

hoặc 2) LDL-C trước điều trị ≥ 160 mg/dL, và tiền căn gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền căn bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc một hoặc bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6 mg/dL (trong khoảng 138,5 – 385,0 mg/dL) ở nhóm atorvastatin và 230,0 mg/dL (trong khoảng 160,0 – 324,5 mg/dL) ở nhóm giả dược. Liều atorvastatin là 10 mg mỗi ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 20 mg/ngày nếu bệnh nhân mắc LDL-C còn trên 130 mg/dL. Trong giai đoạn nghiên cứu mở rộng, số bệnh nhân cần phải tăng liều lên 20 mg/ngày sau 4 tuần là 78 người (55,7%). Atorvastatin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và apo B sau 26 tuần điều trị ở giai đoạn mở rộng (xem bảng 5).

Bảng 5. Tác dụng giảm lipid máu của atorvastatin ở trẻ em trai và gái có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử hoặc tăng cholesterol máu nặng

Nhóm	N	C- toàn phần	LDL-C	HDL-C	Triglyceride	Apolipoprotein
Giả dược	47	-1,5	-0,4	-1,9	-1,0	0,7
Atorvastatin	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

C- toàn phần= cholesterol toàn phần; LDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao; TG=triglycerid
Mức LDL-C đạt được trung bình là 130,7 mg/dL (trong khoảng 70,0-242,0 mg/dL) ở nhóm điều trị bằng atorvastatin so với mức 228,5 mg/dL (trong khoảng 152,0-385,0 mg/dL) ở nhóm giả dược sau 26 tuần trong giai đoạn nghiên cứu mở rộng.

Trong nghiên cứu có kiểm chứng này, không có ảnh hưởng của thuốc trên sự tăng trưởng hoặc sự trưởng thành của giới tính ở trẻ em trai hoặc ảnh hưởng trên thời gian của chu kỳ kinh nguyệt nữ giới. Atorvastatin liên tục chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng trên bệnh nhân tuổi dậy thì hoặc bệnh nhân dưới 10 tuổi. Tính an toàn và hiệu quả của atorvastatin ở liều trên 20 mg/ngày chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm có kiểm chứng ở trẻ em. Hiệu quả lâu dài của việc điều trị bằng atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm xuất độ bệnh và xuất độ tử vong ở tuổi trưởng thành vẫn chưa được thiết lập.

5.2. Đặc tính được động học

Các đặc tính được động học và chuyển hóa:

Hấp thu: Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 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 14% và sinh khả dụng toàn thể cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng toàn thể thấp là do sự thành thoi ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thu của thuốc lần lượt xấp xỉ là 25% và 9% khi được dùng giả thời nồng độ đỉnh trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC), nhưng hiệu quả giảm LDL-C là tương tự nhau bất kể là atorvastatin được dùng cùng hay không cùng với thức ăn. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với khi dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C là như nhau bất kể là dùng thuốc vào thời gian nào trong ngày (xem phần 4.2 Liều dùng và cách dùng).

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 Lit. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin là 90%; tỷ lệ gắn kết này đã thay đổi trong huyết tương của người trưởng thành là xấp xỉ 0,25; điều này cho thấy sự thay đổi nhỏ về mức độ gắn kết của thuốc vào trong huyết tương.

Chuyển hóa: Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên in vitro, tác dụng ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Xấp xỉ 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa của atorvastatin và xấp xỉ 30% là do atorvastatin tự thân. Quan trọng trong quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP 3A4 phụ thuộc vào nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế bất đối với isoenzym này. Các nghiên cứu trên in vitro cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadin không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể các cơ chế của CYP 3A4. (Xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hóa.

Thải trừ: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua một số khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ở ngoại gan; tuy nhiên thuốc dường như không có chu trình tái hấp thu hoàn toàn một gan. Thời gian bán thải trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người là xấp xỉ 14 giờ, nhưng thời gian bán thải của hoạt tính ức chế đối với men khử HMG-CoA là 20-30 giờ do sự góp phần của chất chuyển hóa có hoạt tính. Dưới 2% của liều dùng atorvastatin được tìm thấy trong nước tiểu sau khi uống.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) khỏe mạnh là cao hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi. Nghiên cứu ACCESS nhằm đặc biệt dành cho các bệnh nhân cao tuổi về việc đạt được mục tiêu của điều trị theo Chương trình quốc gia giáo dục về Cholesterol (NCEP). Nghiên cứu này bao gồm 1087 bệnh nhân < 65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỷ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

Trẻ em: Các nghiên cứu về dược động học chưa được tiến hành ở các bệnh nhân nhỏ hơn.

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

Suy thận: Bệnh thận không có ảnh hưởng trên nồng độ trong huyết tương hay tác động trên lipid của atorvastatin. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân suy thận (xem phần 4.2 Liều dùng và cách dùng).

Thẩm phân lọc máu: Mặc dù các nghiên cứu còn chưa được tiến hành ở các bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối, nhưng không dự đoán là thẩm phân lọc máu có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin do thuốc có tỷ lệ gắn kết cao với protein huyết tương.

