



Rx Viên nén bao phim MITIATOR 30

"Độc ký hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

"Đề xa tâm tay trẻ em"

"Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Atorvastatin 30,0 mg

(dưới dạng Atorvastatin Calcium Trihydrate ... 33,0 mg)

Tá dược: mannitol, croscarmellose sodium, avicel M101, avicel M102, starch 1500, PEG 6000, silicon dioxid, magnesi stearat, hypromellose 606, titan dioxid, talc vừa đủ 1 viên.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Viên nén bao phim Mitiator 30 được sử dụng điều trị:

- Rối loạn lipid máu:

Atorvastatin được chỉ định bổ sung cho chế độ ăn uống để làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần, LDL cholesterol, apolipoprotein B và triglycerid ở người lớn và trẻ em từ 10 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu tiên phát, tăng cholesterol máu hỗn hợp (typ Iia và Iib). Thuốc còn được chỉ định điều trị hỗ trợ, kết hợp với các biện pháp làm giảm lipid khác để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL cholesterol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

- Dự phòng biến cố tim mạch:

Ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở người lớn được dự tính có nguy cơ cao các biến chứng hàng đầu của bệnh tim mạch, như là một cách hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg x 1 lần/ ngày. Nên điều chỉnh liều sau 4 tuần hoặc lâu hơn.

Liều tối đa là 80 mg/ ngày (2 viên/ lần/ ngày).

Liều khuyến cáo:

- Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp: Đa số bệnh nhân có thể kiểm soát được ở liều 10 mg x 1 lần/ngày. Đáp ứng điều trị rõ ràng trong 2 tuần, tối đa trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì khi điều trị lâu dài.
- Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử: Bệnh nhân nên được bắt đầu với liều 10 mg/ngày. Liều được cá nhân hóa và điều chỉnh sau mỗi 4 tuần đến 40 mg/ ngày. Sau đó, có thể tăng liều tối đa 80 mg/ngày (2 viên/ ngày) hoặc kết hợp với một thuốc thuộc nhóm resin.
- Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử: từ 10 – 80 mg/ ngày (1 – 2 viên/ ngày). Nên dùng thuốc để hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác (như kỹ thuật gạn tách lipoprotein tỷ trọng thấp LDL) hoặc các phương pháp khác không khả dụng.
- Dự phòng biến cố tim mạch: Liều dự phòng ban đầu là 10 mg/ngày. Có thể sử dụng liều cao hơn để đạt được nồng độ LDL-C theo hướng dẫn điều trị hiện hành.
- Người suy thận: Không cần hiệu chỉnh liều
- Người suy thận: Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định ở bệnh nhân đang có bệnh gan tiến triển.

- Người lớn tuổi: Hiệu quả và an toàn không có sự khác biệt ở bệnh nhân trên 70 tuổi so với bệnh nhân khác khi sử dụng liều tương tự.
- Trẻ em từ 10 tuổi trở lên:

Việc sử dụng cho trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị chứng tăng lipid máu ở trẻ em và bệnh nhân nên được đánh giá sự tiến triển một cách thường xuyên.

- Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên: Liều khởi đầu là 10 mg/ ngày, liều có thể được tăng lên 80 mg/ngày (2 viên/ ngày) theo khả năng đáp ứng và dung nạp của bệnh nhân. Điều chỉnh liều nên được từ hiện sau 4 tuần.
- Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi: có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em. Atorvastatin không được chỉ định cho trẻ em dưới 10 tuổi.
- Dùng chung với các loại thuốc khác: ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng virus viêm gan C (elbasvir/ grazoprevir hoặc letermovir để điều trị 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 đang dùng đồng thời letermovir với ciclosporin

Cách dùng: Dùng đường uống, có thể uống vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, có thể uống cùng với thức ăn hoặc không.

Bệnh nhân cần theo chế độ ăn giảm cholesterol trước khi dùng Atorvastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong khi điều trị bằng Atorvastatin. Nên điều chỉnh liều dựa trên nồng độ LDL-cholesterol máu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với atorvastatin hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân đang mắc bệnh gan tiến triển hoặc nồng độ transaminase trong huyết thanh gấp 3 lần giới hạn trên không giải thích được.
- Phụ nữ có thai, đang cho con bú, phụ nữ có khả năng mang thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai.
- Đang sử dụng thuốc kháng virus viêm gan C (gecaprevir/ pibrentasvir).

CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên gan:

Khuyến cáo xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu sử dụng Atorvastatin và định kỳ sau đó. Nếu bệnh nhân có bất cứ dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý tổn thương gan cần tiến hành kiểm tra chức năng gan. Nếu nồng độ transaminase tăng, theo dõi bệnh nhân cho đến khi giải quyết được các dấu hiệu bất thường. Nên giảm liều atorvastatin hoặc ngừng thuốc nếu bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng gấp 3 lần giới hạn trên (ULN).

Thận trọng ở bệnh nhân uống nhiều rượu bia và/ hoặc có tiền sử bệnh gan.

Phòng ngừa đột quỵ bằng giảm cholesterol máu (SPARCL):

Một phân tích hậu kiểm tiến hành trên nhóm bệnh nhân đột quỵ không có bệnh mạch vành, nhóm bệnh nhân sử dụng liều atorvastatin ban đầu là 80 mg có tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết cao hơn nhóm sử dụng placebo. Nguy cơ tăng lên này được chú ý đặc biệt ở bệnh nhân đã từng có đột quỵ do xuất huyết hoặc nhồi máu ổ khuyết. Với những bệnh nhân này khi sử dụng atorvastatin 80 mg, cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ là không chắc chắn, cần thận trọng đánh giá nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ do xuất huyết trước khi bắt đầu điều trị.

Ảnh hưởng đến cơ xương:

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, trong một số trường hợp hiếm hoi có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây ra đau cơ, viêm cơ và bệnh có thể tiến triển thành tiêu cơ vân. Tiêu cơ vân đặc trưng bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao rõ rệt (> 10 lần ULN), tăng myoglobin niệu và myoglobin máu dẫn tới suy thận và có thể dẫn tới tử vong.

