



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LIPIS-LTF 10

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Atorvastatin 10 mg (dưới dạng Atorvastatin calcium trihydrate)

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose 101, Croscarmellose sodium, Hydroxypropylcellulose, Polysorbate 80, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Lactose monohydrate, Hypromellose 606, Polyethylene glycol 6000, Purified talc, Titanium dioxide.

2. DẠNG BÀO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim hình trụ tròn, màu trắng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Rối loạn lipid máu

Atorvastatin được chỉ định như một biện pháp hỗ trợ chế độ kiêng ăn nhằm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B và triglycerid ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 10 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu nguyên phát, bao gồm cả tăng cholesterol máu có tính chất gia đình (thể dị hợp tử) hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (tương ứng với type IIa và IIb theo phân loại Fredrickson), trong trường hợp không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác.

Atorvastatin cũng được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần (total-C) và LDL-C ở người lớn bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể đồng hợp tử, như một biện pháp bổ trợ cho các phương pháp điều chỉnh lipid khác (ví dụ: lọc LDL) hoặc trong trường hợp không thể thực hiện các phương pháp đó.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành được ước tính có nguy cơ cao xảy ra biến cố tim mạch đầu tiên, như một biện pháp hỗ trợ điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Bệnh nhân nên áp dụng chế độ ăn tiêu kiêng để làm giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi bắt đầu dùng atorvastatin và cần tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt quá trình điều trị với atorvastatin.

Liều dùng cần được cá nhân hóa dựa trên nồng độ LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị và mức độ đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg, dùng một lần mỗi ngày. Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện với khoảng cách tối thiểu là 4 tuần. Liều tối đa là 80 mg, dùng một lần mỗi ngày.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp



Phần lớn bệnh nhân được kiểm soát tốt với liều 10 mg atorvastatin một lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị có thể thấy rõ trong vòng 2 tuần và hiệu quả điều trị tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong suốt quá trình điều trị lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể dị hợp tử

Bệnh nhân nên được bắt đầu với liều atorvastatin 10 mg mỗi ngày. Liều dùng cần được cá nhân hóa và điều chỉnh mỗi 4 tuần đến mức 40 mg mỗi ngày. Sau đó, có thể tiếp tục tăng liều đến mức tối đa là 80 mg mỗi ngày, hoặc phối hợp thêm một thuốc gắn acid mật cùng với liều atorvastatin 40 mg một lần mỗi ngày.

Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể đồng hợp tử

Chỉ có dữ liệu hạn chế.

Liều dùng atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể đồng hợp tử là từ 10 đến 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên được sử dụng như một biện pháp hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ: lọc LDL) ở những bệnh nhân này, hoặc trong trường hợp không thể thực hiện các phương pháp điều trị đó.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Trong các thử nghiệm phòng ngừa nguyên phát, liều dùng là 10 mg/ngày. Các liều cao hơn có thể cần thiết để đạt được nồng độ cholesterol (LDL) theo hướng dẫn hiện hành.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Atorvastatin cần được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin ở bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển.

Dùng đồng thời với các thuốc khác

Ở bệnh nhân đang sử dụng đồng thời thuốc kháng virus viêm gan C elbasvir/grazoprevir với atorvastatin, liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg/ngày.

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

Người cao tuổi

Hiệu quả và độ an toàn của atorvastatin ở bệnh nhân trên 70 tuổi dùng liều khuyến cáo tương tự như ở nhóm bệnh nhân bình thường.

Trẻ em

Tăng cholesterol máu

Thuốc này chỉ nên được sử dụng ở trẻ em bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị rối loạn lipid máu ở trẻ em, và bệnh nhân cần được đánh giá lại định kỳ để theo dõi tiến triển điều trị.

Đối với bệnh nhân từ 10 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể dị hợp tử, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg mỗi ngày. Liều có thể được tăng lên đến 80 mg mỗi ngày tùy theo mức độ đáp ứng và khả năng dung nạp của bệnh nhân. Liều dùng cần được cá nhân hóa dựa trên mục tiêu điều trị được khuyến cáo. Việc điều chỉnh liều nên được thực hiện với khoảng cách tối thiểu là 4 tuần. Việc điều chỉnh liều lên đến 80 mg mỗi ngày được hỗ trợ bởi dữ liệu từ các nghiên cứu trên người lớn và một số dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu ở trẻ em mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể dị hợp tử.

Hiện dữ liệu an toàn và hiệu quả còn hạn chế ở trẻ em từ 6 đến 10 tuổi bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình thể dị hợp tử, thu được từ các nghiên cứu mở. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Các dữ liệu hiện có được mô tả tại các mục *Các tác*



dùng không mong muốn, Dược lực học và Dược động học, tuy nhiên hiện chưa thể đưa ra khuyến cáo về liều dùng.

Các dạng bào chế/liều lượng khác của atorvastatin có thể phù hợp hơn với nhóm bệnh nhân này. Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

Gemfibrozil

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

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

Cách dùng:

Atorvastatin được dùng qua đường uống. Mỗi liều atorvastatin hàng ngày được dùng cùng một thời điểm và có thể sử dụng vào bất kỳ thời điểm nào trong ngày, có hoặc không có thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với atorvastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng dai dẳng không rõ nguyên nhân transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Phụ nữ mang thai, đang cho con bú, hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Đang điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan 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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Suy gan

Cần thực hiện các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Những bệnh nhân có dấu hiệu hoặc triệu chứng nghi ngờ tổn thương gan cần được kiểm tra chức năng gan. Bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi các bất thường được giải quyết. Nếu nồng độ transaminase tăng vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) và kéo dài, nên giảm liều hoặc ngừng sử dụng atorvastatin.

Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm mạnh mức cholesterol (SPARCL)



Trong một phân tích hậu kiểm theo phân nhóm đột quy ở những bệnh nhân không có bệnh động mạch vành (CHD) nhưng từng bị đột quy hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) gần đây, ghi nhận tỷ lệ đột quy xuất huyết cao hơn ở nhóm bệnh nhân được bắt đầu điều trị với atorvastatin liều 80 mg so với nhóm dùng giả được. Nguy cơ gia tăng đặc biệt được ghi nhận rõ hơn ở những bệnh nhân có tiền sử đột quy xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Đối với bệnh nhân có tiền sử đột quy xuất huyết hoặc nhồi máu lỗ khuyết, lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng atorvastatin liều 80 mg vẫn chưa rõ ràng, và nguy cơ đột quy xuất huyết cần được cân nhắc cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

Tác dụng lên cơ xương

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, atorvastatin trong một số trường hợp hiếm gặp có thể ảnh hưởng đến cơ xương, gây đau cơ, viêm cơ, và bệnh cơ – các tình trạng này có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, một biến chứng nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao đáng kể (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường), có myoglobin huyết và myoglobin niệu, có thể dẫn đến suy thận.

