

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

PAVAFAT 10

PAVAFAT 20

PAVAFAT 40

Viên nén bao phim

ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: cho 1 viên:

Pavafat 10:

Thành phần được chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat) 10 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, Calci carbonat, Lactose monohydrat, Natri croscarmellose, Hydroxypropyl cellulose, Tween 80, Magnesi stearat, HPMC 15 cps, PEG 6000, Titan dioxid, Talc.

Pavafat 20:

Thành phần được chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat) 20 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, Calci carbonat, Lactose monohydrat, Natri croscarmellose, Hydroxypropyl cellulose, Tween 80, Magnesi stearat, HPMC 15 cps, PEG 6000, Titan dioxid, Talc.

Pavafat 40:

Thành phần được chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat) 40 mg.

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể, Calci carbonat, Lactose monohydrat, Natri croscarmellose, Hydroxypropyl cellulose, Tween 80, Magnesi stearat, HPMC 15 cps, PEG 6000, Titan dioxid, Talc.

DẠNG BẢO CHẾ:

Pavafat 10: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Pavafat 20: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

Pavafat 40: Viên nén bao phim màu trắng, hình caplet, cạnh và thành viên lạnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu:

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), triglycerid (TG) ở người lớn, 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), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson), tăng triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của Fredrickson) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn và các biện pháp không dùng thuốc khác không phù hợp.

Atorvastatin cũng được chỉ định để làm giảm C-toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng biến chứng tim mạch:

Phòng ngừa các biến cố tim mạch ở người lớn được ước tính là có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch lần đầu (xem phần *Đặc tính dược lực học*), như một biện pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

CÁCH DÙNG - LIỀU DÙNG:

Liều dùng:

Bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn kiêng tiêu chuẩn giảm cholesterol trước khi dùng atorvastatin và nên tiếp tục chế độ ăn này trong thời gian điều trị bằng atorvastatin.

Liều nên được cá nhân hóa theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg x 1 lần/ngày. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều tối đa là 80 mg x 1 lần/ngày.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp):

Phần lớn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg x 1 lần/ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử:

Bệnh nhân nên được bắt đầu với atorvastatin 10 mg/ngày. Liều lượng nên được cá nhân hóa và điều chỉnh sau mỗi 4 tuần thành 40 mg/ngày. Sau đó, có thể tăng liều lên tới đa 80 mg/ngày hoặc dùng kết hợp chất cô lập acid mật với 40 mg x 1 lần/ngày.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử:

Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần Dược lực học).

Liều dùng của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền 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) theo hướng dẫn hiện hành.

Dùng chung với các thuốc khác:

Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc kháng virus viêm gan C elbasvir/grazoprevir hoặc letermovir để dự phòng nhiễm cytomegalovirus đồng thời với atorvastatin, liều atorvastatin không được vượt quá 20 mg/ngày (xem phần 4.4 và 4.5).

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

Bệnh nhân suy thận:

Không cần chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan:

Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy gan. Atorvastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển.

Người cao tuổi:

Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng chung.

Bệnh nhi:

Tăng cholesterol máu:

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

- Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg/ngày (xem phần Dược lực học). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80 mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc. Cần điều chỉnh liều dùng trên từng đối tượng bệnh nhân 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/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 máu có tính gia đình dị hợp tử.

- Có rất ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi thu được từ các nghiên cứu nhãn mở. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn, Dược lực học và Dược động học nhưng không có khuyến cáo về liều dùng.

- Các dạng bào chế/hàm lượng khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

Cách dùng:

Bệnh nhân sử dụng dạng bào chế thích hợp với liều chỉ định.

Dùng uống. Uống cả viên, không bẻ. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

- Bệnh gan tiến triển hay tăng dai dẳng không giải thích được transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

- Có thai, đang cho con bú, hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai.

- Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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.

