



*Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

## LIPITAB 20

Atorvastatin 20 mg

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

*Để xa tầm tay trẻ em*

### 1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

- Thành phần dược chất: Atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calci trihydrat).....20 mg
- Thành phần tá dược: Prosolv SMCC 90, Crospovidon XL 10, Microcrystallin cellulose 112, Natri croscarmellose (Primellose), Magnesi stearat, Hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) 606, Titan dioxyd, Talc, Polyethylene glycol (PEG) 6000.

### 2. Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

**Mô tả dạng bào chế:** Viên nén oval, bao phim màu trắng, một mặt trơn, một mặt có gạch ngang.

### 3. Chỉ định:

**Tăng cholesterol máu:** Atorvastatin được chỉ định là thuốc bổ sung cho chế độ ăn kiêng để giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, và triglycerid ở người trưởng thành, thanh thiếu niên và trẻ em từ 10 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình) hoặc tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (tương ứng với loại IIa và IIb của phân loại Fredrickson) khi đáp ứng với chế độ ăn uống và các biện pháp phi phẫu thuật khác là không đủ.

Atorvastatin cũng được chỉ định làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử như là một biện pháp bổ sung cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (ví dụ như phương pháp điều trị LDL) hoặc nếu không có phương pháp điều trị như vậy.

**Dự phòng bệnh tim mạch:** Ngăn ngừa các biến cố tim mạch ở bệnh nhân trưởng thành ước tính có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch như là một biện pháp bổ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

### 4. Liều lượng và cách dùng:

**Liều dùng:** Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng giảm cholesterol tiêu chuẩn trước khi điều trị bằng atorvastatin và nên tiếp tục chế độ ăn kiêng này trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Liều nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân theo mức LDL-C cơ bản, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

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

- Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp): Phần lớn bệnh nhân được kiểm soát với atorvastatin 10 mg mỗi ngày một lần. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần, và đáp ứng điều trị tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng được duy trì trong suốt quá trình sử dụng lâu dài.
- Tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử: Bệnh nhân nên được bắt đầu với atorvastatin 10 mg mỗi ngày. Liều nên được cụ thể hóa và điều chỉnh cứ sau 4 tuần đến 40 mg mỗi ngày. Sau đó, có thể tăng liều tới tối đa 80 mg mỗi ngày hoặc một chất cô lập acid mật có thể được kết hợp với 40 mg atorvastatin mỗi ngày một lần.
- Tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử: Dữ liệu hạn chế. Liều atorvastatin ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử là 10 đến 80 mg mỗi ngày. Atorvastatin nên

được sử dụng như một chất phối hợp với các phương pháp điều trị hạ lipid khác (ví dụ như truyền LDL) ở những bệnh nhân này hoặc sử dụng khi không có các liệu pháp khác.

- Dự phòng bệnh tim mạch: Trong các thử nghiệm phòng ngừa ban đầu, liều là 10 mg/ngày. Liều cao hơn có thể là cần thiết để đạt được mức cholesterol (LDL-) theo hướng dẫn hiện hành.
- Suy thận: Không cần điều chỉnh liều.
- Suy gan: Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy gan. Atorvastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển.
- Phối hợp với các loại thuốc khác: Ở những bệnh nhân dùng thuốc kháng vi-rút viêm gan C elbasvir/grazoprevir đồng thời với atorvastatin, liều atorvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày.
- Người cao tuổi: Hiệu quả và an toàn ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng liều khuyến cáo tương tự như những người được thấy trong dân số nói chung.

#### **Trẻ em:**

##### ➤ Tăng cholesterol máu

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

Đối với những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu được khuyến dùng là atorvastatin là 10 mg mỗi ngày. Liều có thể được tăng lên đến 80 mg mỗi ngày tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp. Liều nên được cá thể hóa theo mục tiêu điều trị được đề nghị. Điều chỉnh nên được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần trở lên. Việc tăng liều tới 80 mg mỗi ngày được chứng minh bởi dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng từ các nghiên cứu ở trẻ em mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình dị hợp từ.