Ngoài ra, đã có báo cáo hiếm gặp về hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (immune-mediated necrotizing myopathy - IMNM) trong và sau khi điều trị với một số statin với các dấu hiệu lâm sàng như yếu cơ dai dẳng, tăng nồng độ CK ngay khi đã ngừng điều trị với statin.

Trước khi điều trị:

Atorvastatin nên được kê đơn một cách thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân. Nồng độ CK nên được đo trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các trường hợp sau:

- Suy giảm chức năng thận
- Nhược giáp
- Tiền sử của bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền
- Tiền sử bị đau 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 và nguy cơ, theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng khi điều trị bằng statin.

Nếu có kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Đo Creatine kinase (CK):

Không nên đo CK sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của nguyên nhân khác gây tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích giá trị này trở nên khó khăn. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể so với mức chuẩn (> 5 lần ULN) nên đo lại trong vòng 5 – 7 ngày để xác nhận lại kết quả.

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, chuột rút, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt.

Nếu bệnh nhân có các biểu hiện này trong khi sử dụng Atorvastatin, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK. Ngừng điều trị nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 5 lần ULN).

Nếu có các triệu chứng trên cơ là nghiêm trọng và gây ra cảm giác khó chịu hằng ngày, ngay cả khi nồng độ CK $\leq$ 5 lần ULN, nên xem xét ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, tiếp tục sử dụng điều trị với atorvastatin hoặc sử dụng một statin khác thay thế ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

Nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 10 lần ULN), hoặc nếu tiêu cơ vân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ, thì phải ngừng điều trị với Atorvastatin.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác:

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được dùng đồng thời với các thuốc khác làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các chất ức chế CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (như là ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir and thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ ritonavir,...). Nguy cơ bệnh cơ cũng tăng lên khi dùng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất khác của acid fibric, thuốc kháng virus điều trị viêm gan C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/ grazoprevir, ledipasvir/ sofosbuvir), erythromycin, niacin hoặc ezetimibe. Nếu có thể, các biện pháp thay thế (không tương tác) nên được cân nhắc thay cho các thuốc này.

Trong trường hợp mà việc dùng các thuốc này đồng thời với Atorvastatin, cần cân nhắc xem xét giữa lợi ích và nguy cơ một cách cẩn thận. Khi bệnh nhân dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, dùng liều thấp hơn liều tối đa được khuyến cáo. Ngoài ra, trong trường hợp dùng chung với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc sử dụng atorvastatin liều khởi đầu thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân đã được khuyến cáo.

Atorvastatin không được phối hợp với các thuốc sử dụng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị với acid fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân là cần thiết, nên ngưng dùng trong statin trong suốt thời gian điều trị với acid fusidic. Đã

có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng kết hợp acid fusidic và statin. Bệnh nhân nên đi khám ngay nếu gặp bất kỳ triệu chứng nào về yếu cơ, đau cơ hoặc mềm cơ.

Điều trị bằng statin có thể được áp dụng lại sau 7 ngày kể từ liều cuối cùng của acid fusidic.

Trong các trường hợp ngoại lệ, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, như để điều trị nhiễm trùng nặng, việc phối hợp atorvastatin và acid fusidic chỉ nên được cân nhắc theo từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ em

Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của thuốc lên sự phát triển của trẻ trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm đánh giá sự phát triển tổng thể của trẻ, đánh giá Tanner Stage, và đánh giá chiều cao và cân nặng của trẻ.

Bệnh phổi mô kẽ

Một số trường hợp mắc bệnh phổi mô kẽ khi sử dụng atorvastatin đã được báo cáo, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các biểu hiện bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu có nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh phổi mô kẽ, nên ngừng điều trị với statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy statin làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường cần được chăm sóc như bệnh nhân đang bị đái tháo đường. Tuy nhiên, tác động làm giảm nguy cơ trên mạch máu cao hơn tác động này và vì vậy đây không phải là lý do ngừng sử dụng Atorvastatin. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tăng huyết áp) cần được theo dõi về lâm sàng và sinh hoá theo hướng dẫn quốc gia.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có khả năng mang thai:

Phụ nữ có khả năng mang thai nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị.

Phụ nữ mang thai:

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

Điều trị bằng atorvastatin cho mẹ có thể làm giảm nồng độ mevalonat trong bào thai, tiền chất của sự sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một bệnh mạn tính, và việc ngừng dùng các thuốc hạ lipid trong thai kỳ có ảnh hưởng nhỏ lên nguy cơ tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, Atorvastatin không nên dùng cho phụ nữ đang mang thai, đang muốn có thai, hoặc nghi ngờ đang mang thai. Nên ngưng điều trị với Atorvastatin trong suốt thời gian mang thai hoặc đến khi được xác định là không mang thai.

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết atorvastatin hoặc chất chuyển hoá của nó có bài tiết qua sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và chất chuyển hoá dạng có hoạt tính của nó tương tự như trong sữa. Vì thế khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng, nên phụ nữ dùng atorvastatin không nên cho con bú. Atorvastatin chống chỉ định cho phụ nữ đang 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 và nữ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC: Atorvastatin ảnh hưởng không đáng kể lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:

❖ *Ảnh hưởng của các thuốc dùng chung với atorvastatin:*

Atorvastatin được chuyển hoá bởi Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là chất nền để vận chuyển các protein như chất vận chuyển hấp thu qua gan OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của protein đa kháng thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế atorvastatin hấp thu ở ruột và thải trừ qua mật. Dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển sẽ làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị các bệnh về cơ. Nguy cơ này tăng khi sử dụng atorvastatin đồng thời với các thuốc có khả năng gây các bệnh về cơ, như là các dẫn xuất của acid fibric và ezetimibe.