Những bệnh nhân có bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng gợi ý tổn thương gan nên được thực hiện các xét nghiệm chức năng gan. Các bệnh nhân có transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi sự bất thường này được giải quyết. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) một cách dai dẳng, 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 của bệnh gan.

Phòng chống đột quỵ bằng cách giảm mức cholesterol (SPARCL)

Trong một phân tích hậu kỳ về các loại đột quỵ ở bệnh nhân không bị bệnh động mạch vành (CHD) bị đột quỵ gần đây hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), tỷ lệ đột quỵ cao hơn ở những bệnh nhân bắt đầu sử dụng atorvastatin 80 mg so với giả dược. Nguy cơ gia tăng ghi nhận ở những bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc đột quỵ lỗ khuyết khi bắt đầu nghiên cứu. Đối với bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc đột quỵ lỗ khuyết, sự cân bằng giữa nguy cơ 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 HMG-CoA reductase khác, trong một số trường hợp hiếm gặp, 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 gần dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Trước khi điều trị:

Atorvastatin nên được kê đơn một cách thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố rủi ro gây tiêu cơ vân. Mức CK nên được đo trước khi bắt đầu điều trị bằng statin trong các tình huống sau:

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền.
- Tiền sử nhiễm độc cơ trước đây với statin hoặc fibrat.
- Tiền sử bệnh gan trước đây và/hoặc uống nhiều rượu.
- Ở người cao tuổi (> 70 tuổi), sự cần thiết của phép đo này nên được xem xét, tùy theo sự hiện diện của các yếu tố gây tiêu cơ vân khác.
- Các tình huống mà tăng nồng độ thuốc trong huyết tương có thể xảy ra, chẳng hạn như tương tác thuốc và các quần thể đặc biệt bao gồm các quần thể con di truyền.

Trong những tình huống như vậy, rủi ro của việc điều trị nên được xem xét liên quan đến lợi ích có thể có và nên theo dõi lâm sàng. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 lần ULN) thì không nên bắt đầu điều trị.

Do creatine kinase

Không nên đo creatine kinase (CK) sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân nào làm tăng CK vì điều này làm cho việc giải thích giá trị trở nên khó khăn. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể so với ban đầu (> 5 lần ULN), nên đo lại nồng độ 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 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. Nếu các nồng độ này được phát hiện là tăng cao đáng kể (> 5 lần ULN), nên ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng về cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi mức CK tăng ≤ 5 lần ULN, nên xem xét ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, thì việc sử dụng lại atorvastatin hoặc sử dụng statin thay thế có thể được xem xét ở liều thấp nhất và có sự theo dõi chặt chẽ.
- Atorvastatin phải ngừng nếu xảy ra tăng nồng độ CK (> 10 lần ULN) về mặt lâm sàng, hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời với thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được sử dụng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, voriconazole, itraconazole, keticonazole, thuốc ức chế protease letermovir và HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir / ritonavir,...). Nguy cơ mắc bệnh cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất của acid fibrin khác, thuốc kháng virus để điều trị viêm gan C (HCV), (boceprevir, telaprevir, elbasvir / grazoprevir) erythromycin, niacin hoặc ezetimibe. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp thay thế (không tương tác) thay cho các sản phẩm thuốc này. Trong trường hợp cần dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân đang dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc liều atorvastatin khởi đầu thấp hơn và khuyến cáo theo dõi lâm sàng thích hợp ở những bệnh nhân này.

Atorvastatin không được dùng đồng thời với các thuốc tác dụng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân được coi là cần thiết, 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 dùng phối hợp acid fusidic và statin. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau cơ.

Liệu pháp statin có thể được áp dụng lại sau 7 ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng.

Trong hợp ngoại lệ, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ, để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, chỉ nên cân nhắc sử dụng đồng thời atorvastatin và acid fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

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 (xem phần Tác dụng không mong muốn). Các đặc điểm tiêu biểu 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 ngưng dùng statin.

