



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx/Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

LIPIS-LTF 40

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 40 mg (dưới dạng Atorvastatin calcium trihydrate)

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

2. DẠNG BẢO CHẾ CỦA THUỐC

Viên nén bao phim.

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

3. CHỈ ĐỊNH

Rối loạn lipid máu:

Hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị tăng cholesterol toàn phần, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B) và triglyceride (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) ở người lớn tăng cholesterol huyết nguyên phát (tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) và tăng lipid huyết phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson).

Hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị tăng triglycerid huyết (nhóm IV, theo phân loại của Fredrickson) ở người lớn. Điều trị cho người lớn có rối loạn beta lipoprotein máu (nhóm III theo phân loại Fredrickson) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

Làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng bệnh lý tim mạch ở người lớn:

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

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

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

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

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

- #### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

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

Trong trường hợp liều cân dùng khác với hàm lượng có sẵn, nên sử dụng chế phẩm khác có hàm lượng thích hợp theo hướng dẫn của bác sĩ hoặc dược sĩ.

Rối loạn lipid huyết

Tăng cholesterol huyết có tính gia đình đồng hợp tử

Uống 10 - 80 mg mỗi ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng phối hợp với các liệu pháp hạ lipid huyết khác (ví dụ như thẩm tách LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

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

Người suy gan: Nên thận trọng khi sử dụng. Chống chỉ định ở bệnh nhân có bệnh gan tiến triển.

Người suy thận: Bệnh thận không làm ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL-C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này.

Sử dụng ở người cao tuổi: Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát.

Dùng phối hợp với các thuốc khác

Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir,



điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn đến liều 20 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin thấp nhất cần thiết.

Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C là boceprevir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn tới liều 40 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo liều atorvastatin cần thiết đang dùng là thấp nhất.

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

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

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

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.

Trẻ em:

Tăng cholesterol huyết:

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

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

Liều dùng nên cá thể hóa theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử.

Có ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol huyết có tính gia đình dị hợp tử từ 6 - 10 tuổi.

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.

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.



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

Ảnh hưởng trên gan

Atorvastatin, cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, có liên quan đến bất thường về chức năng gan. Tăng dai đẳng transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở hai hay nhiều lần đo) xuất hiện ở 0,7 % bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ xuất hiện các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2 %; 0,2 %; 0,6 % và 2,3 % tương ứng với các liều 10 mg, 20 mg, 40 mg và 80 mg.

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. Bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý tổn thương gan nên được tiến hành xét nghiệm chức năng gan. Các bệnh nhân có transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi transaminase trở về bình thường. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường kéo dài, cần giảm liều hay ngừng sử dụng atorvastatin. Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai đẳng không rõ nguyên nhân.

Ảnh hưởng trên cơ xương:

Giống như các chất ức chế HMG - CoA reductase khác, trong một số trường hợp hiếm gặp, atorvastatin có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng đặc trưng bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao rõ rệt (> 10 lần ULN), myoglobinaemia và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

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

Trước khi điều trị:

Cần kê đơn atorvastatin một cách thận trọng ở những bệnh nhân có các khuynh hướng gây tiêu cơ vân. Nên đo mức CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các tình huống sau:

- + 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,



Các tình huống có thể xảy ra sự gia tăng nồng độ trong huyết tương, chẳng hạn như 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.

Đo creatine kinase:

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

Cân nhắc theo dõi creatine 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 khi điều trị:

- Bệnh nhân phải được yêu cầu báo cáo ngay tình trạng đau cơ, chuột rút, hoặc suy nhược, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt.
- Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng atorvastatin, thì nên đo mức CK của bệnh nhân. Nếu các nồng độ này được phát hiện là tăng cao đáng kể (> 5 lần ULN), nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK tăng lên đến $\leq 5 \times \text{ULN}$, nên xem xét ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, thì có thể xem xét việc sử dụng lại atorvastatin hoặc sử dụng statin thay thế ở liều thấp nhất và có sự theo dõi chặt chẽ.
- Atorvastatin phải ngừng nếu xảy ra tăng nồng độ CK (> 10 x ULN) đáng kể về mặt lâm sàng, hoặc nếu 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 cho dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh của CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v). Nguy cơ mắc bệnh về cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibríc khác, boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimib, telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn.