Các thuốc ức chế CYP3A4:

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 đã được xác định làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (bảng 1). Nên tránh sử dụng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, một số thuốc kháng virus điều trị HCV (elbasvir/grazoprevir) và thuốc ức chế HIV protease bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...), nếu có thể. Trong trường hợp phải sử dụng phối hợp các thuốc này với atorvastatin, dùng atorvastatin với liều khởi đầu thấp hơn và liều tối đa nên được cân nhắc và nên theo dõi lâm sàng phù hợp cho các bệnh nhân này.

Các chất ức chế mức độ vừa CYP3A4 (erythromycin, diltiazem, verapamil and fluconazole) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem bảng 1). Đã thấy có sự tăng nguy cơ bị các bệnh về cơ khi dùng phối hợp erythromycin với các statin. Các nghiên cứu đánh giá tác động của amiodarone hoặc verapamil chưa được thực hiện. Cả amiodarone và verapamil có hoạt tính ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi phối hợp với atorvastatin có thể làm tăng nồng độ atorvastatin. Do đó, khi dùng chung atorvastatin với các thuốc ức chế mức độ vừa CYP3A4 thì dùng liều tối đa của atorvastatin thấp hơn nên được cân nhắc và nên theo dõi lâm sàng phù hợp trên các bệnh nhân này.

Nên theo dõi lâm sàng sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều các thuốc ức chế.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4:

Dùng atorvastatin đồng thời với các thuốc cảm ứng Cytochrom P450 3A (efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế chất vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1) nên việc dùng đồng thời rifampin với atorvastatin sẽ làm atorvastatin bị giảm hấp thu, dẫn đến làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, chưa rõ tác động của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan, và nếu không thể tránh được việc phối hợp, các bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ hiệu quả của thuốc.

Các thuốc ức chế protein vận chuyển:

Các thuốc ức chế protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Ciclosporin và letermovir đều là các chất ức chế protein vận chuyển liên quan đến sự phân bố của atorvastatin, nghĩa là OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP dẫn đến làm tăng tác dụng toàn thân của atorvastatin (bảng 1). Tác động của các chất ức chế protein vận chuyển lên nồng độ atorvastatin tại gan hiện chưa rõ. Nếu không tránh được việc dùng phối hợp, nên giảm liều và theo dõi hiệu quả lâm sàng của thuốc.

Gemfibrozil/ các dẫn xuất của acid fibric:

Việc dùng các fibrat riêng lẻ đôi khi liên quan đến tác động không mong muốn trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Các tác động không mong muốn này có thể tăng khi dùng chung đồng thời các dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu không tránh được việc dùng phối hợp, nên dùng atorvastatin với liều thấp nhất đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng phù hợp.

Ezetimibe

Việc dùng các ezetimibe riêng lẻ đôi khi liên quan đến tác động không mong muốn trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Các tác động không mong muốn này có thể tăng khi dùng chung đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng phù hợp cho các bệnh nhân này.

Colestipol:

Khi phối hợp atorvastatin với colestipol, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hoá có hoạt tính của atorvastatin thấp hơn (tỉ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74). Tuy nhiên, tác động lên lipid khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol mạnh hơn so với khi dùng riêng lẻ từng thuốc.

Acid fusidic:

Nguy cơ mắc bệnh về cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi phối hợp đồng thời acid fusidic toàn thân và atorvastatin. Cơ chế tương tác này (tương tác dược động học hoặc tương tác dược lực học hoặc cả hai) chưa xác định được. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (kể cả trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp này. Nếu cần phải điều trị với acid fusidic toàn thân, nên tạm ngừng điều trị với atorvastatin trong suốt thời gian dùng acid fusidic (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Colchicine:

Mặc dù các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và colchicine chưa được thực hiện, nhưng các trường hợp bệnh về cơ đã được báo cáo khi dùng phối hợp atorvastatin và colchicine. Do đó, nên thận trọng khi kê đơn phối hợp atorvastatin với colchicine.

❖ *Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc dùng chung:*

Digoxin

Khi dùng phối hợp đa liều digoxin và 10mg atorvastatin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Các bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi.

Thuốc tránh thai đường uống:

Dùng phối hợp atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethindrone and ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân được điều trị bằng warfarin lâu dài, dùng atorvastatin 80mg/ngày với warfarin có thể gây giảm nhẹ 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu tiên và trở lại bình thường trong vòng 15 ngày. Mặc dù rất hiếm các trường hợp có tương tác với các thuốc chống đông có ý nghĩa lâm sàng được báo cáo, nhưng thời gian prothrombin nên được xác định trước khi bắt đầu điều trị với atorvastatin trên các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông coumarin thường xuyên trong suốt thời gian đầu điều trị để đảm bảo rằng không có xảy ra thay đổi thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin đã ổn định, thời gian prothrombin có thể được theo dõi vào các khoảng thời gian thường được khuyến cáo cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin. Nếu liều atorvastatin đã thay đổi hoặc ngừng sử dụng, nên lặp lại quy trình này. Điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc – thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn. Mức độ tương tác trên trẻ em chưa được biết. Các tương tác và cảnh báo trên người lớn nên được tính đến khi dùng cho trẻ em.