Đã có rất ít báo cáo về bệnh viêm cơ hoại tử do miễn dịch (IMNM) xảy ra trong hoặc sau điều trị với một số statin. IMNM được đặc trưng về mặt lâm sàng bởi tình trạng yếu cơ dai dẳng và nồng độ creatine kinase trong huyết thanh tăng cao, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin, kháng thể kháng HMG-CoA reductase dương tính và cải thiện bằng thuốc ức chế miễn dịch.

Trong một số ít trường hợp, statin đã được báo cáo là có thể khởi phát mới hoặc làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ toàn thân hoặc nhược cơ mắt. Nên ngừng atorvastatin nếu các triệu chứng trầm trọng hơn. Đã có ghi nhận các trường hợp tái phát khi sử dụng lại cùng hoặc một loại statin khác.

Trước khi điều trị

Atorvastatin nên được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến tiêu cơ vân. Nồng độ creatine kinase (CK) cần được đo trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các trường hợp sau:

- Suy thận
- Suy giáp
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc các bệnh rối loạn cơ di truyền
- Tiền sử từng bị độc tính cơ do statin hoặc fibrates
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu
- Người cao tuổi (tuổi > 70): cần cân nhắc đến sự cần thiết của việc đo CK dựa trên sự hiện diện của các yếu tố nguy cơ tiêu cơ vân khác
- Các tình huống có thể làm tăng nồng độ statin trong huyết tương, như tương tác thuốc và các nhóm bệnh nhân đặc biệt, bao gồm các nhóm có đặc điểm di truyền.

Trong những tình huống như vậy, cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích tiềm năng của điều trị, đồng thời khuyến cáo theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) ngay từ ban đầu, không nên bắt đầu điều trị.

Đo nồng độ creatine kinase (CK)

Không nên đo nồng độ creatine kinase (CK) ngay sau khi vận động gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân hợp lý nào khác có thể gây tăng CK, vì điều này có thể gây khó khăn trong việc



diễn giải kết quả. Nếu nồng độ CK ban đầu tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), cần tiến hành đo lại trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả.

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 giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

- Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Trong quá trình điều trị

- Cần yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay nếu xuất hiện các triệu chứng đau cơ, chuột rút hoặc yếu cơ, đặc biệt khi kèm tình trạng khó chịu hoặc sốt.
- Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng atorvastatin, cần đo nồng độ CK. Nếu CK tăng đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu trong sinh hoạt hàng ngày, thì cần cân nhắc ngừng điều trị ngay cả khi CK tăng dưới 5 lần giới hạn trên.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở về bình thường, có thể cân nhắc dùng lại atorvastatin hoặc thay thế bằng một statin khác với liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.
- Phải ngừng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể về mặt lâm sàng (> 10 lần giới hạn trên) hoặc nếu được chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được sử dụng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, chẳng hạn như các chất ức chế mạnh enzym CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, v.v.). Nguy cơ mắc bệnh cơ cũng có thể tăng khi sử dụng đồng thời với gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibrat khác, thuốc kháng virus điều trị viêm gan C (HCV) (ví dụ: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin hoặc ezetimib. Nếu có thể, nên cân nhắc sử dụng các liệu pháp thay thế không gây tương tác với atorvastatin thay cho các thuốc này.

Trong những trường hợp cần thiết phải phối hợp điều trị atorvastatin với các thuốc nói trên, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân đang dùng các thuốc có khả năng làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên sử dụng liều tối đa thấp hơn của atorvastatin. Ngoài ra, đối với các chất ức chế mạnh enzym CYP3A4, cần cân nhắc bắt đầu với liều atorvastatin thấp hơn và theo dõi lâm sàng thích hợp cho những bệnh nhân này.

Không được sử dụng đồng thời atorvastatin với các dạng dùng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Đối với những bệnh nhân cần thiết phải dùng acid fusidic toàn thân, cần ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian sử dụng acid fusidic. Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) khi



sử dụng đồng thời acid fusidic và statin. Bệnh nhân cần được khuyến cáo liên hệ với bác sĩ ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng như yếu cơ, đau cơ hoặc căng tức cơ.

Việc điều trị bằng statin có thể được tái khởi động sau ít nhất 7 ngày kể từ liều cuối cùng của acid fusidic.

Trong những trường hợp đặc biệt, khi cần phải sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài (ví dụ: điều trị các nhiễm khuẩn nặng), việc phối hợp điều trị giữa atorvastatin và acid fusidic chỉ nên được cân nhắc từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Nguy cơ mắc bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng khi sử dụng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ: atorvastatin) với daptomycin. Cần cân nhắc tạm ngừng sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin, trừ khi lợi ích của việc phối hợp điều trị vượt trội hơn nguy cơ. Nếu không thể tránh việc sử dụng đồng thời, nên đo nồng độ CK từ 2-3 lần mỗi tuần và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng nghi ngờ bệnh cơ.

Trẻ em

Không quan sát thấy tác động đáng kể nào về mặt lâm sàng đến sự tăng trưởng và phát triển sinh dục trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm, dựa trên đánh giá mức độ trưởng thành tổng thể và phát triển, đánh giá theo thang Tanner, cũng như đo chiều cao và cân nặng.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi sử dụng lâu dài. Các biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm tình trạng sức khỏe chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân phát triển bệnh phổi kẽ, cần ngừng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy nhóm thuốc statin có thể làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường trong tương lai, có thể gây tăng đường huyết ở mức cần được quản lý theo phác đồ điều trị bệnh đái tháo đường chính thức. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với lợi ích trong việc giảm nguy cơ tim mạch của statin và do đó không nên là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói từ 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng theo hướng dẫn của Bộ y tế.