Có dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả hạn chế ở trẻ em bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp từ từ 6 đến 10 tuổi có nguồn gốc từ các nghiên cứu nhãn mờ. Atorvastatin không được chỉ định trong điều trị bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Các dạng bào chế hay sản phẩm được phẩm khác có thể phù hợp hơn với đối tượng này.

#### **Cách dùng:**

Atorvastatin là cho uống. Mỗi liều atorvastatin hàng ngày được cung cấp cùng một lúc và có thể được cung cấp bất cứ lúc nào trong ngày có hoặc không có thức ăn.

#### **5. Chống chỉ định:**

Atorvastatin chống chỉ định ở bệnh nhân:

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của tá dược.
- Với bệnh gan tiến triển hoặc tăng dai dẳng không giải thích được của transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.
- Phụ nữ có thai, trong thời gian cho con bú và ở phụ nữ có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh đầy đủ.
- Được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.

#### **6. Cảnh báo và thận trọng:**

##### - Ảnh hưởng trên gan:

Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Bệnh nhân phát triển dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương gan bất kỳ nên thực hiện các xét nghiệm chức năng gan. Bệnh nhân tăng nồng độ transaminase nên được theo dõi cho đến khi các dấu hiệu bất thường được giải quyết. Nếu sự gia tăng transaminase hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường kéo dài nên giảm liều hoặc dừng atorvastatin.

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

- Ngăn ngừa đột quỵ.

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân đột quỵ ở những bệnh nhân không mắc bệnh tim mạch vành (CHD) bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) có tỷ lệ đột quỵ xuất huyết cao hơn ở những bệnh nhân khởi đầu điều trị bằng atorvastatin 80 mg so với giả dược. Nguy cơ gia tăng được đặc biệt lưu ý ở những bệnh nhân tiền sử bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu lưới khi tham gia nghiên cứu. Đối với bệnh nhân tiền sử bị đột quỵ xuất huyết, sự cân bằng giữa rủi ro và lợi ích của atorvastatin 80 mg là không chắc chắn, và nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ xuất huyết nên được xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

- Ảnh hưởng trên cơ xương:

Atorvastatin, giống như các chất ức chế men khử HMG-CoA khác, trong một số trường hợp hiếm gặp có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây ra chứng đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể tiến triển thành tiêu cơ vân, một tình trạng có khả năng đe dọa đến tính mạng đặc trưng bởi mức độ creatin kinase (CK) gấp 10 lần giới hạn trên mức bình thường, myoglobin huyết và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Đã có những báo cáo rất hiếm về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM được đặc trưng lâm sàng bởi nồng độ creatin kinase huyết thanh tăng cao và kéo dài dù đã ngừng điều trị bằng statin.

- Trước khi điều trị

Atorvastatin nên được chỉ định thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố tiền xử lý cho tiêu cơ vân. Cần đo mức creatin kinase trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các tình huống sau:

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình của rối loạn cơ bắp di truyền.
- Tiền sử nhiễm độc cơ trước đây khi dùng statin hoặc fibrat.
- Tiền sử bệnh gan trước đây và/hoặc nơi tiêu thụ một lượng lớn rượu.
- Ở người cao tuổi (> 70 tuổi), cần xem xét sự cần thiết của việc đo lường như vậy, theo sự hiện diện của các yếu tố ảnh hưởng khác đối với tiêu cơ vân.
- Các tình huống có thể xảy ra sự gia tăng nồng độ trong huyết tương, chẳng hạn như tương tác và các quần thể đặc biệt bao gồm cả các quần thể di truyền.

Trong những tình huống như vậy, nguy cơ điều trị nên được xem xét liên quan đến lợi ích có thể, và nên theo dõi lâm sàng.

Nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) ở mức cơ bản, không nên bắt đầu điều trị.

- Đo lường creatin kinase

Không nên đo creatin kinase (CK) sau khi tập thể dục vất vả hoặc trong trường hợp có bất kỳ nguyên nhân khác dẫn đến việc tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích giá trị trở nên khó khăn. Nếu mức độ CK tăng đáng kể tại đường cơ sở (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường), mức độ sẽ được phục hồi trong vòng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả.