Bệnh tiểu đường:

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, statin có thể tạo ra mức tăng đường huyết như bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, nguy cơ này vượt trội hơn do giảm nguy cơ mạch vành khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ (glucose lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Bệnh nhi

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 (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Cảnh báo tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

- Phụ nữ có thai:

Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho các phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân này chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai.

- Phụ nữ cho con bú:

Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang trong thời kỳ bú mẹ, nên các bà mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin:

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thu của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là thuốc ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Nguy cơ có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ.

Chất ức chế CYP3A4:

- Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân (xem Bảng 1).

- Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazole) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Đã quan sát thấy nguy cơ bị bệnh cơ tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng mức phơi nhiễm của atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chất cảm ứng CYP3A4:

Dùng đồng thời atorvastatin với chất cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ: efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng cytochrom P450 3A và protein vận chuyển của tế bào gan OATP1B1), nên dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin vì khi dùng atorvastatin muộn hơn sau khi dùng rifampin đã dẫn đến giảm rõ rệt nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên chưa biết ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan và nếu không thể tránh dùng đồng thời thì nên theo dõi chặt chẽ để đạt hiệu quả ở bệnh nhân.

Chất ức chế protein vận chuyển:

Chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ: ciclosporin) có thể làm tăng mức phơi nhiễm toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Chưa biết ảnh hưởng của protein vận chuyển của tế bào gan lên nồng độ atorvastatin trong tế bào gan. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để đạt được hiệu quả (xem Bảng 1). Không khuyến cáo sử dụng atorvastatin ở những bệnh nhân dùng letermovir đồng thời với ciclosporin.

Gemfibrozil /các dẫn xuất của acid fibric:

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibric với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp.

Ezetimib:

Việc sử dụng đơn độc ezetimib có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.

Colestipol:

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó giảm xuống (tỷ lệ nồng độ atorvastatin: 0,74) khi cho dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời colestipol với atorvastatin so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc này.

Acid fusidic:

Nguy cơ bị bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi cho dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Chưa biết cơ chế của tương tác này (dù đó là được lực học hay được động học, hay cả hai). Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (có cả một số trường hợp tử vong) ở các bệnh nhân dùng kết hợp các loại thuốc này. Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị bằng acid fusidic.

Colchicin:

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin với colchicin chưa được thực hiện, đã có báo cáo các trường hợp bị bệnh cơ khi dùng đồng thời atorvastatin với colchicin và cần thận trọng khi kê đơn atorvastatin với colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác được cho dùng đồng thời:

Digoxin:

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

Thuốc tránh thai dùng đường uống:

Cho dùng đồng thời atorvastatin với một thuốc tránh thai dùng qua đường uống làm tăng nồng độ norethindron và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin:

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân được điều trị bằng warfarin lâu dài, cho dùng đồng thời atorvastatin 80 mg/ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ rất hiếm các trường hợp tương tác chống đông đáng kể về lâm sàng được báo cáo, vẫn nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu cho dùng atorvastatin ở bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin và với mức độ đủ thường xuyên trong thời gian đầu điều trị để đảm bảo không có thay đổi rõ rệt về thời gian prothrombin. Sau khi đã ghi lại thời gian prothrombin ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin định kỳ theo khuyến cáo thường quy cho bệnh nhân đang dùng chất chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều atorvastatin hoặc ngưng dùng atorvastatin thì phải lặp lại quy trình tương tự. Việc điều trị bằng atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông.

Bệnh nhi:

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần Thận trọng khi sử dụng cần được xem xét ở bệnh nhi.