Ngoài ra, trong trường hợp dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

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

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

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

Trẻ em

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

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân nguy cơ cao mắc bệnh đái tháo đường trong tương lai có thể tạo mức tăng lượng đường huyết khi chính thức mắc bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này vượt trội hơn nhờ việc giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Cần theo dõi bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglyceride, tăng huyết áp) cả trên lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Đột quỵ xuất huyết

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4.731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg cao hơn so với nhóm dùng giả dược (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng giả dược). Bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tái phát (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng giả dược). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kì loại đột quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn.

Chức năng nội tiết

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

Bệnh phổi kẽ

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

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



Gemfibrozil

Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác

Mức tiêu cao (> 1 g/ngày)

- Colchicine

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

Thời kỳ mang thai

Không chỉ định dùng atorvastatin trong thời kỳ mang thai.

Không có thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát của atorvastatin được tiến hành trên phụ nữ mang thai. Một số ít báo cáo về dị tật bẩm sinh sau khi dùng thuốc ức chế HMG – CoA reductase được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc có độc tính trên sinh sản.

Phụ nữ mang thai sử dụng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonate (tiền thân của cholesterol) ở thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Không chỉ định dùng atorvastatin trong thời gian cho con bú.

Chưa rõ atorvastatin có bài tiết qua sữa mẹ ở người hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn (ADR) nặng nên các bà mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên cần lưu ý các tác dụng phụ như đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ có thể xảy ra trong thời gian dùng thuốc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ 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 IB1 (OATP1B1) và IB3 (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 enzyme 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, stavudine, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, một số thuốc kháng virus điều trị viêm gan C như elbasvir/grazoprevir, và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v.) nên được tránh nếu có thể. Trong một số 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 chất 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 fibríc

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 fibríc 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

Acid fusidic

Siguy 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 (được lực học hay được 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 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 phác đồ liều dùng	Atorvastatin		
	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	2,5	



	ngày, trong 4 ngày		
Remdesivir 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.



Atorvastatin 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 • Ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.
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	Không quá 20 mg atorvastatin/ ngày



· Fosamprenavir + Ritonavir	
· Saquinavir + Ritonavir	
· 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 kiểm chứng giả được trên 16.066 bệnh nhân (8.755 người dùng atorvastatin so với 7.311 người dùng giả được) 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 được.

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 biết (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



Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn, ...)

Tăng đường huyết

Tăng HbA1c

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 tinh 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 thăm 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 khử HMG-CoA, 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. Ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C-toàn phần, LDL-C và apo B (apolipoprotein



B). Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và triglyceride, và làm tăng nhẹ HDL-C.

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

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

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

Trong một nghiên cứu mang tính chất từ thiện trên các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, phần lớn các bệnh nhân đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin với mức độ giảm LDL-C lớn hơn 15 % (18 % - 45 %).

Trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng theo liều, atorvastatin (10 - 80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), apo B (34 % - 50 %) và TG (14 % - 33 %). Các kết quả này duy trì ổn định ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, gồm cả các bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