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

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

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

Thuốc có chứa lactose monohydrate, chính vì vậy với những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp với galactose, thiếu men tiêu hóa lactose (Lapp lactase) hoặc mắc hội chứng rối loạn hấp thu glucose - galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên, tức là về cơ bản "không có natri".

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



Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ cần sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp trong suốt thời gian điều trị.

Thời kỳ mang thai

Atorvastatin chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Tính an toàn của atorvastatin ở phụ nữ mang thai chưa được thiết lập. Chưa có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng nào được thực hiện trên phụ nữ mang thai sử dụng atorvastatin. Đã ghi nhận một số trường hợp hiếm về dị tật bẩm sinh sau khi thai nhi tiếp xúc với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase trong tử cung. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc đối với quá trình sinh sản.

Điều trị bằng atorvastatin cho người mẹ có thể làm giảm nồng độ mevalonat ở thai nhi — đây là tiền chất trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính, vì vậy việc ngừng sử dụng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai thường ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vì những lý do này, không nên sử dụng atorvastatin ở phụ nữ đang mang thai, đang có kế hoạch mang thai hoặc nghi ngờ có thai. Việc điều trị bằng atorvastatin cần được tạm ngưng trong suốt thai kỳ hoặc cho đến khi xác định chắc chắn rằng người phụ nữ không mang thai.

Cho con bú

Người ta không biết liệu atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương tương đương với nồng độ trong sữa. Do có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, phụ nữ đang dùng atorvastatin không nên cho con bú. Atorvastatin chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở cả con đực và con cái.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và là chất nền của các chất vận chuyển gan, bao gồm polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin cũng là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của các chất vận chuyển ngược như P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), những yếu tố này có thể hạn chế sự hấp thu tại ruột và thải trừ qua mật của atorvastatin. Dùng đồng thời các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý cơ. Nguy cơ này cũng có thể tăng lên khi phối hợp atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh lý cơ, chẳng hạn như các dẫn xuất acid fibric và ezetimibe.

Các chất ức chế CYP3A4

Các chất ức chế mạnh enzym CYP3A4 đã được chứng minh là làm tăng đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Việc dùng đồng thời các chất ức chế mạnh CYP3A4 (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, một số thuốc kháng virus điều trị viêm gan C (HCV) như elbasvir/grazoprevir, và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v.) nên được tránh nếu có thể. Trong



trường hợp không thể tránh được việc phối hợp các thuốc này với atorvastatin, cần cân nhắc sử dụng liều khởi đầu và liều tối đa thấp hơn của atorvastatin, đồng thời theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1).

Các chất ức chế CYP3A4 mức độ trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazole) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Nguy cơ mắc bệnh lý cơ đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin phối hợp với statin. Các nghiên cứu về tương tác giữa amiodarone hoặc verapamil với atorvastatin chưa được tiến hành, tuy nhiên cả hai thuốc này đều đã được biết đến là chất ức chế hoạt tính CYP3A4, và việc phối hợp với atorvastatin có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc sử dụng liều tối đa thấp hơn của atorvastatin và theo dõi lâm sàng phù hợp khi sử dụng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mức độ trung bình. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng phù hợp sau khi bắt đầu hoặc điều chỉnh liều của các thuốc ức chế này.

Các chất cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với các chất cảm ứng cytochrome P450 3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, cây St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương với mức độ khác nhau. Do rifampin có cơ chế tương tác kép (gồm cảm ứng cytochrome P450 3A và ức chế chất vận chuyển OATP1B1 tại tế bào gan), nên khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin và rifampin. Việc dùng atorvastatin sau khi đã dùng rifampin có liên quan đến việc giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampin đến nồng độ atorvastatin trong tế bào gan hiện chưa được xác định rõ. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, cần theo dõi hiệu quả điều trị một cách cẩn thận cho bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển

Chất ức chế protein vận chuyển có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin. Ciclosporin và letermovir đều là các chất ức chế các chất vận chuyển liên quan đến quá trình phân bố của atorvastatin, cụ thể là OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP, dẫn đến tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Ảnh hưởng của việc ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở gan đến mức độ phơi nhiễm của atorvastatin trong tế bào gan hiện vẫn chưa rõ. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, khuyến cáo giảm liều và theo dõi lâm sàng để đánh giá hiệu quả điều trị (xem Bảng 1).

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

Gemfibrozil /các dẫn xuất acid fibric

Việc sử dụng fibrat đơn lẻ đôi khi có liên quan đến các biến cố trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân (rhabdomyolysis). Nguy cơ gặp phải các biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất acid fibric và atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, nên sử dụng liều atorvastatin thấp nhất có thể để đạt được mục tiêu điều trị và cần theo dõi bệnh nhân một cách phù hợp.

Ezetimibe

Việc sử dụng ezetimibe có liên quan đến các biến cố trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân (rhabdomyolysis). Do đó, nguy cơ xảy ra các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó thấp hơn (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi colestipol được dùng đồng thời với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng trên lipid lại lớn hơn khi phối hợp atorvastatin và colestipol so với khi dùng từng thuốc đơn lẻ.

Acid fusidic



Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic đường toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này (dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) hiện vẫn chưa được biết rõ. Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm cả tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng phối hợp này.

Nếu cần điều trị bằng acid fusidic đường toàn thân, cần ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt thời gian dùng acid fusidic.

Colchicine

Mặc dù chưa có nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin và colchicine, đã có các báo cáo về trường hợp mắc bệnh lý cơ khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicine. Do đó, cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin cùng với colchicine.

Daptomycin

Các trường hợp mắc bệnh cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ: atorvastatin) đồng thời với daptomycin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, cần theo dõi lâm sàng thích hợp.