- Trong khi điều trị

- Bệnh nhân phải được yêu cầu báo cáo kịp thời đau cơ, cứng cơ, yếu cơ...
- Nếu các triệu chứng như vậy xảy ra trong khi bệnh nhân đang điều trị bằng atorvastatin, cần đo nồng độ CK của họ. Nếu các mức này được phát hiện là tăng đáng kể (> 5 lần giới hạn trên mức bình thường), nên ngừng điều trị.

- Nếu các triệu chứng cơ bắp là nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK tăng lên  $\leq 5$  lần giới hạn trên mức bình thường, nên ngừng điều trị.

- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, thì việc lựa chọn lại atorvastatin hoặc lựa chọn statin thay thế có thể được xem xét ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.

- Phải ngừng sử dụng atorvastatin nếu xảy ra tình trạng tăng nồng độ CK đáng kể trên lâm sàng ( $> 10$  lần giới hạn trên mức bình thường) hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

- Điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc khác: Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng atorvastatin đồng thời với một số sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong một số sản phẩm thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như ức chế mạnh CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ như thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (như ciclosporin, telithromycin, thuốc gây nghiện), thuốc ức chế protease letermovir và HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, v.v.). Nguy cơ bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibric khác, thuốc kháng vi-rút để điều trị viêm gan C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir / grazoprevir), erythrom. Nếu có thể, các liệu pháp thay thế (không tương tác) nên được xem xét thay vì các sản phẩm thuốc này.

Trong trường hợp sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc này với atorvastatin là cần thiết, lợi ích và nguy cơ điều trị đồng thời nên được xem xét cẩn thận. Khi bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên sử dụng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu thấp hơn atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này.

Atorvastatin không được dùng đồng thời với các công thức toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân sử dụng acid fusidic toàn thân được coi là thiết yếu, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân nên được tư vấn tìm kiếm tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc mềm cơ.

Điều trị bằng statin có thể được sử dụng lại bảy ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Trong trường hợp đặc biệt, khi cần sử dụng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ, để điều trị nhiễm trùng nặng, cần phải xem xét đồng thời atorvastatin và acid fusidic trong từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

- Trẻ em: Không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự tăng trưởng và trưởng thành tình dục đã được quan sát trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá phân loại Tanner, đo chiều cao và cân nặng của trẻ.

- Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn. Các đặc điểm trình bày có thể bao gồm khó thở, ho không hiệu quả và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

- Đái tháo đường: Một số bằng chứng cho thấy statin dẫn đến một loại tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, có thể tạo ra mức độ tăng đường huyết trong đó chăm sóc bệnh tiểu đường chính thức là phù hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này lớn hơn nhiều so với việc giảm nguy cơ mạch máu với statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI  $> 30\text{kg/m}^2$ , tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

*Cảnh báo tá dược:* Sản phẩm chứa tá dược lactose monohydrat. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

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

*Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:* Atorvastatin chống chỉ định trong thai kỳ. An toàn ở phụ nữ mang thai chưa đủ dữ liệu. Không có thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát với atorvastatin được tiến hành ở phụ nữ mang thai. Các báo cáo hiếm về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc trong tử cung với thuốc ức chế men khử HMG-CoA đã được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Điều trị của mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng độ mevalonate của thai nhi, tiền chất của quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính, và việc ngưng sử dụng các sản phẩm thuốc hạ lipid trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài liên quan đến tăng cholesterol máu nguyên phát.

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

*- Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:* Chưa có thông tin về việc atorvastatin hoặc chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua sữa mẹ. Ở chuột nồng độ atorvastatin trong huyết tương hoặc chất chuyển hóa hoạt động của nó tương tự như trong sữa. Do có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng, phụ nữ dùng atorvastatin không nên cho con bú. atorvastatin chống chỉ định với phụ nữ cho con bú.

*- Khả năng sinh sản:* Atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam và nữ.