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

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

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong tổng cộng đã được nghiên cứu trong nghiên cứu giảm thiếu máu cục bộ cơ tim bằng cách hạ tích cực cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả dược trên 3.086 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp: Đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q. Các bệnh nhân được điều trị bằng chế độ chăm sóc chuẩn, bao gồm cả chế độ ăn, và/hoặc atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mức LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và triglycerid cuối cùng lần lượt tương ứng là 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, 139 mg/dL ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL và 187 mg/dL ở nhóm dùng giả dược. Atorvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong khoảng 16 %. Làm giảm đáng kể nguy cơ phải tái nhập viện vì đau thắt ngực kèm theo bằng chứng rõ ràng của thiếu máu cục bộ cơ tim khoảng 26 %. Atorvastatin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở tất cả các mức LDL-C ban đầu. Ngoài ra, atorvastatin cũng làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không có sóng Q và các bệnh nhân có cơn đau thắt



ngực không ổn định, cũng như ở cả nam và nữ và ở các bệnh nhân ≤ 65 tuổi cũng như ở các bệnh nhân ≥ 65 tuổi.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh mạch vành từ vong và không từ vong được đánh giá trên 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40 đến 80 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và có nồng độ C-toàn phần (TC) $< 6,5$ mmol/L (251 mg/dL) trong nghiên cứu ASCOT-LLA (Anglo - Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra các bệnh nhân có ít nhất ba trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch (CV) dưới đây: Nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành có mối quan hệ bậc 1 với bệnh nhân, cholesterol toàn phần: lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) > 6 , bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não từ trước, điện tâm đồ (ECG) đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu. Trong nghiên cứu có kiểm chứng với giả dược, mù đôi này, bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (bệnh nhân không bị đái tháo đường có huyết áp đích $< 130/80$ mmHg) và được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày ($n = 5.168$) hoặc giả dược ($n = 5.137$). Nghiên cứu ASCOT - LLA đã dừng lại sớm hơn sau 3,3 năm thay vì 5 năm do tác động của việc điều trị atorvastatin so với giả dược vượt quá ngưỡng có ý nghĩa đánh giá thời gian chuyển tiếp. Ngoài ra, huyết áp được kiểm soát tốt và tương tự trên những bệnh nhân được chỉ định atorvastatin và giả dược. Những thay đổi này tồn tại trong suốt thời gian điều trị.

Atorvastatin làm giảm mức độ của những hiện tượng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành từ vong và nhồi máu cơ tim không từ vong)	36 %	100 so với 154	0,0005
Các biến cố tim mạch bất kỳ và quá trình tái thông mạch	20 %	389 so với 483	0,0008
Các biến cố mạch vành	29 %	178 so với 247	0,0006
Đột quỵ từ vong và không từ vong	26 %	89 so với 119	0,0332

*Mặc dù tỷ lệ giảm đột quỵ từ vong và không từ vong không đạt tới mức có ý nghĩa được xác định trước ($P = 0,01$), xu hướng khả quan được quan sát thấy với tỉ lệ giảm nguy cơ tương đối 26 %.

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

Trong nghiên cứu vai trò của atorvastatin trên đái tháo đường (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch từ vong và không từ vong được đánh giá trên 2.838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đái tháo đường typ 2 không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL $\leq 4,14$ mmol/L (160 mg/dL) và TG $\leq 6,78$ mmol/L (600 mg/dL).

Thêm vào đó, tất cả những bệnh nhân đã có ít nhất một trong những yếu tố nguy cơ sau: Tăng huyết áp, đang hút thuốc, bệnh vớng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có kiểm chứng bằng giả dược, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày ($n = 1.428$) hoặc giả dược ($n = 1.410$) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Do hiệu quả điều trị của atorvastatin lên tiêu chí chính quá rõ ràng nên nghiên cứu CARDS kết thúc 2 năm sớm hơn dự kiến.

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



Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
	37 %	83 so với 127	0,0010
Nhồi máu cơ tim (nhồi máu cơ tim từ vòng và không từ vòng, nhồi máu cơ tim thầm lặng)	42 %	38 so với 64	0,0070
Đột quỵ (từ vòng và không từ vòng)	48 %	21 so với 39	0,0163

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

Giảm nguy cơ tương đối từ vòng 27 % (82 trường hợp từ vòng ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp từ vòng ở nhánh điều trị) được quan sát với giới hạn có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0592$). Tỷ lệ tổng quát của những tác dụng không mong muốn hoặc những tác dụng không mong muốn nghiêm trọng tương tự giữa các nhóm điều trị.

