đầu lên gấp đôi. Ở tuần 8, trung bình, thay đổi phần trăm từ giá trị ban đầu của LDL-C và TC tương ứng là khoảng 40% và 30% trong các khoảng nồng độ thử nghiệm.

Trong một nghiên cứu thứ 2, nhãn mờ, một nhánh, 271 trẻ em trai và gái có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử đã được chọn và điều trị với atorvastatin trong thời gian tối đa 3 năm. Tiêu chí chọn vào nghiên cứu yêu cầu được xác nhận có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l (khoảng 152 mg/dl). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em có giai đoạn phát triển bệnh ở giai đoạn Tanner 1 (thường từ 6 - 10 tuổi). Liều atorvastatin (1 lần/ngày) khởi đầu là 5 mg (viên nhai) ở trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ từ 10 tuổi trở lên được dùng liều khởi đầu 10 mg atorvastatin (1 lần/ngày). Tất cả trẻ em có thể được điều chỉnh đến liều cao hơn để đạt mục tiêu $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Liều trung bình cho trẻ từ 6 - 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Mức LDL-C (+/- SD) ban đầu là 6,12 (1,26) mmol/l tức là khoảng 233 (48) mg/dl. Xem kết quả cuối cùng trong bảng dưới.

Dữ liệu thu được cũng cho thấy không có ảnh hưởng của thuốc lên sự tăng trưởng hoặc sự phát triển (như chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá của nghiên cứu viên về mức độ trưởng thành và phát triển tổng thể) ở bệnh nhi và thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử được điều trị với atorvastatin trong nghiên cứu kéo dài 3 năm. Không có tác động nào được ghi nhận theo đánh giá của nghiên cứu viên lên chiều cao, cân nặng, BMI theo tuổi hoặc theo giới tính ở mỗi lần thăm khám.

Tác dụng giảm lipid máu của atorvastatin ở nam và nữ thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (mmol/l)						
Thời điểm	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (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 cả dữ liệu tới lần thăm khám cuối cùng cho những đối tượng kết thúc tham gia sớm trước mốc 36 tháng dự kiến cũng như dữ liệu đầy đủ 36 tháng ở những đối tượng tham gia đủ 36 tháng; “*” = N ở tháng 30 cho số liệu này là 207; “***” = N ban đầu cho số liệu này là 270; “****” = N ở tháng 36/ET cho số liệu này là 243; “#” = g/l cho apo B.

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

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược, tiếp theo là một giai đoạn nhãn mờ, 187 bé trai và bé gái đã có kinh nguyệt từ 10 - 17 tuổi (tuổi trung bình 14,1) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được chọn ngẫu nhiên cho dùng



atorvastatin (n = 140) hoặc giả dược (n = 47) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều được cho dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin (1 lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và điều chỉnh tăng lên 20 mg nếu nồng độ LDL-C > 3,36 mmol/l. Atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ TC, LDL-C, TG và apo B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL-C đạt được trung bình là 3,38 mmol/l (khoảng 1,81 - 6,26 mmol/l) trong nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/l (khoảng 3,93 - 9,96 mmol/l) trong nhóm giả dược trong giai đoạn mù đôi 26 tuần.

Một nghiên cứu bổ sung trên bệnh nhi về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu từ 10 - 18 tuổi cho thấy rằng atorvastatin (N = 25) làm giảm rõ rệt LDL-C ở tuần 26 (p < 0,05) so với colestipol (N = 31).

Một nghiên cứu từ thiện đã được thực hiện trên bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nghiêm trọng (bao gồm tăng cholesterol máu dị hợp tử) bao gồm 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin được điều chỉnh liều theo đáp ứng (một số đối tượng được cho dùng 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu này kéo dài 3 năm: LDL-C giảm 36%.

Chưa thiết lập được đánh giá hiệu quả dài hạn của liệu pháp atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở giai đoạn trưởng thành.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong vòng từ 1 - 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều dùng của atorvastatin. Các viên nén của atorvastatin cho sinh khả dụng bằng 95 - 99% của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin xấp xỉ là 12% và sinh khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế enzym HMG-CoA reductase là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thu của thuốc lần lượt xấp xỉ là 25% và 9% khi được đánh giá theo nồng độ đỉnh trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC), nhưng hiệu quả giảm LDL-C là tương tự nhau bất kể là atorvastatin được dùng cùng hay không dùng cùng với thức ăn. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với khi dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C là như nhau bất kể là dùng thuốc vào thời gian nào trong ngày.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 lít. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin $\geq 98\%$.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên *in vitro*, tác dụng ức chế enzym khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Xấp xỉ 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với enzym khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu trên *in vitro* gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP 3A4 phù hợp với nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã biết đối với isozym này. Các nghiên cứu trên *in vitro* cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadin không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các cơ chất của CYP 3A4. Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hóa.