#### **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 sử dụng máy móc.

#### **9. Tương tác, tương kỵ của thuốc**

*- Tác dụng của các sản phẩm thuốc dùng chung với atorvastatin:*

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là chất nền của các chất vận chuyển gan, polypeptid vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của protein đa kháng thuốc 1 (MDR1) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và thanh thải qua đường mật của atorvastatin. Sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể dẫn đến tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các sản phẩm thuốc khác có khả năng gây ra bệnh cơ.

*Thuốc ức chế CYP3A4:*

Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh là dẫn đến nồng độ atorvastatin tăng rõ rệt (xem bảng 1 và thông tin cụ thể dưới đây). Phối hợp đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, ketoconazol, vaviconin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, một số thuốc kháng sinh được sử dụng trong điều trị bằng thuốc phiện lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v.) nên tránh nếu có thể. Trong trường hợp phối hợp sử dụng các sản phẩm thuốc này với atorvastatin không thể tránh được nên bắt đầu với liều thấp hơn liều atorvastatin tối đa và theo dõi lâm sàng bệnh nhân thích hợp (xem bảng 1).

Các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (ví dụ erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem bảng 1). Tăng nguy cơ bệnh cơ đã được quan sát thấy khi sử dụng erythromycin kết hợp với statin. Các nghiên cứu tương tác đánh

giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil trên atorvastatin chưa được thực hiện. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là có tác dụng ức chế hoạt động CYP3A4 và phối hợp với atorvastatin có thể dẫn đến tăng phơi nhiễm với atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc sử dụng liều atorvastatin thấp hơn liều tối đa và cần theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 vừa phải. Theo dõi lâm sàng thích hợp được khuyến cáo sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

#### Cảm ứng CYP3A4

Sử dụng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng và ức chế cytochrom P450 3A và ức chế vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1), nên sử dụng đồng thời atorvastatin với rifampin, vì việc sử dụng atorvastatin bị trì hoãn sau khi sử dụng atorvastatin. ở nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, tác dụng của rifampin đối với nồng độ atorvastatin trong tế bào gan là không rõ và nếu có thể tránh dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận về hiệu quả.

#### Chất ức chế vận chuyển

Các chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, letermovir) có thể làm tăng phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem bảng 1). Tác dụng ức chế các chất vận chuyển hấp thu ở gan đối với nồng độ atorvastatin trong tế bào gan chưa được biết rõ. Nếu không thể tránh dùng đồng thời, nên giảm liều và theo dõi lâm sàng về hiệu quả được khuyến nghị (xem bảng 1).

Sử dụng atorvastatin không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng letermovir phối hợp với ciclosporin.

#### Gemfibrozil/dẫn xuất acid fibríc

Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến các sự kiện liên quan đến cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của những sự kiện này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời các dẫn xuất của acid xơ và atorvastatin. Nếu không thể tránh dùng đồng thời, nên sử dụng liều atorvastatin thấp nhất để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

#### Ezetimib

Việc sử dụng ezetimib đơn thuần có liên quan đến các biểu hiện liên quan đến cơ bắp, bao gồm cả tiêu cơ vân. Do đó, nguy cơ của những sự kiện này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này.

#### Colestipol

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa hoạt động của nó thấp hơn (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi colestipol được dùng chung với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng lipid lớn hơn khi atorvastatin và colestipol được dùng đồng thời so với khi dùng một trong hai sản phẩm thuốc.

#### Acid fusidic

Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của sự tương tác này (cho dù đó là dược động học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân nhận được sự kết hợp này.

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

#### Colchicin

Mặc dù các nghiên cứu tương tác với atorvastatin và colchicin chưa được thực hiện, các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo với atorvastatin phối hợp với colchicin, và nên thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.

Tác dụng của atorvastatin đối với các sản phẩm thuốc dùng chung.

#### Digoxin

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

**Thuốc tránh thai**

Phối hợp atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

**Niacin**

Khi dùng đồng thời atorvastatin với niacin liều cao (> 1 g/ngày) làm tăng nguy cơ tổn thương cơ.