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc dùng phối hợp với atorvastatin

Các thuốc dùng phối hợp và liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC ⁽¹⁾	Khuyến cáo lâm sàng
Glecaprevir 400 mg OD/	10mg OD trong 7	8,3	Chống chỉ định

Các thuốc dùng phối hợp và liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC ⁽¹⁾	Khuyến cáo lâm sàng
Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày	ngày		
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Khi việc dùng đồng thời atorvastatin là cần thiết, không dùng atorvastatin quá 10mg/ngày. Nên theo dõi lâm sàng.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 days	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5.2 mg/kg/day, stable dose	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Khi việc dùng đồng thời atorvastatin là cần thiết, nên dùng liều duy trì thấp hơn liều atorvastatin được khuyến cáo. Khi sử dụng liều atorvastatin quá 20mg/ngày thì nên theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 days	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), từ ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	Khi việc dùng đồng thời atorvastatin là cần thiết, nên dùng liều duy trì thấp hơn liều atorvastatin được khuyến cáo. Khi sử dụng liều atorvastatin quá 40mg/ngày thì nên theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 days	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
Itraconazole 200 mg OD, 4 days	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1,400 mg BID, 14 days	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày	10 mg SD	1,95	Liều của atorvastatin không quá 20mg/ngày khi dùng chung với Elbasvir hoặc Grazoprevir
Letermovir 480 mg OD, 10 ngày	20 mg SD	3.29	Liều của atorvastatin không quá 20mg/ngày khi dùng chung với Letermovir
Nelfinavir 1,250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không được khuyến cáo
Nước ép bưởi, 240ml	40 mg, SD	1,37	Không nên dùng đồng thời lượng lớn

Các thuốc dùng phối hợp và liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC ⁽¹⁾	Khuyến cáo lâm sàng
OD*			nước ép bưởi và atorvastatin
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau khi dùng liều khởi đầu và sau khi điều chỉnh liều diltiazem nên theo dõi lâm sàng thích hợp
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10mg, SD	1,33	Giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng
Amlodipine 10 mg, liều duy nhất	80 mg, SD	1,18	Không được khuyến cáo
Cimetidine 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không được khuyến cáo
Colestipol 10 g BID, 24 tuần	40 mg OD trong 8 tuần	0,74**	Không được khuyến cáo
Hỗn dịch antacid của magnesi và nhôm hydroxid, 30 mL QID, 17 ngày	10 mg rtong 3 ngày	0,66	Không được khuyến cáo
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không được khuyến cáo
Rifampin 600 mg OD, 7 days (dùng phối hợp)	40 mg SD	1,12	Nếu dùng đồng thời không thể tránh, thì theo dõi lâm sàng khi dùng atorvastatin và rifampin
Rifampin 600 mg OD, 5 days (dùng riêng biệt)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Bắt đầu điều trị với liều thấp và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày	40 mg	1,03	
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Bắt đầu điều trị với liều thấp và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân này. Liều của atorvastatin không quá 20mg/ngày khi dùng chung với Boceprevir

(1) Tỷ lệ giữa điều trị phối hợp với atorvastatin so với dùng atorvastatin riêng lẻ.

* Có chứa một hay nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ của thuốc bị chuyển hoá bởi CYP3A4 trong huyết tương. Dùng một ly 240 ml nước ép bưởi dẫn đến giảm AUC 20,4% đối với chất chuyển hoá orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 L mỗi ngày trong 5 ngày) làm AUC của atorvastatin tăng 2,5 lần và AUC của các chất ức chế HMG-CoA reductase (atorvastatin và chất chuyển hoá) tăng 1,3 lần.

** Tỷ lệ dựa trên mẫu riêng lẻ được lấy 8 – 16 giờ sau khi uống.

OD = 1 lần/ngày; SD = liều duy nhất; BID = 2 lần/ngày, TID = 3 lần/ngày, QID = 4 lần/ngày

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học các thuốc dùng chung

Liều của atorvastatin	Atorvastatin		
	Thuốc/ liều (mg)	Thay đổi AUC ⁽¹⁾	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0.25 mg OD, 20 ngày	1,15	Theo dõi ở những bệnh nhân dùng digoxin
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống OD, 2 tháng		Không được khuyến cáo
	- norethindrone 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	
80 mg OD trong 15 ngày	* Phenazone, 600 mg SD	1,03	Không được khuyến cáo
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không được khuyến cáo
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1,400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không được khuyến cáo
10 mg OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không được khuyến cáo

(1) Tỷ lệ giữa điều trị phối hợp với atorvastatin so với dùng atorvastatin riêng lẻ.

* Dùng phối hợp đa liều của atorvastatin và phenazone cho thấy ít hoặc không phát hiện ảnh hưởng lên sự thanh thải của phenazone.

OD = 1 lần/ngày; SD = liều duy nhất; BID = 2 lần/ngày

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược atorvastatin của 16.066 bệnh nhân (8.755 atorvastatin so với 7.311 giả dược) điều trị trong 53 tuần, 5,2% bệnh nhân ngừng sử dụng atorvastatin do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Tần suất ước tính của các tác dụng không mong muốn như sau:

- Thường gặp: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$
- Ít gặp: $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$
- Hiếm gặp: $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$
- Rất hiếm gặp: $< 1/10.000$
- Không rõ tần suất

Hệ cơ quan	Tần suất ước tính	Biểu hiện
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Thường gặp	Viêm mũi họng
Máu và bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu
Hệ thống miễn dịch	Rất hiếm gặp	Sốc phản vệ
Chuyển hoá và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng đường huyết
	Ít gặp	Hạ đường huyết, tăng cân, biếng ăn
Tâm thần	Ít gặp	Ác mộng, mất ngủ

Hệ cơ quan	Tần suất ước tính	Biểu hiện
Hệ thần kinh	Thường gặp	Nhức đầu
	Ít gặp	Chóng mặt, dị cảm, rối loạn vị giác, mất trí nhớ, giảm cảm giác
	Hiếm gặp	Bệnh thần kinh ngoại biên
Mắt	Ít gặp	Nhìn mờ
	Hiếm gặp	Rối loạn thị giác
Tai	Ít gặp	Ù tai
	Rất hiếm gặp	Mất thính giác
Hệ hô hấp, ngực và trung thất	Thường gặp	Đau họng, chảy máu cam
Hệ tiêu hoá	Thường gặp	Táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy
	Ít gặp	Nôn, đau bụng, chướng bụng, viêm tụy
Gan mật	Ít gặp	Viêm gan
	Hiếm gặp	Ú mật
	Rất hiếm gặp	Suy gan
Da và mô dưới da	Ít gặp	Mày đay, phát ban da, ngứa, rụng tóc
	Hiếm gặp	Phù mạch ở da, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử da nhiễm độc.
Cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Đau cơ, đau khớp, đau tứ chi, co cứng cơ, sưng khớp, đau lưng
	Ít gặp	Đau cổ, mỏi cơ
	Hiếm gặp	Bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, viêm gân, bệnh về gân đôi khi có biến chứng đứt gân
	Rất hiếm gặp	Hội chứng Lupus
	Không rõ	Bệnh hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch
Sinh dục và tuyến vú	Rất hiếm gặp	Chứng vú to ở nam giới
Toàn thân	Ít gặp	Khó chịu, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, sốt, mệt mỏi
Xét nghiệm	Thường gặp	Chức năng gan bất thường, creatine kinase tăng
	Ít gặp	Dương tính với bạch cầu trong nước tiểu