Ảnh hưởng của atorvastatin đến các thuốc dùng đồng thời

Digoxin

Khi dùng đồng thời nhiều liều digoxin với atorvastatin liều 10 mg, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Cần theo dõi phù hợp đối với các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Thuốc tránh thai đường uống

Sử dụng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethindrone và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên các bệnh nhân đang điều trị warfarin mạn tính, việc dùng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây ra sự giảm nhẹ thời gian prothrombin (khoảng 1,7 giây) trong 4 ngày đầu điều trị, sau đó trở lại bình thường trong vòng 15 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị với atorvastatin. Mặc dù chỉ có rất ít báo cáo về tương tác chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng, nhưng cần xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị atorvastatin ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông nhóm coumarin, và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi đáng kể về thời gian prothrombin. Khi đã đạt được thời gian prothrombin ổn định, có thể theo dõi thời gian này theo các khoảng thời gian được khuyến cáo thông thường đối với bệnh nhân dùng thuốc chống đông nhóm coumarin. Nếu liều atorvastatin được thay đổi hoặc ngừng sử dụng, cần lập lại quy trình theo dõi tương tự. Điều trị với atorvastatin không có liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở những bệnh nhân không sử dụng thuốc chống đông.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc – thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn. Mức độ tương tác ở dân số nhi khoa hiện chưa được biết rõ. Các tương tác thuốc đã nêu ở trên dành cho người lớn và các cảnh báo trong mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* cần được xem xét khi áp dụng cho đối tượng nhi khoa.

Tương tác thuốc

Bảng 1: Tác động của các thuốc dùng đồng thời đến dược động học của atorvastatin

Thuốc dùng đồng thời và	Atorvastatin
-------------------------	--------------



phác đồ điều dùng	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC &	Khuyến cáo lâm sàng#
Glecaprevir 400 mg một lần mỗi ngày / Pibrentasvir 120 mg một lần mỗi ngày, trong 7 ngày	10 mg một lần mỗi ngày, trong 7 ngày	8,3	Dùng đồng thời với các thuốc có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir là chống chỉ định.
Tipranavir 500 mg x 2 lần/ngày / Ritonavir 200 mg x 2 lần/ngày, trong 8 ngày (từ ngày 14 đến ngày 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời với atorvastatin, không nên vượt quá liều 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.
Telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ, trong 10 ngày	20 mg, liều duy nhất	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg mỗi ngày, trong 28 ngày	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày / Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, trong 14 ngày	20 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	5,9	Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo sử dụng liều duy trì thấp hơn của atorvastatin. Đối với các liều atorvastatin vượt quá 20 mg, cần theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, trong 9 ngày	80 mg một lần mỗi 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), từ ngày 4-18, dùng sau khi uống atorvastatin 30 phút	40 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	3,9	Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời với atorvastatin, khuyến cáo sử dụng liều duy trì thấp hơn của atorvastatin. Đối với các liều atorvastatin vượt quá 40 mg, cần theo dõi lâm sàng cho những bệnh nhân này.
Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày / Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, trong 9 ngày	10 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	3,4	
Itraconazole 200 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	40 mg, liều duy nhất	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày / Ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, trong 14 ngày	10 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	2,5	



Eosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, trong 14 ngày	10 mg một lần mỗi ngày, trong 4 ngày	2,3	
Elbasvir 50 mg một lần mỗi ngày / Grazoprevir 200 mg một lần mỗi ngày, trong 13 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,95	Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày khi dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.
Letermovir 480 mg một lần mỗi ngày, trong 10 ngày	20 mg, liều duy nhất	3,29	Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày khi dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa letermovir.
Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, trong 14 ngày	10 mg mỗi ngày, trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể.
Nước ép bưởi chùm, 240 mL mỗi ngày*	40 mg, liều duy nhất	1,37	Không khuyến cáo dùng đồng thời một lượng lớn nước ép bưởi chùm và atorvastatin.
Diltiazem 240 mg một lần mỗi ngày, trong 28 ngày	40 mg, liều duy nhất	1,51	Sau khi bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều diltiazem, khuyến cáo theo dõi lâm sàng phù hợp đối với những bệnh nhân này.
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, trong 7 ngày	10 mg, liều duy nhất	1,33	Khuyến cáo giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.
Amlodipine 10 mg, liều duy nhất	80 mg, liều duy nhất	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể.
Cimetidine 300 mg x 4 lần/ngày, trong 2 tuần	10 mg một lần mỗi ngày, trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể.
Colestipol 10 g x 2 lần/ngày, trong 24 tuần	40 mg một lần mỗi ngày, trong 8 tuần	0,74* *	Không có khuyến cáo cụ thể.
Hỗn dịch kháng acid chứa magnesium và aluminium hydroxide, 30 mL x 4 lần/ngày, trong 17 ngày	10 mg mỗi ngày, trong 15 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể.
Efavirenz 600 mg một lần mỗi ngày, trong 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể.



Rifampin 600 mg một lần mỗi ngày, trong 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	1,12	Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, khuyến cáo nên sử dụng atorvastatin đồng thời cùng rifampin, kèm theo theo dõi lâm sàng.
Rifampin 600 mg một lần mỗi ngày, trong 5 ngày (liều dùng cách biệt)	40 mg liều duy nhất	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	1,35	Khuyến cáo bắt đầu với liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.
Fenofibrate 160 mg một lần mỗi ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	1,03	Khuyến cáo bắt đầu với liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày, trong 7 ngày	40 mg liều duy nhất	2,3	Khuyến cáo bắt đầu với liều thấp hơn và theo dõi lâm sàng đối với những bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg mỗi ngày khi dùng đồng thời với boceprevir.

& Biểu thị tỷ lệ giữa các phương pháp điều trị (thuốc dùng đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng 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 một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ huyết tương của các thuốc được chuyển hóa qua CYP3A4. Uống một ly nước ép bưởi chùm 240 ml cũng dẫn đến giảm AUC của chất chuyển hóa hoạt tính orthohydroxy khoảng 20,4%. Sử dụng một lượng lớn nước ép bưởi chùm (trên 1,2 lít mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin lên 2,5 lần và AUC của các chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa) lên 1,3 lần.

** Tỷ lệ dựa trên một mẫu máu duy nhất được lấy từ 8 đến 16 giờ sau khi dùng thuốc.

Bảng 2: Tác động của atorvastatin đến dược động học của các thuốc dùng đồng thời

Atorvastatin và phác đồ liều dùng	Thuốc dùng đồng thời		
	Thuốc/ liều dùng (mg)	Tỷ lệ AUC &	Khuyến cáo lâm sàng#
80 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 10 ngày.	Digoxin 0,25 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 20 ngày.	1,15	Bệnh nhân sử dụng digoxin cần được theo dõi một cách thích hợp.
40 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 22 ngày.	Thuốc tránh thai đường uống, dùng một lần mỗi ngày, trong 2 tháng: • Norethindrone 1 mg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.