**Warfarin**

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin mãn tính, việc sử dụng atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin đã làm giảm khoảng 1,7 giây trong thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị atorvastatin. Mặc dù chỉ có những trường hợp rất hiếm gặp về tương tác thuốc chống đông máu có ý nghĩa lâm sàng đã được báo cáo, thời gian prothrombin nên được xác định trước khi bắt đầu dùng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin và thường xuyên đủ trong thời gian điều trị sớm để đảm bảo không xảy ra thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi thời gian prothrombin ổn định đã được ghi nhận, thời gian prothrombin có thể được theo dõi theo các khoảng thời gian thường được khuyến dùng cho bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu liều atorvastatin bị thay đổi hoặc ngưng sử dụng, thủ tục tương tự nên được lặp lại. Điều trị atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

**Trẻ em**

Nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác trong dân số nhi khoa không được biết đến. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần "**Cảnh báo và thận trọng**" nên được tính đến đối với dân số nhi khoa.

### **Tương tác thuốc**

*Bảng 1: Tác dụng của các sản phẩm thuốc dùng chung với dược động học của atorvastatin*

| <b>Sản phẩm thuốc phối hợp và chế độ dùng thuốc</b>                    | <b>Atorvastatin</b>                    |                                   |                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                        | <b>Liều lượng (mg)</b>                 | <b>Tỷ lệ AUC <sup>&amp;</sup></b> | <b>Khuyến cáo lâm sàng <sup>#</sup></b>                                                                           |
| Glecaprevir 400 mg OD/<br>Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày               | 10 mg OD trong 7 ngày                  | 8,3                               | Phối hợp với các sản phẩm có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir bị chống chỉ định                                 |
| Tipranavir 500 mg<br>BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21) | 40 mg vào ngày 1,<br>10 mg vào ngày 20 | 9,4                               | Tránh sử dụng atorvastatin                                                                                        |
| Telaprevir 750 mg cứ sau 8 giờ, 10 ngày                                | 20 mg, SD                              | 7,9                               |                                                                                                                   |
| Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định                               | 10 mg OD trong 28 ngày                 | 8,7                               | Trong trường hợp phối hợp với atorvastatin là cần thiết, không vượt quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Cần theo dõi |

|                                                                                                                                                |                        |      |                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                |                        |      | lâm sàng những bệnh nhân này.                                                                                                                                               |
| Lopinavir 400 mg<br>BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày                                                                                          | 20 mg OD trong 4 ngày  | 5,9  | Sử dụng thận trọng và nếu cần thiết nên dùng liều atorvastatin thấp nhất                                                                                                    |
| Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày                                                                                                              | 80 mg OD trong 8 ngày  | 4,5  | Trong trường hợp cần phối hợp với atorvastatin, nên dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Ở liều atorvastatin vượt quá 20 mg, nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này. |
| Saquinavir 400 mg<br>BID/Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng liều atorvastatin | 40 mg OD trong 4 ngày  | 3,9  | Không quá 20 mg atorvastatin/ngày                                                                                                                                           |
| Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày                                                                                                                  | 40 mg SD               | 3,3  |                                                                                                                                                                             |
| Darunavir 300 mg<br>BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày                                                                                           | 10 mg OD trong 4 ngày  | 3,4  |                                                                                                                                                                             |
| Fosamprenavir 700 mg<br>BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày                                                                                      | 10 mg OD trong 4 ngày  | 2,5  |                                                                                                                                                                             |
| Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày                                                                                                             | 10 mg OD trong 4 ngày  | 2,3  |                                                                                                                                                                             |
| Elbasvir 50 mg<br>OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày                                                                                            | 10 mg SD               | 1,95 | Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg trong khi dùng chung với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir.                                         |
| Letermovir 480 mg OD, 10 ngày                                                                                                                  | 20 mg SD               | 3,29 | Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg trong khi dùng chung với các sản phẩm có chứa letermovir.                                                        |
| Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày                                                                                                                | 10 mg OD trong 28 ngày | 1,74 | Không quá 40 mg atorvastatin/ngày                                                                                                                                           |