Như các chất ức chế HMG – CoA reductase khác, khi dùng atorvastatin thì transaminase trong huyết thanh tăng cao. Sự thay đổi này thường nhẹ và thoáng qua và không cần ngừng thuốc.

Trên lâm sàng, tăng transaminase huyết tương (> 3 lần ULN) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Việc tăng transaminase trong huyết tương liên quan đến liều và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Trẻ em

Trẻ em từ 10 -17 tuổi điều trị với atorvastatin có các tác dụng không mong muốn tương tự bệnh nhân được điều trị với giả dược, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ở cả 2 nhóm, không kể đánh giá quan hệ nhân quả, là nhiễm khuẩn. Không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng của thuốc lên sự phát triển của trẻ trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm đánh giá sự phát triển tổng thể của trẻ, đánh giá Tanner Stage, và đánh giá chiều cao và cân nặng của trẻ. Tính an toàn và khả năng dung nạp ở trẻ tương tự như người lớn.

Cơ sở dữ liệu an toàn dựa trên cơ sở dữ liệu an toàn trên 520 bệnh nhi đã dùng atorvastatin, trong đó có 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 – 9 tuổi và 392 bệnh nhân từ 10 – 17 tuổi.

Dựa trên cơ sở dữ liệu, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn tương tự như người lớn.

Các tác dụng không mong muốn:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Trầm cảm
- Một số ca đặc biệt có bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.
- Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào sự có hoặc không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết đói $\geq 5,6$ mmol/L; BMI $> 30\text{kg/m}^2$, tăng triglyceride, tiền sử tăng huyết áp).

QUÁ LIỀU, CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Chưa có phương pháp điều trị riêng cho quá liều atorvastatin. Khi xảy ra quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ, nếu cần. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện và nồng độ CK huyết thanh nên được theo dõi. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thăm phân máu được dự đoán không ảnh hưởng đáng kể đến sự đào thải 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 chọn lọc của HMG-CoA reductase, là enzyme giới hạn tốc độ trong việc chuyển 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonat, tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp với các lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDL) và được phóng thích vào huyết tương để chuyển tới các mô ngoại biên. Lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và bị thoái biến chủ yếu thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (LDL receptor).

Đặc tính dược lực học

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương và nồng độ lipoprotein trong huyết thanh bằng các ức chế HMG – CoA reductase và sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng các LDL receptor ở bề mặt tế bào gan để tăng hấp thu và thoái biến LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và số lượng các phân tử LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng mạnh và duy trì hoạt tính các thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về tính chất của các phân tử LDL lưu thông trong máu. Atorvastatin có hiệu quả làm giảm LDL-cholesterol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, một nhóm đối tượng thường không đáp ứng với các thuốc hạ lipid máu.

Atorvastatin đã được chứng minh là làm giảm nồng độ của cholesterol toàn phần (30 – 46%), LDL-C (41 – 61%), apolipoprotein B (34 – 50%) và triglyceride (14 – 33%), tăng sản xuất HDL-C và

apolipoprotein A1 ở mức độ khác nhau trong một nghiên cứu về đáp ứng về liều. Các kết quả này phù hợp ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, tăng cholesterol máu không mang tính gia đình, và rối loạn 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 làm giảm nguy cơ các 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 kéo dài 8 tuần trên 335 bệnh nhân, trong đó có 89 bệnh nhân tăng cholesterol máu đồng hợp tử. Từ 89 bệnh nhân này, tỷ lệ LDL-C trung bình giảm khoảng 20%. Liều atorvastatin được dùng lên tới 80 mg/ngày.

Xơ vữa động mạch:

Trong nghiên cứu đảo ngược xơ vữa động mạch với nghiên cứu hạ lipid máu (REVERSAL), hiệu quả hạ lipid máu với atorvastatin 80 mg và pravastatin 40mg đối với chúng xơ vữa động mạch được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS), chụp mạch ở bệnh nhân tim. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng, IVUS được thực hiện khi bắt đầu điều trị và 18 tháng trên 502 bệnh nhân. Ở nhóm sử dụng atorvastatin (n = 253), không có sự tiến triển của xơ vữa động mạch.

So với ban đầu, tổng thể tích mảng xơ vữa là -0,4% (p = 0,98) ở nhóm sử dụng atorvastatin và +2,7 (p = 0,001) ở nhóm sử dụng pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, tác dụng của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02). Tác dụng của việc hạ lipid máu trên tim mạch (như cần thái 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 sử dụng atorvastatin, LDL-C giảm trung bình $2,04\text{mmol/L} \pm 0,8$ (78,9 mg/dl ± 30) và ở nhóm sử dụng pravastatin, LDL-C giảm trung bình $2,85\text{ mmol/L} \pm 0,7$ (110 mg/dl ± 26). Atorvastatin cũng giảm đáng kể TC 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), TG 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009) và apolipoprotein B 39,1% (pravastatin -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin làm tăng HDL-C 2,9% (pravastatin +5,6%, p = NS). Atorvastatin làm giảm CRP 36,4% so với 5,2% ở nhóm pravastatin (p < 0,0001).

Kết quả trên thu được với liều atorvastatin 80mg. Do đó, không thể ngoại suy cho các liều thấp hơn.