	• Ethinyl estradiol 35 µg		
80 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 15 ngày.	* Phenazone, liều duy nhất 600 mg.	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, uống liều duy nhất.	Tipranavir 500 mg, uống ngày 2 lần/ Ritonavir 200 mg, uống ngày 2 lần, trong 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 4 ngày.	Fosamprenavir 1400 mg, uống ngày 2 lần, trong 14 ngày.	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, uống một lần mỗi ngày, trong 4 ngày.	Fosamprenavir 700 mg, uống ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg, uống ngày 2 lần, trong 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể.

& Biểu thị tỷ lệ giữa các điều trị (thuốc dùng đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng atorvastatin).

* Việc sử dụng đồng thời đa liều atorvastatin và phenazone cho thấy ít hoặc không có ảnh hưởng rõ rệt nào đối với độ thanh thải của phenazone.

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

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

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

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

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Atorvastatin	· 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



Tương kỵ:

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược trên 16.066 bệnh nhân (8.755 người dùng atorvastatin so với 7.311 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.

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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và lây nhiễm

Thường gặp: viêm mũi họng.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu.

Rối loạn mạch máu

Hiếm gặp: Viêm mạch

Rối loạn hệ miễn dịch

Thường gặp: phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: tăng đường huyết.

Ít gặp: hạ đường huyết, tăng cân, chán ăn.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: đau đầu.

Ít gặp: chóng mặt, dị cảm, giảm cảm giác, rối loạn vị giác, mất trí nhớ.

Hiếm gặp: bệnh lý thần kinh ngoại biên

Chưa rõ: Nhược cơ

Rối loạn mắt

Ít gặp: nhìn mờ.

Hiếm gặp: rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: ù tai

Rất hiếm gặp: mất thính lực

Chưa rõ: nhược cơ mắt

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất



Thường gặp: đau hầu họng, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: táo bón, đầy hơi, khó tiêu, buồn nôn, tiêu chảy.

Ít gặp: nôn, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy.

Rối loạn gan mật

Ít gặp: viêm gan.

Hiếm gặp: ứ mật.

Rất hiếm gặp: suy gan.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: nổi mề đay, phát ban, ngứa, rụng tóc.

Hiếm gặp: phù mạch, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, phản ứng thuốc dạng lichen.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở tứ chi, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ.

Hiếm gặp: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, đứt cơ, bệnh gân, đôi khi có biến chứng do đứt gân.

Rất hiếm gặp: hội chứng giống lupus ban đỏ,

Chưa rõ: bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Rất hiếm gặp: chứng vú to ở nam giới.

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại vị trí dùng thuốc

Ít gặp: mệt mỏi toàn thân, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, sốt.

Các xét nghiệm cận lâm sàng

Thường gặp: bất thường xét nghiệm chức năng gan, tăng creatine kinase máu.

Ít gặp: xét nghiệm bạch cầu trong nước tiểu dương tính.

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase huyết thanh đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần ngừng điều trị. Trường hợp tăng men gan có ý nghĩa lâm sàng (trên 3 lần giới hạn trên của mức bình thường) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Sự tăng này có liên quan đến liều dùng và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

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

Các tác dụng không mong muốn chung đối với thuốc nhóm statin:

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

Trẻ em



Bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin, hồ sơ các phản ứng có hại nhìn chung tương tự với nhóm bệnh nhi dùng giả dược, trong đó tác dụng không mong muốn phổ biến nhất ở cả hai nhóm, không phân biệt yếu tố nguyên nhân, là các nhiễm trùng. Không ghi nhận ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến sự phát triển thể chất và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm, dựa trên đánh giá sự phát triển toàn diện, giai đoạn Tanner, cũng như chiều cao và cân nặng. Hồ sơ an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin ở bệnh nhân nhi khoa tương tự với hồ sơ an toàn đã biết ở bệnh nhân người lớn.

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

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận với một số statin:

- Rối loạn chức năng tình dục
- Trầm cảm
- Các trường hợp ngoại lệ bị bệnh phổi kẽ, đặc biệt trong điều trị dài hạn
- Đái tháo đường: Tần suất phụ thuộc vào sự hiện diện hay không của 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).

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc quá liều, không dùng quá liều chỉ định của thuốc

Xử trí khi uống thuốc quá liều: Không có thuốc điều trị đặc hiệu. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời. Tiến hành kiểm tra, kiểm soát chức năng gan và nồng độ CK trong huyết tương. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương nên thẩm phân lọc máu khó có khả năng cải thiện đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều chỉnh lipid máu, chất ức chế enzym HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA05

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc enzym HMG-CoA reductase, một enzym quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonate, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol.

Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp vào lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để vận chuyển đến các mô ngoại vi. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và bị phân giải chủ yếu thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế enzym HMG-CoA reductase và do đó ức chế quá trình tổng hợp cholesterol ở gan, và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL trên tế bào bề mặt gan, từ đó tăng cường quá trình thu hồi và phân giải LDL.



Atorvastatin làm giảm 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 đã được chứng minh là làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (30% – 46%), LDL-C (41% – 61%), apolipoprotein B (34% – 50%) và triglycerid (14% – 33%), đồng thời gây ra sự tăng không đồng đều HDL-C và apolipoprotein A1. Các kết quả này nhất quán ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, tăng cholesterol máu không do di truyền và rối loạn lipid máu hỗn hợp, bao gồm cả bệnh nhân đái tháo đường type 2 (không phụ thuộc insulin).

Việc giảm cholesterol toàn phần, LDL-C và apolipoprotein B đã được chứng minh là 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 theo dạng mở (open-label) sử dụng trên cơ sở nhân đạo, có giai đoạn mở rộng tùy chọn với thời gian thay đổi, 335 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu, trong đó 89 bệnh nhân được xác định mắc tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử. Trong nhóm 89 bệnh nhân này, mức giảm trung bình phân trăm LDL-C đạt khoảng 20%. Atorvastatin được sử dụng với liều lên đến 80 mg/ngày.