|                                                              |                        |         |                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nước ép bưởi, 240 mL OD *                                    | 40 mg, SD              | 1,37    | Uống đồng thời một lượng lớn nước bưởi và atorvastatin không được khuyến cáo.                                              |
| Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày                                 | 40 mg, SD              | 1,51    | Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của diltiazem, nên theo dõi lâm sàng thích hợp những bệnh nhân này.           |
| Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày                              | 10 mg, SD              | 1,33    | Liều tối đa thấp hơn và theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này được khuyến cáo.                                         |
| Amlodipin 10 mg, liều duy nhất                               | 80 mg, SD              | 1,18    | Không có khuyến nghị cụ thể.                                                                                               |
| Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần                                 | 10 mg OD trong 2 tuần  | 1,00    | Không có khuyến nghị cụ thể.                                                                                               |
| Colestipol 10 g BID, 24 tuần                                 | 40 mg OD trong 28 tuần | 0,74 ** | Không có khuyến nghị cụ thể.                                                                                               |
| Antacid huyền phù magiê và nhôm hydroxit, 30 ml QID, 17 ngày | 10 mg OD trong 15 ngày | 0,66    | Không có khuyến nghị cụ thể.                                                                                               |
| Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày                                 | 10 mg trong 3 ngày     | 0,59    | Không có khuyến nghị cụ thể.                                                                                               |
| Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (đồng quản lý)                    | 40 mg SD               | 1,12    | Nếu không thể tránh dùng đồng quản trị, đồng thời sử dụng đồng thời atorvastatin với rifampin, với sự theo dõi lâm sàng.   |
| Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (cách nhau liều)                  | 40 mg SD               | 0,20    |                                                                                                                            |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày                               | 40 mg SD               | 1,35    | Liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này được khuyến cáo.                                       |
| Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày                                | 40 mg SD               | 1,03    | Liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này được khuyến cáo.                                       |
| Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày                                | 40 mg SD               | 2,3     | Liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này được khuyến cáo. Liều atorvastatin không được vượt quá |

|  |  |  |                                                           |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------|
|  |  |  | liều hàng ngày 20 mg trong khi dùng chung với boceprevir. |
|--|--|--|-----------------------------------------------------------|

& Đại diện cho tỷ lệ điều trị (thuốc dùng chung cộng với atorvastatin so với atorvastatin đơn thuần).

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

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

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

**Bảng 2: Tác dụng của atorvastatin đối với dược động học của các sản phẩm thuốc dùng chung**

| Atorvastatin và chế độ dùng thuốc | Sản phẩm thuốc phối hợp                                                           |              |                                                     |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------|
|                                   | Sản phẩm thuốc/Liều lượng (mg)                                                    | Tỷ lệ AUC &  | Khuyến cáo lâm sàng                                 |
| 80 mg OD trong 10 ngày            | Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày                                                       | 1,15         | Bệnh nhân dùng digoxin nên được theo dõi thích hợp. |
| 40 mg OD trong 22 ngày            | Thuốc tránh thai OD, 2 tháng<br>- Norethindrone 1 mg<br>- Ethinyl estradiol 35 µg | 1,28<br>1,19 | Không có khuyến nghị cụ thể.                        |
| 80 mg OD trong 15 ngày            | * Phenazon, 600 mg SD                                                             | 1,03         | Không có khuyến nghị cụ thể.                        |
| 10 mg, SD                         | Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày                                | 1,08         | Không có khuyến nghị cụ thể.                        |
| 10 mg, OD trong 4 ngày            | Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày                                                | 0,73         | Không có khuyến nghị cụ thể.                        |
| 10 mg OD trong 4 ngày             | Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày                            | 0,99         | Không có khuyến nghị cụ thể.                        |

& Đại diện cho tỷ lệ điều trị (thuốc dùng chung cộng với atorvastatin so với atorvastatin đơn thuần).

\* Phối hợp nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ít hoặc không có tác dụng phát hiện trong việc thanh thải phenazon.