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

Tác động của việc hạ lipid máu 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 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 80mg được sử dụng trên 3.086 bệnh nhân bị hội chứng mạch vành (atorvastatin n = 1,538; giả dược n = 1,548) (MI không song Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Điều trị được bắt đầu từ giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài 16 tuần. Điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày tăng thời gian xuất hiện của các chỉ tiêu lâm sàng chính, 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 có kèm thiếu máu tim cục bộ cần nhập viện, cho thấy giảm nguy cơ 16% (p = 0,048). Điều này là do giảm 26% số lần tái nhập viện do cơn đau thắt ngực có kèm thiếu máu tim cục bộ (p = 0,018). Các chỉ số lâm sàng phụ khác không đạt được ý nghĩa thống kê (Tổng thể: Giả dược 22,2%; atorvastatin 22,4%).

Phòng các biến cố tim mạch

Hiệu quả của atorvastatin đối với bệnh mạch vành gây tử vong và không tử vong được đánh giá ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược, thử nghiệm Anglo-Scandinavia, thử nghiệm hạ lipid máu ở cánh tay (ASCOT-LLA). Bệnh nhân tăng huyết áp, 40 -79 tuổi, không bị nhồi máu cơ tim trước đó hoặc đã điều trị đau thắt ngực, và có TC $\leq 6,5\text{ mmol/L}$ (251 mg/dl). Các bệnh nhân có 3 yếu tố nguyên cơ được xác định trước: giới tính nam, tuổi ≥ 55 tuổi, hút thuốc lá, đái tháo đường,

có cha hoặc mẹ có tiền sử CHD, TC: HDL-C > 6, mạch máu ngoại vi, phì đại tâm thất, tai biến mạch máu não, bất thường điện tâm đồ, protein niệu/ albumin niệu. Không bao gồm các bệnh nhân có nguy cơ cao bị các biến cố tim mạch.

Bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp (amlodipine hoặc atenolol) và atorvastatin 10mg/ ngày (n = 5,168) hoặc giả dược (n = 5,137).

Bảng kết quả

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số mẫu (giữa giả dược và atorvastatin)	Giảm nguy cơ tuyệt đối ¹	Giá trị p
Bệnh mạch vành cộng với nhồi máu cơ tim	36%	100 với 154	1,1%	0,0005
Các biến cố tim mạch	20%	389 với 483	1,9%	0,0008
Bệnh mạch vành	29%	178 với 247	1,4%	0,0006

¹ dựa trên sự khác biệt về tỉ số xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình 3,3 năm.

CHD = Bệnh mạch vành, MI= nhồi máu cơ tim.

Tổng số tử vong do tim mạch giảm không đáng kể (185 so với 212 biến cố, p = 0,17 và 74 so với 82 biến cố, p = 0,51). Trong phân tích nhóm theo giới tính (81% nam, 19% nữ), tác dụng có lợi của atorvastatin gặp ở nam nhưng không thể xác định được ở nữ do tỉ lệ biến cố thấp. Nhìn chung, tử vong do tim mạch ở nam cao hơn ở nữ (38 sp với 30 và 17 so với 12), nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê. Chỉ số lâm sàng chính (CHD + nhồi máu cơ tim) đã giảm đáng kể khi dùng atorvastatin ở những bệnh nhân điều trị bằng amlodipine (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), nhưng điều trị với atenolol (HR 0,83 (0,59 -1,17), p = 0,287).

Hiệu quả của atorvastatin đối với các biến cố tim mạch gây tử vong và không gây tử vong được đánh giá trong thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, đối chứng với giả dược, nghiên cứu the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2, 40 - 75 tuổi, không có tiền sử bệnh tim mạch, LDL-C ≤ 4,14 mmol (160 mg/dl) và TG ≤ 6,78 mmol/L (600 mg/dl). Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ: tăng huyết áp, hút thuốc, bệnh vồng mạc, albumin niệu vi lượng và albumin niệu đại thể.

Bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin 10mg/ngày (n = 1,428) hoặc giả dược (n = 1,410) để theo dõi trung bình 3,9 năm.

Tác dụng giảm nguy cơ của atorvastatin như sau:

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số mẫu (giữa giả dược và atorvastatin)	Giảm nguy cơ tuyệt đối ¹	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (AMI gây tử vong và không tử vong, NMCT im lặng, tử vong do CHD cấp tính, đau thắt ngực không ổn định, CABG, PTCA, tái thông mạch máu, đột quy)	37%	83 so với 127	3,2%	0,0010
MI (AMI tử vong và không tử vong, MI im lặng)	42%	38 so với 64	1,9%	0,0070
Đột quy (gây tử vong và không gây tử vong)	48%	21 so với 39	1,3%	0,0163

¹ dựa trên sự khác biệt về tỉ số xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

AMI = nhồi máu cơ tim cấp tính; CABG = mảnh ghép động mạch vành; CHD = bệnh tim mạch vành; MI = nhồi máu cơ tim; PTCA = nong mạch vành qua da.

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

Đột quy tái phát

Trong nghiên cứu phòng ngừa đột quy bằng giảm cholesterol máu (SPARCL), tác dụng của atorvastatin 80mg/ ngày hoặc giả được đối với đột quy được đánh giá ở 4.731 bệnh nhân bị đột quy hoặc thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành (CHD). 60% bệnh nhân là nam, 21- 92 tuổi (tuổi trung bình 63 tuổi), và có LDL trung bình là 133 mg/dl (3,4 mmol/L). Cho thấy, khi sử dụng atorvastatin LDL-C trung bình là 73 mg/dl (1,9 mmol/L), còn dùng giả được là 129 mg/dl (3,3 mmol/L). Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80mg làm giảm 15% chỉ số lâm sàng chính của đột quy tử vong và không tử vong (HR 0,85; CI 95%, 0,72 – 1,00; $p = 0,05$ hoặc 0,84, CI 95%, 0,71 – 0,99, $p = 0,03$ sau khi điều chỉnh các yếu tố cơ bản) so với giả được. Tử vong do mọi nguyên nhân, atorvastatin là 9,1% (216/2.365) và giả được là 8,9% (211/2.366).