Xơ vữa động mạch

Trong nghiên cứu “Đảo ngược tình trạng xơ vữa động mạch với điều trị hạ lipid máu mạnh” (REVERSAL), hiệu quả của điều trị hạ lipid máu cường độ cao bằng atorvastatin 80 mg so với hạ lipid mức độ chuẩn bằng pravastatin 40 mg đối với xơ vữa động mạch vành được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS) trong quá trình chụp mạch vành ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch vành. Đây là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có đối chứng. Siêu âm nội mạch được thực hiện tại thời điểm ban đầu và sau 18 tháng ở 502 bệnh nhân. Trong nhóm atorvastatin (n=253), không ghi nhận sự tiến triển của xơ vữa động mạch.

Phân trăm thay đổi trung bình so với ban đầu, trong tổng thể tích mảng xơ vữa (tiêu chí chính của nghiên cứu) từ thời điểm ban đầu là -0,4% (p=0,98) ở nhóm atorvastatin và +2,7% (p=0,001) ở nhóm pravastatin (n=249). So với pravastatin, atorvastatin cho thấy hiệu quả có ý nghĩa thống kê (p=0,02). Nghiên cứu không đánh giá tác động của điều trị hạ lipid cường độ cao lên các biến cố tim mạch (ví dụ: nhu cầu tái tưới máu, nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do tim mạch).

Trong nhóm atorvastatin, nồng độ LDL-C trung bình giảm từ 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) xuống còn 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30); trong khi đó, ở nhóm pravastatin, giảm xuống còn 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) từ cùng mức ban đầu (p<0,0001). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần trung bình 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), triglycerid trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009), và apolipoprotein B trung bình 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin làm tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, p = không có ý nghĩa thống kê). Ngoài ra, có sự giảm trung bình 36,4% CRP ở nhóm atorvastatin so với 5,2% ở nhóm pravastatin (p<0,0001).

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

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

Tác động của việc hạ lipid mạnh mẽ lên các điểm cuối tim mạch chính không được nghiên cứu trong nghiên cứu này. Do đó ý nghĩa lâm sàng của các kết quả hình ảnh đối với phòng ngừa tiên phát và thứ phát biến cố tim mạch vẫn chưa được xác định.

Hội chứng mạch vành cấp



Trong nghiên cứu MIRACL, atorvastatin liều 80 mg đã được đánh giá trên 3.086 bệnh nhân (atorvastatin: n = 1.538; giả dược: n = 1.548) bị hội chứng mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim cấp tính, không song Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Việc điều trị được bắt đầu trong giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài trong 16 tuần. Điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày làm tăng thời gian xảy ra biến cố đầu tiên thuộc tiêu chí đánh giá chính tổng hợp, được định nghĩa là: tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim được hồi sức, hoặc đau thắt ngực có bằng chứng thiếu máu cơ tim cần nhập viện, cho thấy mức giảm nguy cơ là 16% (p = 0,048). Hiệu quả này chủ yếu đến từ việc giảm 26% số ca nhập viện lại do đau thắt ngực có bằng chứng thiếu máu cơ tim (p = 0,018). Các tiêu chí phụ còn lại không đạt được ý nghĩa thống kê khi phân tích riêng biệt (tổng thể: Giả dược: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).

Hồ sơ an toàn của atorvastatin trong nghiên cứu MIRACL phù hợp với mô tả tại mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

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

Bệnh nhân được điều trị với liệu pháp hạ huyết áp (dùng amlodipin hoặc atenolol), kết hợp với atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=5.168) hoặc giả dược (n=5.137).

Hiệu quả giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin được ghi nhận như sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giảm nguy cơ tuyệt đối ¹ (%)	Giá trị p
Bệnh mạch vành tử vong cộng với nhồi máu cơ tim không tử vong	36 %	100 so với 154	1,1%	0,0005
Tổng số biến cố tim mạch và các thủ thuật tái thông mạch máu	20 %	389 so với 483	1,9%	0,0008
Tổng số biến cố mạch vành	29 %	178 so với 247	1,4%	0,0006

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

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân và tử vong do tim mạch không giảm có ý nghĩa thống kê (185 so với 212 biến cố, p = 0,17 và 74 so với 82 biến cố, p = 0,51). Trong các phân tích dưới nhóm theo giới tính (81% nam, 19% nữ), hiệu quả có lợi của atorvastatin được ghi nhận ở nam giới, nhưng không được xác lập rõ ràng ở nữ giới, có thể do tỷ lệ biến cố thấp trong nhóm nữ. Tử vong toàn bộ và tử vong do tim mạch ở bệnh nhân nữ có xu hướng cao hơn về mặt số học (38 so với 30 và 17 so với 12), nhưng không có ý nghĩa thống kê. Có sự tương tác điều trị có ý nghĩa thống kê tùy theo liệu pháp điều trị tăng huyết áp nền. Tiêu chí chính (CHD tử vong cộng với MI không tử vong) giảm có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng amlodipin (HR 0,47 [0,32–0,69], p = 0,00008), nhưng không ghi nhận được sự giảm đáng kể ở nhóm dùng atenolol (HR 0,83 [0,59–1,17], p = 0,287).

Tác dụng của atorvastatin đối với bệnh tim mạch tử vong và không tử vong cũng được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng với giả dược



được gọi là CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, từ 40–75 tuổi, không có tiền sử bệnh tim mạch, có LDL-C $\geq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) và triglycerid $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL). Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ sau: tăng huyết áp, hút thuốc lá hiện tại, bệnh vông mạc, vi albumin niệu hoặc đại albumin niệu.

Bệnh nhân được điều trị với atorvastatin 10 mg mỗi ngày ($n = 1.428$) hoặc giả dược ($n = 1.410$), với thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin được ghi nhận như sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giảm nguy cơ tuyệt đối ¹ (%)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (bao gồm: 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 động mạch vành [CABG], can thiệp mạch vành qua da [PTCA], tái thông mạch, đột quỵ)	37 %	83 so với 127	32,%	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	1,9%	0,0070
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	48 %	21 so với 39	1,3%	0,0163

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

Không có bằng chứng về sự khác biệt trong hiệu quả điều trị theo giới tính, độ tuổi, hoặc mức LDL-C ban đầu của bệnh nhân. Xu hướng có lợi được ghi nhận về tỷ lệ tử vong (82 ca tử vong ở nhóm giả dược so với 61 ca tử vong ở nhóm atorvastatin, $p = 0,0592$).