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

#### 10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tần số các tác dụng không mong muốn được định nghĩa là: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1.000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ), rất hiếm ( $< 1/10.000$ ) và không biết (không thể được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

**Ít gặp ( $1/100 > ADR \geq 1/1000$ ):**

Nhiễm trùng và nhiễm độc

Thường gặp: Viêm mũi - họng.

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Thường gặp: Phản ứng dị ứng.

Rất hiếm: Sốc 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: Nhức đầu.

Không phổ biến: Chóng mặt, dị cảm, gây mê, chóng khó đọc, mất trí nhớ.

Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại biên.

Rối loạn mắt

Không phổ biến: Tâm nhìn bị mờ.

Hiếm: Rối loạn thị giác.

Rối loạn tai và bộ phận trong tai

Ít gặp: Ò tai.

Rất hiếm: Mất thính lực.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Đau họng, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa

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

Không phổ biến: Nôn mửa, đau bụng trên và dưới, cương cứng, viêm tụy.

Rối loạn gan mật

Không phổ biến: Viêm gan.

Hiếm gặp: Ứ mật.

Rất hiếm: Suy gan.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Nổi mề đay, nổi mẩn da, ngứa, rụng tóc.

Hiếm gặp: Phù mạch, viêm da mụn bao gồm ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.

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, vỡ cơ, bệnh gân.

Rất hiếm: Hội chứng giống lupus.

Không biết: Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Rất hiếm: Gynecomastia (bệnh vú to ở nam giới).

Rối loạn chung

Không phổ biến: Khó chịu, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi, nôn mửa.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Thường gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường, creatin kinase máu tăng.

Ít gặp: Bạch cầu nước tiểu dương tính.

Như với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, transaminase huyết thanh tăng cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và

không cần gián đoạn điều trị. Kết quả lâm sàng quan trọng ( $> 3$  lần giới hạn bình thường trên) trong transaminase huyết thanh xảy ra ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Những độ cao này có liên quan đến liều và có thể thay đổi ở tất cả các bệnh nhân.

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

#### Trẻ em

Bệnh nhân nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có hồ sơ kinh nghiệm bất lợi thường tương tự như bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, những trải nghiệm bất lợi phổ biến nhất được quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể đánh giá nguyên nhân, là nhiễm trùng. Không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự tăng trưởng và trưởng thành tình dục đã được quan sát trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá giai đoạn tanner, và đo chiều cao và cân nặng. Hồ sơ an toàn và dung nạp ở bệnh nhân nhi tương tự như hồ sơ an toàn đã biết của atorvastatin ở bệnh nhân trưởng thành.

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

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

- Rối loạn chức năng tình dục.
- Viêm ruột.
- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...).
- Tăng HbA1C.
- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là với liệu pháp dài hạn.
- Đái tháo đường: Tần số sẽ phụ thuộc vào sự có mặt hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết  $\geq 5,6$  mmol/L, chỉ số BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglycerid tăng, tiền sử tăng huyết áp).

#### **11. Quá liều và cách xử trí:**

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều atorvastatin. Nếu quá liều xuất hiện, bệnh nhân nên được điều trị theo triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện và cần theo dõi nồng độ CK huyết thanh. Do có độ gắn kết cao với protein huyết, nên không dự đoán là chạy thận nhân tạo có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải atorvastatin.

#### **12. Đặc tính dược lực học**

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

Mã ATC: C10AA05

Cơ chế hoạt động:

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh chọn lọc của HMG-CoA reductase, enzyme quyết định về mức độ chuyển đổi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A thành mevalonate, tiền chất của sterol, bao gồm cả cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp vào các lipoprotein mật độ rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để đưa đến các mô ngoại biên. Lipoprotein mật độ thấp (LDL) được hình thành từ VLDL và được dị hóa chủ yếu thông qua thụ thể có ái lực cao với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA và sau đó sinh tổng hợp cholesterol ở gan và tăng số lượng thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào để tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và số lượng hạt LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng sâu sắc và bền vững trong hoạt động của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của

các hạt LDL lưu hành. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL-C ở những bệnh nhân bị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử, một số bệnh nhân không đáp ứng với các sản phẩm thuốc hạ lipid máu.