Xơ vữa động mạch

Trong nghiên cứu loại bỏ xơ vữa động mạch bằng cách hạ tích cực cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với xơ vữa động mạch vành được đánh giá bằng sóng siêu âm nội mạch (IVUS) trong khi chụp X-quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát, 502 bệnh nhân có sóng siêu âm nội mạch ở mức cơ bản tại thời điểm 18 tháng.

Trong nhóm dùng atorvastatin ($n = 253$), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích vữa động mạch (tiêu chí nghiên cứu đầu tiên) là - 0,4 % ($p = 0,98$) ở nhóm dùng atorvastatin và + 2,7 % ($p = 0,001$) ở nhóm dùng pravastatin ($n = 249$). Khi so sánh với pravastatin, hiệu quả tác động của atorvastatin có ý nghĩa thống kê ($p = 0,02$).

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

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

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quỵ bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL), đánh giá hiệu quả của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trên 4.731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60 % là nam giới, từ 21 đến 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL ($3,4 \text{ mmol/L}$). Nồng độ trung bình của LDL-C là 73 mg/dL ($1,9 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL ($3,3 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ của tiêu chí chính: Đột quỵ, từ vòng và không từ vòng 15 % (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,85; khoảng tin cậy (CI) 95 %, 0,72 - 1,00; $p = 0,05$ hoặc tỷ lệ rủi ro (HR) 0,84; khoảng tin cậy (CI) 95 %, 0,71 - 0,99, $p = 0,03$ sau khi điều chỉnh cho các yếu tố cơ bản so với giả dược. Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố mạch vành chính (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,67; khoảng tin cậy (CI) 95 %, 0,51 - 0,89; $p = 0,006$), bất kì hiện tượng bệnh



mạch vành nào (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,60; khoảng tin cậy (CI) 95 %, 0,48 - 0,74; $p < 0,001$), và quá trình tái thông mạch (tỷ lệ rủi ro (HR) 0,57; khoảng tin cậy (CI) 95 %, 0,44 - 0,74; $p < 0,001$).

Trong một phân tích post - hoc, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ thiếu máu cục bộ (218/2.365; 9,2 % so với 274/2.366; 11,6 %; $p = 0,01$) và 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. Tỷ lệ đột quỵ xuất huyết tử vong giống nhau giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả dược). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quỵ xuất huyết và đã có đột quỵ xuất huyết tái phát (7 người dùng atorvastatin so với 2 người dùng giả dược).

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

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch

Trong nghiên cứu điều trị các mục tiêu mới (Treating to New Targets Study - TNT), hiệu quả của liều atorvastatin 80 mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10.001 đối tượng (94 % da trắng, 81 % nam giới, 38 % bệnh nhân ≥ 65 tuổi) có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành và trước đây đã đạt được mức LDL-C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10 mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này được chỉ định ngẫu nhiên liều atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liều atorvastatin 80 mg/ngày và theo thời gian điều trị trung bình 4,9 năm. Nồng độ trung bình LDL-C, C-toàn phần, TG, cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 10 mg.

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

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

Tiêu chí chính ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N= 5.006)		Atorvastatin 80 mg (N= 4.995)		Hr ^a (95 % CI)
	n	%	n	%	
Tiêu chí chính *					
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69 – 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không tử vong	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 – 0,93)
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59 – 0,96)
Tiêu chí phụ **					
Suy tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện ^b	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59 – 0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^b	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65 – 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79 – 0,99)