Thải trừ

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc dường như không có chu trình tái tuần hoàn ruột gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là xấp xỉ 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt tính ức chế đối với enzym HMG-CoA reductase là 20 - 30 giờ do sự góp phần của các

12
:G
:H
:A
:P
:P

chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% của liều dùng atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh là cao hơn (xấp xỉ 40% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi. Sự khác biệt này không có ý nghĩa trên lâm sàng.

Trẻ em:

Trong một nghiên cứu 8 tuần, nhân mờ, bệnh nhi (tuổi 6 - 17) ở giai đoạn Tanner 1 (N = 15) và giai đoạn Tanner > 2 (N = 24) có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l được điều trị với viên nhai 5 mg hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 mg hoặc 20 mg atorvastatin một lần mỗi ngày, tương ứng. Khối lượng cơ thể là biến duy nhất thay đổi trong mô hình dược động học trên quần thể atorvastatin. Độ thanh thải qua đường uống của atorvastatin ở bệnh nhi là tương tự với người lớn khi quy đổi theo mối tương quan về khối lượng cơ thể.

Giới tính:

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác (cao hơn xấp xỉ 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% đối với AUC) so với ở nam giới. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng nào về tác động trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận:

Bệnh thận không có ảnh hưởng trên nồng độ trong huyết tương hay tác động trên lipid của atorvastatin. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận.

Suy gan:

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin bị tăng đáng kể (xấp xỉ 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC) ở các bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do uống rượu (Childs-Pugh loại B).

SLCO1B1 đa hình:

Sự hấp thu của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase ở gan, kể cả atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân có SLOC1B1 đa hình, có nguy cơ quá phơi nhiễm với atorvastatin và có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tính đa hình trong gen OATP1B1 (SLCO1B c.521CC) có liên quan đến mức phơi nhiễm với atorvastatin (AUC) cao hơn 2,4 lần so với mức độ được quan sát thấy ở những người không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Suy giảm hấp thu atorvastatin ở gan di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Những hậu quả có thể xảy ra đối với tính hiệu quả vẫn chưa được biết.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Tính gây ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản

Atorvastatin không gây ung thư trên chuột cống. Liều dùng tối đa cao hơn 63 lần so với liều dùng cao nhất ở người (80 mg/ngày) tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể và cao hơn 8 - 16 lần tính theo giá trị AUC (0 - 24). Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm trên chuột nhắt, tỷ lệ mắc u tế bào gan ở chuột đực và ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi dùng liều tối đa, cao hơn 250 lần so với liều dùng cao nhất ở người tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể. Lượng thuốc hấp thu vào máu cao hơn 6 - 11 lần tính theo AUC (0 - 24).

Tất cả các thuốc có công thức hóa học tương tự trong nhóm này đã gây ra khối u ở cả chuột nhắt và chuột cống tại các liều cao hơn liều khuyến cáo cao nhất dùng trên lâm sàng từ 12 - 125 lần tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể.

Atorvastatin không cho thấy khả năng gây đột biến hoặc khả năng gây bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể trong bốn xét nghiệm *in vitro* có hoặc không có sự kích hoạt trao đổi chất hoặc trong một xét nghiệm *in vivo*. Cả hai xét nghiệm Ames với *Salenzymella typhimurium* và *Escherichia coli* và xét nghiệm đột biến gen hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase (HGPRT) *in vitro* trên tế bào phôi của chuột hamster Trung Quốc đều cho kết quả âm tính. Atorvastatin không gây tăng đáng kể các bất

TRUNG
TAM
THUỐC
HỒC

thường của nhiễm sắc thể ở xét nghiệm tế bào phôi của chuột hamster Trung Quốc *in vitro* và âm tính trong xét nghiệm vi nhân *in vivo* của chuột nhắt.

Không thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản hoặc sự sinh sản ở chuột cống đực dùng liều atorvastatin tối đa 175 mg/kg/ngày hoặc trên chuột cống cái dùng liều tối đa 225 mg/kg/ngày. Những liều dùng này cao gấp 100 - 140 lần liều khuyến cáo tối đa dùng trên người, tính theo mg/kg. Atorvastatin không gây ra tác dụng không mong muốn trên tinh trùng hoặc các thông số tinh dịch hoặc trên mô bệnh học cơ quan sinh sản ở chó cho dùng liều 10 mg/kg, 40 mg/kg hoặc 120 mg/kg trong 2 năm.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô thoáng, nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

USP.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

G. D. Laboratories (India) Pvt. Ltd.

P.W.D. Rest House Road, Nohar, Distt. Hanumangarh (Rajasthan), Ấn Độ.