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

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

### **13. Đặc tính dược động học:**

#### Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh sau khi uống; nồng độ đỉnh trong huyết tương ( $C_{max}$ ) xuất hiện trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu tỷ lệ thuận với liều atorvastatin. Sau khi uống, viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin là khoảng 12% và tính khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế men khử HMG-CoA là khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp được cho là do sự thanh thải tiền hệ thống trong niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa qua gan lần đầu.

#### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin là khoảng 381 lít. Tỷ lệ atorvastatin liên kết với protein huyết tương  $\geq 98\%$ .

#### Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 thành các dẫn xuất ortho- và parahydroxyl hóa và các sản phẩm oxy hóa beta khác nhau. Các sản phẩm này được chuyển hóa thông qua glucuronidation. Trên invitro, ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa ortho- và parahydroxylated tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Khoảng 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính.

#### Thải trừ

Atorvastatin được bài tiết chủ yếu trong mật sau quá trình chuyển hóa ở gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin dường như không trải qua quá trình tái tuần hoàn ruột gan. Thời gian bán thải trung bình của atorvastatin ở người là khoảng 14 giờ. Thời gian bán hủy của hoạt tính ức chế đối với HMG-CoA reductase là khoảng 20 đến 30 giờ do sự đóng góp của các chất chuyển hóa hoạt tính.

*\*Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:*

Người cao tuổi: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó cao hơn ở người cao tuổi khỏe mạnh so với người trẻ tuổi trong khi tác dụng lipid tương đương với những người được thấy ở dân số trẻ tuổi.

Trẻ em: Trong một nghiên cứu kéo dài 8 tuần, tanner giai đoạn 1 ( $N = 15$ ) và giai đoạn tanner  $\geq 2$  ( $N = 24$ ) bệnh nhân nhi (độ tuổi 6-17) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử và LDL-C đường cơ sở  $4 \text{ mmol/L}$  được điều trị với 5 hoặc 10 mg viên nén bao phim atorvastatin hoặc 10 hoặc 20 mg mỗi ngày một lần, tương ứng. Trọng lượng cơ thể là đồng biến đáng kể duy nhất trong mô hình PK dân số atorvastatin. Rõ ràng độ thanh thải bằng miệng của atorvastatin ở các đối tượng nhi khoa xuất hiện tương tự như người trưởng thành khi được đo tỷ lệ theo trọng lượng cơ thể. Sự giảm liên tục của LDL-C và TC đã được quan sát qua phạm vi phơi nhiễm atorvastatin và o- hydroxyatorvastatin.

**Giới tính:** Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa hoạt động của nó ở phụ nữ khác với nam giới (Phụ nữ: Cao hơn khoảng 20% đối với  $C_{max}$  và thấp hơn khoảng 10% đối với AUC). Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, dẫn đến không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng về tác dụng lipid giữa nam và nữ.

**Suy thận:** Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hay tác động trên lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa hoạt động của nó.

**Suy gan:** Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó tăng rõ rệt (xấp xỉ 16 lần trong  $C_{max}$  và xấp xỉ 11 lần trong AUC) ở bệnh nhân mắc bệnh gan do rượu mãn tính (Child-Pugh B).

**Tính đa hình của SLCO1B1:** Sự hấp thu ở gan của tất cả các chất ức chế men khử HMG-CoA bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân bị đa hình SLCO1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm atorvastatin, điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tính đa hình trong mã hóa gen OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến phơi nhiễm atorvastatin (AUC) cao gấp 2,4 lần so với ở những cá thể không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Một sự hấp thu gan bị suy yếu di truyền của atorvastatin cũng có thể ở những bệnh nhân này. Hậu quả có thể cho hiệu quả là không rõ.

**14. Quy cách đóng gói:** Vi 10 viên; Hộp 3 vi; 5 vi; 10 vi. Chai 50 viên, 100 viên và 200 viên.

**15. Điều kiện bảo quản:** Nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

**16. Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** Tiêu chuẩn cơ sở.

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:**

**CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA**

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội,  
Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

**Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860**



**US PHARMA USA**