a Atorvastatin 80 mg: Atorvastatin 10 mg

b Tiêu chí phụ khác

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

Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ

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

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

Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tích cực lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 mg/ngày đến 40 mg/ngày trên 8.888 bệnh nhân tới 80 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá nếu có thể giảm được nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81 %), da trắng (99 %), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL-C trung bình là 121,5 mg/dL ngẫu nhiên; 76 % đã trị liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tiến cứu, phân nhóm ngẫu nhiên, mở và đánh giá biến cố mù (PROBE), bệnh nhân được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,8 năm, Nồng độ trung bình của LDL-C, C-toàn phần, TG, cholesterol HDL-C và không HDL-C ở tuần thứ 12 lần lượt là 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL, và 100 mg/dL, trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL và 132 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 mg đến 40 mg.

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

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

Bệnh nhi

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

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

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



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

Trong một nghiên cứu thứ 2, nhãn mở, một nhánh, 271 trẻ em trai và trẻ em gái có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử đã được chọn và điều trị với atorvastatin trong thời gian tối đa 3 năm. Tiêu chí chọn vào nghiên cứu yêu cầu được xác nhận có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em có giai đoạn phát triển bệnh ở giai đoạn Tanner 1 (thường từ 6 - 10 tuổi).

Liều atorvastatin (1 lần/ngày) khởi đầu là 5 mg (viên nhai) ở trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ từ 10 tuổi trở lên được dùng liều khởi đầu 10 mg atorvastatin (1 lần/ngày). Tất cả trẻ em có thể được điều chỉnh đến liều cao hơn để đạt mục tiêu $< 3,35$ mmol/L LDL-C. Liều trung bình cho trẻ từ 6- 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

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

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

Tác dụng giảm lipid máu của atorvastatin ở nam và nữ thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (nmol/L)						
Thời điểm	N	TC (S.D.)	LDL - C (S.D.)	HDL -C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Ban đầu	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Tháng 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Tháng 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = tổng cholesterol; S.D. = độ lệch chuẩn (standard deviation); LDL-C = cholesterol-C tỷ trọng thấp (low density cholesterol-C); HDL-C = cholesterol-C tỷ trọng cao (high density cholesterol-C); TG - triglyceride; Apo B = apolipoprotein B; "Tháng 36/ET" bao gồm cả dữ liệu tới lần thăm khám cuối cùng cho những đối tượng kết thúc tham gia sớm trước mốc 36 tháng dự kiến cũng như dữ liệu đầy đủ 36 tháng ở những đối tượng tham gia đủ 36 tháng; *** = N ở Tháng 30 cho số liệu này là 207; **** = N ban đầu cho số liệu này là 270; ***** = N ở tháng 36/ET cho số liệu này là 243; "#" = g/L cho Apo B

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

Trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược, tiếp theo là một giai đoạn nhãn mở, 187 bé trai và bé gái đã có kinh nguyệt từ 10 đến 17 tuổi (tuổi trung bình 14,1) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được chọn ngẫu nhiên cho dùng atorvastatin (n = 140) hoặc giả dược (n = 47) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều được cho dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và điều chỉnh tăng lên 20 mg nếu nồng độ LDL-C $> 3,36$ mmol/L. Atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ tổng C, LDL-C, triglyceride, và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL-C đạt được trung bình là 3,38 mmol/L (khoảng: 1,81 -



6,26 mmol/L) trong nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/L (khoảng: 3,93 - 9,96 mmol/L) trong nhóm giả được trong giai đoạn mù đôi 26 tuần.

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

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

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

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 xấp xỉ là 12 % và sinh khả dụng toàn thân cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là 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 xấp xỉ 381 lít. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin ≥ 98 %. Tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong hồng cầu/nồng độ thuốc trong huyết tương là xấp xỉ 0,25; điều này cho thấy sự thâm nhập kém của thuốc vào trong hồng cầu.

Chuyển hóa: Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme 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 ≥ 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 được 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: C_{max} 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 C_{max} 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: ĐBVN

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 Đức Hòa, Tỉnh Tây Ninh, Việt Nam.