Bảng 1: Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên dược động học của atorvastatin

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC*	Khuyến cáo lâm sàng
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg/ngày. Nên theo dõi lâm sàng của những bệnh nhân này
Telaprevir 750 mg mỗi 8 giờ, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg, OD trong 28 ngày	8,7	
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 ngày	10 mg, OD trong 7 ngày	8,3	Chống chỉ định dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa glecaprevir hoặc pibrentasvir

Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg, OD trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp cần dùng đồng thời atorvastatin, nên giảm liều duy trì atorvastatin. Với liều atorvastatin vượt quá 20 mg, nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg, OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng Rtorvastatin	40 mg, OD trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp cần dùng đồng thời atorvastatin, nên dùng liều duy trì atorvastatin thấp hơn. Với liều atorvastatin vượt quá 40 mg, khuyến cáo nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg, OD trong 4 ngày	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg, SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 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	
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg, SD	2,3	Nên dùng liều khởi đầu thấp hơn và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này. Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg trong thời gian dùng chung với boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày	10 mg, SD	1,95	Liều atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày 20 mg 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 thời gian dùng chung với các sản phẩm có chứa letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi chỉnh liều của diltiazem, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.
Nước ép bưởi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước ép bưởi và atorvastatin đồng thời
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg, SD	1,35	Liều khởi đầu thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, SD	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể
Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (dùng đồng thời)	40 mg, SD	1,12	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, thì nên dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, với sự theo dõi lâm sàng.

Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (liều cách nhau)	40 mg, SD	0,20	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, thì nên dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, có theo dõi lâm sàng.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 ngày	40 mg, SD	1,03	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg, OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể
Colestipol 10 g BID, 24 tuần	40 mg, OD trong 8 tuần	0,74 **	Không có khuyến cáo cụ thể
Hỗn dịch kháng acid của magesi và nhôm hydroxid, 30 ml QID, 17 ngày	10 mg, OD trong 15 ngày	0,66	Không có khuyến cáo cụ thể
Efavirenz 600 mg OD, 14 ngày	10 mg, trong 3 ngày	0,59	Không có khuyến cáo cụ thể

* Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin)

* Chứa tối thiểu một thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một cốc 240 ml nước buổi chum cũng làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa orthohydroxy có hoạt tính. Lượng lớn nước buổi chum (trên 1,2 L mỗi ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất ức chế HMG-CoA reductase có hoạt tính (atorvastatin và chất chuyển hóa) 1,3 lần

** Tỷ lệ được tính trên một mẫu duy nhất lấy vào lúc 8 - 16 giờ sau khi dùng thuốc.

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

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin lên dược động học của các thuốc khác khi dùng đồng thời

Atorvastatin và phác đồ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Thuốc/ Liều (mg)	Tỉ 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 uống tránh thai OD, 2 tháng	1,28	Không có khuyến cáo cụ thể
	- norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,19	
80 mg, OD trong 15 ngày	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	Không có khuyến cáo cụ thể
10 mg, OD trong 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	Không có khuyến cáo cụ thể

* Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin).

* Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh thải của phenazon.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR):

- 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.

- Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành rộng rãi, bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của atorvastatin.

- Tần suất tác dụng không mong muốn được định nghĩa như sau: Phổ biến ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), không rõ (không được ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Viêm mũi họng	Thường gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm tiểu cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ miễn dịch	Phản ứng dị ứng.	Thường gặp
	Quá mẫn	Rất hiếm gặp
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Tăng đường huyết	Thường gặp
	Hạ đường huyết	Ít gặp
	Tăng cân	
	Chán ăn	
Rối loạn tâm thần	Ác mộng Mất ngủ	Ít gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt	Ít gặp
	Dị cảm	
	Giảm cảm giác	
	Loạn vị giác	
Rối loạn mắt	Mất trí nhớ	Hiếm gặp
	Bệnh lý thần kinh ngoại biên	
Rối loạn tai và tai trong	Nhìn mờ	Ít gặp
	Rối loạn thị giác	Hiếm gặp
Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất	Ù tai	Ít gặp
	Mất thính giác	Rất hiếm gặp
Rối loạn hệ tiêu hóa	Đau họng-thanh quản, chảy máu cam	Thường gặp
	Táo bón Đầy hơi Rối loạn tiêu hóa Buồn nôn Tiêu chảy	Thường gặp
Rối loạn gan mật	Nôn mửa Đau bụng trên và dưới Ợ hơi Viêm tụy	Ít gặp
	Viêm gan.	Ít gặp
	Ứ mật	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Suy gan	Rất hiếm gặp
	Mày đay Phát ban da Ngứa Rụng tóc	Ít gặp
	Phù mạch thần kinh Viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens - Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc.	Hiếm gặp