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu phòng ngừa đột quỵ bằng cách giảm mạnh mức cholesterol (SPARCL), tác dụng của atorvastatin liều 80 mg mỗi ngày so với giả dược lên tỷ lệ đột quỵ đã được đánh giá trên 4.731 bệnh nhân từng bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước đó và không có tiền sử bệnh mạch vành (CHD). Trong số này, 60% là nam giới, độ tuổi từ 21–92 (tuổi trung bình 63), và mức LDL-C ban đầu trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Trong quá trình điều trị, mức LDL-C trung bình đạt được là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) ở nhóm atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 mmol/L) ở nhóm giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin liều 80 mg làm giảm 15% nguy cơ xảy ra tiêu chí chính là đột quỵ tử vong hoặc không tử vong (HR 0,85; khoảng tin cậy 95%, 0,72–1,00; $p = 0,05$ hoặc HR 0,84; khoảng tin cậy 95%, 0,71–0,99; $p = 0,03$ sau khi hiệu chỉnh theo các yếu tố ban đầu) so với giả dược. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 9,1% (216/2.365) ở nhóm atorvastatin so với 8,9% (211/2.366) ở nhóm giả dược.

Trong một phân tích hậu kiểm, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ thiếu máu não (218/2.365, 9,2% so với 274/2.366, 11,6%, $p = 0,01$) nhưng lại làm tăng tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2.365, 2,3% so với 33/2.366, 1,4%, $p = 0,02$) so với giả dược.

- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng ở bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết trước khi vào nghiên cứu (7/45 ở nhóm atorvastatin so với 2/48 ở nhóm giả dược; HR 4,06; khoảng



tin cậy 95%, 0,84–19,57), trong khi nguy cơ đột quỵ thiếu máu não là tương đương giữa hai nhóm (3/45 so với 2/48; HR 1,64; khoảng tin cậy 95%, 0,27–9,82).

Ngay cả nguy cơ đột quỵ xuất huyết cũng tăng ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu lỗ khuyết (20/708 ở nhóm atorvastatin so với 4/701 ở nhóm giả dược; HR 4,99; khoảng tin cậy 95%, 1,71–14,61), tuy nhiên nguy cơ đột quỵ thiếu máu não ở nhóm này lại giảm (79/708 so với 102/701; HR 0,76; khoảng tin cậy 95%, 0,57–1,02). Có khả năng nguy cơ đột quỵ tổng thể tăng ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu lỗ khuyết được điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày.

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở nhóm bệnh nhân có tiền sử đột quỵ xuất huyết là 15,6% (7/45) đối với atorvastatin so với 10,4% (5/48) đối với giả dược. Ở nhóm bệnh nhân có tiền sử nhồi máu lỗ khuyết, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 10,9% (77/708) ở nhóm atorvastatin và 9,1% (64/701) ở nhóm giả dược.

Trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi từ 6–17 tuổi

Một nghiên cứu mở kéo dài 8 tuần được thực hiện nhằm đánh giá được động học, được lực học, tính an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin trên trẻ em và thanh thiếu niên có xác nhận di truyền mắc tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) và có LDL-C nền ≥ 4 mmol/L. Tổng cộng có 39 trẻ từ 6 đến 17 tuổi được đưa vào nghiên cứu. Nhóm A gồm 15 trẻ từ 6 đến 12 tuổi, đang ở giai đoạn phát triển Tanner 1. Nhóm B gồm 24 trẻ từ 10 đến 17 tuổi, đang ở giai đoạn 2 của Tanner.

Liều khởi đầu atorvastatin là 5 mg/ngày dạng viên nhai ở Nhóm A và 10 mg/ngày dạng viên nén ở Nhóm B. Liều atorvastatin được phép tăng gấp đôi nếu bệnh nhân chưa đạt mục tiêu LDL-C $< 3,35$ mmol/L vào Tuần 4 và thuốc được dung nạp tốt.

Giá trị trung bình của LDL-C, cholesterol toàn phần (TC), VLDL-C và Apo B giảm ngay từ Tuần 2 ở tất cả bệnh nhân. Với những bệnh nhân tăng liều, ghi nhận thêm sự giảm lipid rõ rệt từ Tuần 2 – thời điểm đánh giá đầu tiên sau khi tăng liều. Tỷ lệ phần trăm giảm các thông số lipid trung bình là tương tự giữa hai nhóm, bất kể bệnh nhân duy trì liều ban đầu hay tăng liều. Đến Tuần 8, trung bình, LDL-C và TC giảm khoảng 40% và 30% so với ban đầu, tương ứng với phạm vi nồng độ thuốc đạt được.

Trong một nghiên cứu mở nhãn thứ hai, thiết kế một nhánh điều trị, có 271 trẻ nam và nữ mắc HeFH từ 6–15 tuổi được đưa vào và điều trị bằng atorvastatin trong thời gian lên tới ba năm. Điều kiện đưa vào nghiên cứu là có xác nhận HeFH và mức LDL-C nền ≥ 4 mmol/L (xấp xỉ 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ ở giai đoạn phát triển Tanner 1 (thường từ 6–10 tuổi). Liều atorvastatin khởi đầu (uống một lần mỗi ngày) là 5 mg (dạng viên nhai) cho trẻ dưới 10 tuổi và 10 mg (viên nén) cho trẻ từ 10 tuổi trở lên. Tất cả trẻ có thể điều chỉnh liều tăng lên để đạt mục tiêu LDL-C $< 3,35$ mmol/L. Liều trung bình tính theo trọng lượng là 19,6 mg đối với trẻ từ 6 đến 9 tuổi và 23,9 mg đối với trẻ từ 10 tuổi trở lên.

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

Dữ liệu nghiên cứu cho thấy không có ảnh hưởng của thuốc đến bất kỳ chỉ số nào liên quan đến tăng trưởng và phát triển (chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá tổng thể về trưởng thành và phát triển của điều tra viên) ở trẻ em và thanh thiếu niên mắc HeFH được điều trị bằng atorvastatin trong suốt 3 năm. Không ghi nhận ảnh hưởng do thuốc đối với chiều cao, cân nặng hay BMI theo độ tuổi hoặc giới tính qua các lần khám.