Trong một phân tích hậu kiểm, atorvastatin 80mg giảm tỷ lệ đột quy do thiếu máu cục bộ (218/2.365; 9,2% so với 274/2.366; 11,6%, $p = 0,01$) và tăng tỷ lệ đột quy do xuất huyết (55/2.365; 2,3% so với 33/2.366; 1,4%; $p = 0,02$) so với giả được.

Tăng nguy cơ đột quy do xuất huyết xảy ra ở những bệnh nhân có tiền sử đột quy do xuất huyết (atorvastatin là 7/45; giả được 2/48; HR 4,06; 95% CI, 0,84 – 19,57), và nguy cơ đột quy do xuất huyết là như nhau ở các nhóm (atorvastatin là 7/45; giả được 2/48; HR 1,64; 95% CI; 0,27 – 9,82).

Tăng nguy cơ đột quy do xuất huyết xảy ra ở những bệnh nhân tai biến mạch máu não (atorvastatin 20/708; giả được 4/701, HR 4,99; 95% CI, 1,71 – 14,61); nhưng nguy cơ đột quy do xuất huyết cũng giảm ở những bệnh nhân này (79/708 đối với atorvastatin, 102/701 đối với giả được, HR 0,76; 95% CI; 0,57 – 1,02). Có thể nguy cơ đột quy thực sự tăng ở những bệnh nhân có tiền sử bị tai biến mạch máu não khi dùng atorvastatin 80m/ngày.

Tử vong do mọi nguyên nhân, đối với atorvastatin là 15,6% (7/45) và giả được là 10,4% (5/48) ở nhóm đột quy do xuất huyết. Tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm tai biến mạch máu não, atorvastatin là 10,9% (77/708), giả được là 9,1% (64/701).

❖ Trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình di hợp tử ở trẻ 6 – 17 tuổi:

Nghiên cứu chỉ định chính trong 8 tuần để đánh giá được động học, dược lực học, tính an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin được tiến hành ở trẻ em và thanh thiếu niên có gia đình di hợp tử được xác định về mặt di truyền và LDL-C ≥ 4 mmol/L. Tổng cộng có 39 trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 – 17 tuổi. Nhóm A bao gồm 15 trẻ em từ 6 – 12 tuổi, Tanner giai đoạn 1. Nhóm B gồm 24 trẻ em từ 10 - 17 tuổi và Tanner giai đoạn ≥ 2 .

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

Các chỉ số LDL-C, TC, VLDL-C và Apo B giảm ở tuần thứ 2 ở tất cả các đối tượng. Đối với những đối tượng sử dụng liều gấp đôi, quan sát thấy giảm sớm nhất sau 2 tuần. Các thông số lipid giảm như nhau ở hai nhóm, kể cả đối tượng sử dụng liều ban đầu hay gấp đôi liều. Trung bình sau 8 tuần, phần trăm thay đổi sơ với ban đầu LDL-C và TC lần lượt là 40% và 30%.

Trong chỉ định thứ 2, 271 trẻ em nam và nữ HeFH từ 6 – 15 tuổi được điều trị bằng atorvastatin trong 3 năm. Đưa HeFH và LDL-C ≥ 4 mmol/L (152 mg/dl) đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em ở Tanner giai đoạn 1 (tuổi từ 6 – 10 tuổi). Liều atorvastatin (1 lần/ngày) được bắt đầu từ 5 mg (viên nhai) cho trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ em từ 10 tuổi trở lên được bắt đầu với 10 mg

atorvastatin (1 lần/ngày). Tất cả trẻ em điều có thể chỉnh liều cao hơn để LDL-C đạt mục tiêu < 3,35 mmol/L. Liều trung bình ở trẻ em từ 6 – 9 tuổi là 19,6mg và trẻ ≥ 10 tuổi là 23,9 mg.

Giá trị LDL-C trung bình (+/- SD) là 6,12 (1,26) mmol/L xấp xỉ 233 (48) mg/dl. (Xem bảng 3)

Các dữ liệu cho thấy thuốc không ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển (chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, phát triển toàn diện) ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc bệnh HeHF được điều trị với atorvastatin trong 3 năm.

Bảng 3: Tác dụng hạ lipid máu của atorvastatin ở trẻ em trai và gái bị thanh niên bị tăng cholesterol máu trong gia đình di 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.) (g/L)
Mức trung bình	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 của đối tượng tham gia kết thúc trước 36 tháng và đối tượng hoàn thành 36 tháng.

*: Tháng 30, N =207

**: N = 270

***: Tháng 36, N = 243

Tăng cholesterol máu gia đình di hợp tử ở trẻ em 10 – 17 tuổi:

Trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng với giả dược, nghiên cứu chỉ định chính, 187 trẻ em trai và gái từ 10 – 17 tuổi (tuổi trung bình là 14,1 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình di hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được chia ngẫu nhiên vào nhóm sử dụng atorvastatin (n = 140) hoặc giả dược (n = 47) trong 26 tuần và sau đó, tất cả sử dụng atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin là 10mg/ngày trong 4 tuần đầu tiên và tăng liều lên 20mg nếu LDL-C > 3,36 mmol/L. Atorvastatin làm giảm đáng kể nồng độ TC; LDL-C; TG và apo B trong huyết tương trong 26 tuần nghiên cứu mù đôi. LDL-C trung bình đạt được ở nhóm sử dụng atorvastatin là 3,38 mmol/L (1,81 – 6,26 mmol/L), còn nhóm giả dược là 5,91 mmol/L (3,93 – 9,96 mmol/L) trong 26 tuần nghiên cứu mù đôi.

Một nghiên cứu bổ sung về atorvastatin so với colestipol ở trẻ tăng cholesterol máu từ 10 – 18 tuổi, cho thấy atorvastatin (N =25) làm giảm đáng kể LDL-C ở tuần 26 (p< 0,05) so với colestipol (N = 31).