Suy gan: Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin bị tăng đáng kể (xấp xỉ 16 lần đối với C_{max} và 11 lần đối với AUC) ở các bệnh nhân có bệnh gan mãn tính do uống rượu (Childs-Pugh Loại B) (xem phần 4.3 Chống chỉ định).

Tương tác thuốc: Ảnh hưởng của các thuốc được chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin cũng như ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời được tóm tắt ở bảng dưới đây (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng, và phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Ảnh hưởng của các thuốc chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin			
Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC*	Thay đổi C_{max} *
Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 7,7 lần	↑ 9,7 lần
Bocoprevir 800 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,30 lần	↑ 2,66 lần
*Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	20 mg/ngày x 4 ngày	↑ 5,9 lần	↑ 4,7 lần
**Saguinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 400 mg x 2 lần/ngày, 15 ngày	40 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,9 lần	↑ 3,3 lần
*Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg/ngày x 8 ngày	↑ 3,4 lần	↑ 4,4 lần
*Danavir 300 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,4 lần	↑ 1,3 lần
*Itraconazol 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,3 lần	↑ 0,2 lần
*Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,5 lần	↑ 1,8 lần
*Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,3 lần	↑ 3,0 lần
*Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 0,74 lần	↑ 1,2 lần
*Nước bươi, 240 mL/ngày *	40 mg, liều đơn	↑ 0,37 lần	↑ 0,16 lần
Diltiazem 240 mg/ngày, 28 ngày	40 mg, liều đơn	↑ 0,51 lần	0 lần
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày*, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 0,33 lần	↑ 0,38 lần
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑ 0,15 lần	↑ 0,12 lần
Cimetidin 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↑ 0,001 lần	↑ 0,11 lần
Colestipol 10 mg x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg/ngày trong 28 tuần	Không xác định	↑ 0,26 lần**
Maalox TC* 30 mL/ngày, 17 ngày	10 mg/ngày trong 15 ngày	↑ 0,33 lần	↑ 0,34 lần
Efavirenz 600 mg/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↑ 0,41 lần	↑ 0,01 lần
*Rifampin 600 mg/ngày, 7 ngày (dùng phối hợp) †	40 mg liều đơn	↑ 0,30 lần	↑ 1,72 lần
*Rifampin 600 mg/ngày, 5 ngày (liều riêng rẽ) †	40 mg liều đơn	↑ 0,80 lần	↑ 0,40 lần
*Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,35 lần	↑ 0,004 lần
*Fenofibrat 160 mg/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↑ 0,02 lần

* "Lần" thay đổi = n là thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị được động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị được động học trong giai đoạn nền

† Xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và về ý nghĩa lâm sàng.

** Báo cáo thấy AUC tăng (tổng gấp 1,5 lần) và/hoặc C_{max} (tăng tới 0,71 lần) khi uống rượu lớn nước bươi (≥ 750 mL - 1,2 L/ngày).

** Máu được hút mất 8-16h sau khi uống.

† Do cơ chế tương tác kép của rifampin, khuyến cáo chỉ định đồng thời atorvastatin cùng lúc với rifampin, do khi dùng atorvastatin chậm hơn sau khi sau khi uống rifampin sẽ làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

‡ Liều saguinavir phối hợp với ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tiếp xúc của atorvastatin khi được sử dụng trên lâm sàng có thể sẽ cao hơn so với những gì đã được quan sát trong nghiên cứu này. Vì vậy cần thận trọng khi sử dụng và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng

§ Liều atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thực nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế lâm sàng, vui lòng tham khảo mục 4.2 Liều dùng và cách dùng.

* một lần mỗi ngày

* ba lần mỗi ngày

* bốn lần mỗi ngày

Ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng	Thay đổi AUC*	Thay đổi C_{max} *
80 mg/ngày* x 15 ngày	Atipyrin, 600 mg liều đơn*	↑ 0,67 lần	↑ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg/ngày, 20 ngày*	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày, 2 tháng - Norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,25 lần ↑ 0,37 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	↑ 0,27 lần	↑ 0,18 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	Không đổi	Không đổi

* "Lần" thay đổi = tỷ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị được động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị được động học trong giai đoạn nền

* Xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác và về ý nghĩa lâm sàng

* một lần mỗi ngày

* liều đơn

5.3. Dự liệu an toàn tiền lâm sàng

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

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

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

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

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

6. CÁC ĐẶC TÍNH ĐƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tác dụng

Calci carbonat, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, croscarmellose natri, polyisorbat 80, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, vô bào (chứa hydroxypropyl methylcellulose, polyethylen glycol 8000, titan dioxide, talc), nôi dích simethicon (chứa simethicon, chất nhũ hóa stearat, chất ổn định, acid benzoic, acid sorbic, nước cất).

6.2. Tương kỵ

Không sử dụng.

6.3. Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C.

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg: Hộp 3 vi x 10 viên nén bao phim.

Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1,9, Road 689 Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico, Mỹ

Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Moorwaldallee 1, 79909 Freiburg, Đức.

Tên chung: Nhà sản xuất

* Nhãn hiệu đã đăng ký

LPD Date: 31 December, 2014

Reference CDS Date: November 05, 2014

Reference HA decision: Vietnam HA Letter, 12048/QLD-DK dated 4 Dec 2008, Letter, 5074 dated

5 Apr 2013- Adverse event of Statin group