Bảng 3. Tác dụng hạ lipid của Atorvastatin ở trẻ nam và nữ vị thành niên mắc tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (mmol/L)

TC = cholesterol toàn phần; LDL-C = cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL-C = cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao; TG = triglycerid; Apo B = apolipoprotein B;

“*” = số lượng mẫu (N) cho thông số này tại Tháng 30 là 207;

“**”= số lượng mẫu (N) cho thông số này tại thời điểm ban đầu là 270;

“***” = số lượng mẫu (N) cho thông số này tại Tháng 36/Kết thúc điều trị là 243;

“#” = đơn vị tính cho Apo B là g/L.

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả dược, tiếp theo là giai đoạn mở, tổng cộng 187 bé trai và bé gái sau tuổi dậy thì từ 10 đến 17 tuổi (tuổi trung bình 14,1 tuổi) mắc tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nặng đã được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng atorvastatin (n = 140) hoặc nhóm dùng giả dược (n = 47) trong 26 tuần, sau đó tất cả bệnh nhân đều được điều trị bằng atorvastatin trong 26 tuần tiếp theo. Liều dùng atorvastatin (uống một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu và được tăng lên 20 mg nếu mức LDL-C > 3,36 mmol/L. Atorvastatin làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ cholesterol toàn phần (TC), LDL-C, triglycerid và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi kéo dài 26 tuần. Giá trị LDL-C trung bình đạt được trong nhóm atorvastatin là 3,38 mmol/L (khoảng: 1,81–6,26 mmol/L) so với 5,91 mmol/L (khoảng: 3,93–9,96 mmol/L) trong nhóm giả dược ở giai đoạn mù đôi 26 tuần.

Một nghiên cứu khác ở bệnh nhi so sánh atorvastatin với colestipol trên bệnh nhân từ 10–18 tuổi mắc tăng cholesterol máu cho thấy atorvastatin (N = 25) làm giảm LDL-C có ý nghĩa tại tuần 26 ($p < 0,05$) so với colestipol (N = 31).

Một nghiên cứu sử dụng trên cơ sở nhân đạo ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nặng (bao gồm cả tăng cholesterol máu đồng hợp tử) có 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin với liều điều chỉnh theo đáp ứng (một số bệnh nhân dùng đến 80 mg/ngày). Nghiên cứu kéo dài 3 năm: mức LDL-C giảm trung bình 36%.

Hiệu quả lâu dài của điều trị atorvastatin trong thời thơ ấu nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành hiện chưa được xác lập.

Cơ quan Dược phẩm châu Âu (EMA) đã miễn nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu với atorvastatin trên trẻ em từ 0 đến dưới 6 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu dị hợp tử, và trên trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu đồng hợp tử, tăng cholesterol máu hỗn hợp



(kết hợp), tăng cholesterol máu nguyên phát, cũng như trong phòng ngừa các biến cố tim mạch (xem mục 4.2 để biết thêm thông tin về việc sử dụng cho bệnh nhi).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thụ nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong vòng từ 1 đến 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 % đến 99 % của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng là 12 % và sinh khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế men HMG-CoA reductase khoảng 30 %. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do quá trình thải trừ trước khi vào hệ tuần hoàn tại niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin khoảng 381 lít. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin ≥ 98 %.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzym cytochrome P450 3A4 thành các chất chuyển hóa hydroxyl hóa ở vị trí ortho và para, cùng với các sản phẩm oxy hóa beta khác nhau. Ngoài các con đường khác, các chất này tiếp tục được chuyển hóa qua quá trình glucuronid hóa. Trong ống nghiệm (in vitro), khả năng ức chế HMG-CoA reductase của các chất chuyển hóa hydroxyl hóa tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase trong tuần hoàn là do các chất chuyển hóa có hoạt tính gây ra.

Thải trừ

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

Atorvastatin là cơ chất của các chất vận chuyển ở gan bao gồm polypeptide vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1 và OATP1B3. Các chất chuyển hóa của atorvastatin cũng là cơ chất của OATP1B1. Ngoài ra, atorvastatin còn là cơ chất của các chất vận chuyển thải ra ngoài như P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể làm hạn chế hấp thu qua ruột và sự thải trừ qua đường mật của atorvastatin.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó cao hơn ở người cao tuổi khỏe mạnh so với người trưởng thành trẻ tuổi, tuy nhiên hiệu quả trên lipid là tương đương với nhóm bệnh nhân trẻ.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu mở kéo dài 8 tuần, các bệnh nhi ở giai đoạn Tanner 1 (N = 15) và từ giai đoạn Tanner ≥ 2 (N = 24), từ 6–17 tuổi, mắc tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (LDL-C nền ≥ 4 mmol/L) được điều trị với atorvastatin liều 5 hoặc 10 mg dạng viên nhai, hoặc 10 hoặc 20 mg dạng viên nén bao phim, uống một lần mỗi ngày tương ứng.

Cân nặng là yếu tố đồng biến có ý nghĩa duy nhất trong mô hình dược động học theo nhóm bệnh nhân của atorvastatin ở trẻ em. Độ thanh thải đường uống biểu kiến của atorvastatin ở bệnh nhi



có vẻ tương đương với người lớn khi được điều chỉnh theo cân nặng bằng phương pháp allometric.

Ghi nhận sự giảm LDL-C và cholesterol toàn phần (TC) nhất quán tương ứng với phạm vi nồng độ atorvastatin và chất chuyển hóa o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính ở nữ giới khác với nam giới (ở nữ: Cmax cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn khoảng 10%). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, do đó không dẫn đến sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về hiệu quả hạ lipid giữa nam và nữ.

Suy thận

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

Suy gan

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng đáng kể ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu mạn tính (Child-Pugh B), với Cmax tăng khoảng 16 lần và AUC tăng khoảng 11 lần.

Đa hình gen SLCO1B1

Quá trình hấp thu vào gan của tất cả các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân mang đa hình gen SLCO1B1, nguy cơ tăng phơi nhiễm với atorvastatin có thể xảy ra, từ đó làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Đa hình gen mã hóa OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) liên quan đến phơi nhiễm atorvastatin (AUC) cao hơn 2,4 lần so với những người không mang biến thể gen này (c.521TT). Quá trình hấp thu atorvastatin vào gan bị suy giảm do yếu tố di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, hậu quả tiềm ẩn đối với hiệu quả điều trị vẫn chưa được xác định rõ.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 3 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 6 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vỉ Alu/Alu x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG VÀ TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Để ở nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: ĐĐVN

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Công ty TNHH MTV Dược phẩm LA TERRE FRANCE

Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.