Hiệu quả lâu dài của atorvastatin cho thời trẻ để giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành vẫn chưa được nghiên cứu.

Đặc tính dược động học

Hấp thu:

Atorvastatin hấp thu nhanh sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) sau 1 – 2 giờ. Mức độ hấp thu tương ứng với liều của atorvastatin. Sau khi uống, Atorvastatin có sinh khả dụng từ 95 – 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của ức chế HMG-CoA reductase khoảng 30%. Tính sinh khả dụng toàn thân thấp là do sự hấp thu ở niêm mạc đường tiêu hoá hoặc chuyển hoá lần đầu qua gan.

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381L. Atorvastatin liên kết với protein huyết tương ≥ 98%.

Chuyển hoá:

Atorvastatin được chuyển hoá bởi Cytochrom P450 3A4 thành dẫn chất ortho- và parahydroxylated và các sản phẩm beta-oxy hoá khác. Các sản phẩm này được chuyển hoá qua gan tham gia quá trình glucuronid hoá. *In vitro*, khả năng ức chế HMG-CoA reductase của ortho và parahydroxylated tương đương atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn là do các chất chuyển hoá có hoạt tính.

Thải trừ:

Atorvastatin thải trừ chủ yếu quá mật. Tuy nhiên, atorvastatin bị ảnh hưởng đáng kể bởi chu trình gan ruột. Thời gian bán thải của atorvastatin khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải của sự ức chế HMG-CoA reductase là khoảng 20 – 30 giờ do các chất chuyển hoá có hoạt tính

Atorvastatin là chất nền của các chất vận chuyển ở gan, polypeptide vận chuyển anion 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hoá của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), do đó có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và thải trừ qua mật của atorvastatin.

Các đối tượng đặc biệt:

Người lớn tuổi:

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và chất chuyển hoá có hoạt tính ở người lớn tuổi khoẻ mạnh cao hơn ở người trẻ tuổi, trong khi tác dụng lên lipid là tương đương nhau.

Trẻ em:

Trong một nghiên cứu chỉ định chính 8 tuần, Tanner giai đoạn 1 (N = 15) và Tanner giai đoạn ≥ 2 (N = 24) ở các trẻ (từ 6 – 17 tuổi) tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với atorvastatin dạng viên nén nhai 5 hoặc 10 mg/ngày, 10 hoặc 20 mg/ngày. Thể trọng là biến số ngẫu nhiên kép có ý nghĩa duy nhất trong mô hình được động học của atorvastatin. Độ thanh thải tương đối đường uống ở trẻ em tương tự ở người lớn khi thu nhỏ tương quan sinh học theo thể trọng. LDL-C và TC giảm phù hợp đã được quan sát được trong phạm vi tiếp xúc với atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ atorvastatin và chất chuyển hoá có hoạt tính ở phụ nữ khác với nam giới (phụ nữ cao hơn khoảng 20% đối với C_{max} và thấp hơn 10% AUC). Nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng nên không có sự khác biệt về tác dụng giữa nam và nữ.

Suy thận

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hay tác dụng của atorvastatin và các chất chuyển hoá có hoạt tính.

Suy gan

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hoá có hoạt tính tăng rõ rệt (khoảng 16 lần C_{max} và 11 lần AUC) ở những bệnh nhân có bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Tính đa hình của SLC1B1

Gan hấp thu các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh đa hình SLCO1B1 có sử dụng atorvastatin, có thể tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tính đa hình trong gen mã hoá OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) khi sử dụng atorvastatin (AUC) lên cao hơn 2,4 lần so với những người không có kiểu gen này (c.521TT). Có thể giảm hấp thu tại gan ở các bệnh nhân này, nhưng hậu quả của tác động này thì chưa rõ.

Dữ liệu tiền lâm sàng:

Atorvastatin âm tính với khả năng gây khả năng đột biến và sinh clast trong 4 thử nghiệm *in vitro* và 1 thử nghiệm *in vivo*. Atorvastatin không được phát hiện gây ung thư ở chuột, nhưng với liều cao

ở chuột (gấp 6 – 11 lần AUC 0 -24 giờ đạt được ở người ở liều cao nhất) cho thấy u tuyến gan ở con đực và ung thư biểu mô tế bào gan ở con cái.

Có bằng chứng từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cho thấy các thuốc ức chế HMG-CoA reductase có thể ảnh hưởng đến phát triển của phôi và thai nhi. Ở chuột, thỏ và chó, atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và không gây quái thai, tuy nhiên ở liều gây độc cho mẹ, độc tính trên bào thai đã được quan sát thấy ở chuột và thỏ. Sự phát triển của chuột con bị chậm lại và giảm khả năng sống sót khi sử dụng atorvastatin liều cao. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong sữa tương đương trong huyết tương. Liều atorvastatin và các chất chuyển hoá có bài tiết qua sữa mẹ hay không thì chưa biết.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

- Hộp 3 vỉ Alu - Alu x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 6 vỉ Alu - Alu x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu - Alu x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 3 vỉ Alu - PVC x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng
- Hộp 6 vỉ Alu - PVC x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu - PVC x 10 viên nén bao phim, kèm 1 tờ hướng dẫn sử dụng

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG & TIÊU CHUẨN THÀNH PHẨM

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C

Tiêu chuẩn thành phẩm: JP XVII

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ NHÀ SẢN XUẤT, CƠ SỞ ĐĂNG KÝ

Cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VÀ VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN

192 Nguyễn Hội, Phường Phú Trinh, TP. Phan Thiết, Tỉnh Bình Thuận

Cơ sở đăng ký: CÔNG TY TNHH THƯƠNG MẠI DƯỢC PHẨM PHÚC ANH

Tầng 1, Tòa nhà Sabay Tower, 11A Hồng Hà, Phường 2, Quận Tân Bình, Tp Hồ Chí Minh