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Đau cơ Đau khớp Đau chi Co cứng cơ Sưng khớp Đau lưng	Thường gặp
	Đau cổ Mỏi cơ.	Ít gặp
	Bệnh cơ Viêm cơ Tiêu cơ vân Đứt cơ Chấn thương gân, đôi khi biến chứng thành đứt gân.	Hiếm gặp
	Bệnh cơ hoại tử do miễn dịch	Không rõ
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Nữ hóa tuyến vú	Rất hiếm gặp
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Khó ở Suy nhược Đau ngực Phù ngoại biên Kiệt sức Sốt	Ít gặp
Xét nghiệm	Chức năng gan bất thường Tăng creatin kinase huyết	Thường gặp
	Tế bào bạch cầu trong nước tiểu	Ít gặp

- Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đã có báo cáo tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh ở bệnh nhân được cho dùng atorvastatin. Các thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần gián đoạn điều trị. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt về lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng atorvastatin. Tình trạng này có liên quan đến liều và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

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

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

- Rối loạn chức năng sinh dục

- Trầm cảm

- Các trường hợp ngoại lệ mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị dài hạn

- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI $> 30\text{kg/m}^2$, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Bệnh nhi:

- Các bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như bệnh nhân dùng giả dược, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể được đánh giá do nguyên nhân nào, đều là nhiễm khuẩn. Không quan sát thấy tác động đáng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được theo dõi 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. Đặc tính an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như đặc tính an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn.

- Cơ sở dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 520 bệnh nhi được cho dùng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 đến 9 tuổi, và 392 bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi. Theo dữ liệu có sẵn, thì tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như ở người lớn.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

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

Không có điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều atorvastatin. Nếu xuất hiện quá liều, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thăm phân lọc máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Phân loại: Thuốc kiểm soát lipid, ức chế HMG-CoA-reductase

Mã ATC: C10AA05

Cơ chế tác dụng:

- Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có 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. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và triglycerid, và làm tăng nhẹ HDL-C.

- Atorvastatin làm giảm cholesterol và lipoprotein huyết tương bằng cách ức chế men khử HMG-CoA reductase và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên tế bào bề mặt 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 của nó có hoạt tính dược 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 (xem phần Liều lượng và cách dùng).

- 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 mg - 80 mg) làm giảm C-toàn phần (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%) và triglycerid (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 triglycerid máu đơn độc, atorvastatin làm giảm C-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 betalipoprotein 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 C-toàn phần/HDL-C và LDL-C/HDL-C lần lượt nằm trong các khoảng từ - 29% đến - 44% và từ - 37% đến - 55% một cách 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 3086 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, C-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 tử vong và không tử vong được đánh giá trên 10.305 bệnh nhân tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40 - 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 bệnh đái tháo đường có huyết áp đích <140/90 mmHg, bệnh nhân bị bệnh 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 trong 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 (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong và nhồi máu cơ tim không tử 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 tử vong và không tử vong *	26%	89 so với 119	0,0332

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

- Tử vong chung và tử 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 tử vong và không tử vong được đánh giá trên 2838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đái tháo đường typ 2, không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL ≤ 4,14 mmol/L (160 mg/dL) và TG ≤ 6,78mmol/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 võng 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 = 1428) hoặc giả dược (n = 1410) 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 so với dự kiến.

Các tác dụng giảm nguy cơ tương đối và tuyệt 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
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thầm lặng, tử vong do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	0,0010
Nhồi máu cơ tim (Nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim thầm lặng)	42%	38 so với 64	0,0070
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	48%	21 so với 39	0,0163

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

- Giảm nguy cơ tương đối tử vong 27% (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp tử vong 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 có hại hoặc những tác dụng có hại 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 xơ 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 apo B trung bình 39,1% (pravastatin: - 22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: + 5,6%, p = 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 4731 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 vong và không từ vong 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 kỳ 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 (218/2365; 9,2% so với 274/2366; 11,6%; p = 0,01) và tăng tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2365; 2,3% so với 33/2366; 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 liệu atorvastatin 80 mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10001 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 liệu atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liệu 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, HDL-C 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 có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N = 5006)		Atorvastatin 80 mg (N = 4995)		HR ^a (95% CI)
Tiêu chí chính*	N	%	N	%	
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 từ vong	308	6,2	243	4,9	0,78 (0,66 - 0,93)
Đột quỵ (từ vong và không từ 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 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 8888 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, mờ 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, 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 đến 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, nhãn mờ để đánh giá được động học, được 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/ngày dưới dạng một viên nhai trong nhóm A và 10 mg/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 apo B 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 40% và 30% trong các khoảng nồng độ thử nghiệm.

- Trong một nghiên cứu thứ 2, nhãn mờ, 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 đến 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 đến 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

- Mức LDL-C ($\pm$ 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 (mmol/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 = Triglycerid; 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 nhân 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 cholesterol, LDL-C, triglycerid, và apo 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 dược 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-C 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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 thân cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh thải 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 đánh giá theo 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 dùng 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.

Phân bố:

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 L. 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 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 có hoạt tính. Các nghiên cứu trên *in vitro* gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP3A4 phù hợp với nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã biết đối với isozym này. Các nghiên cứu trên *in vitro* cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP3A4. 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 CYP3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các cơ chất của CYP3A4. Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hoá.

Thải trừ:

Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc dường như không có chu trình tái tuần hoàn ruột 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 các 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 40% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi.

Trẻ em:

Trong một nghiên cứu 8 tuần, nhãn mỡ, bệnh nhi (tuổi 6 đến 17) ở giai đoạn Tanner 1 ($N = 15$) và giai đoạn Tanner > 2 ($N = 24$) có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với viên nhai 5 mg hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 mg hoặc 20 mg atorvastatin một lần mỗi ngày, tương ứng. Khối lượng cơ thể là biến duy nhất thay đổi trong mô hình được động học trên quần thể atorvastatin. Độ thanh thải qua đường uống của atorvastatin ở bệnh nhi là tương tự với người lớn khi quy đổi theo mối tương quan về khối lượng cơ thể. Mức giảm phù hợp với LDL-C và TC được quan sát thấy trong khoảng nồng độ phơi nhiễm của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin trong nghiên cứu.

Giới tính:

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở phụ nữ khác (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.

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 mạn tính do uống rượu (Childs-Pugh loại B).

Tính đa hình SLC1B1:

Gan hấp thu tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm atorvastatin, liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân đa hình SLC1B1 có nguy cơ tăng phơi nhiễm atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân. Tính đa hình trong gen mã hóa OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) có liên quan đến mức phơi nhiễm atorvastatin (AUC) cao hơn 2,4 lần so với những cá nhân không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Sự hấp thu atorvastatin ở gan bị suy giảm do di truyền cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Các hậu quả có thể xảy ra đối với hiệu quả vẫn chưa được biết.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Pavafat 10: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 5 vỉ x 10 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên

Pavafat 20: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Pavafat 40: Hộp 3 vỉ x 10 viên. Hộp 10 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Công ty Cổ phần Dược phẩm Công nghệ cao Abipha

Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội

Điện thoại: 024.6262 7788

Website: www.abipha.com.vn

