

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VAST-20 (Viên nén bao phim Atorvastatin 20 mg)

VAST-40 (Viên nén bao phim Atorvastatin 40 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim **VAST-20** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calcium).....20 mg

Thành phần tá dược: Calci carbonat, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (PH 102), povidon (P.V.P.K-30), polysorbat-80 (Tween-80), natri croscarmellose, magnesi stearat, Opadry White YS-1-7040 [*thành phần:* hypromellose, polyethylen glycol, titan dioxid, talc], simethicon 30%.

Mỗi viên nén bao phim **VAST-40** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calcium).....40 mg

Thành phần tá dược: Calci carbonat, lactose monohydrat, cellulose vi tinh thể (PH 102), povidon (P.V.P.K-30), polysorbat-80 (Tween-80), natri croscarmellose, magnesi stearat, Opadry White YS-1-7040 [*thành phần:* hypromellose, polyethylen glycol, titan dioxid, talc], simethicon 30%.

DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu trắng hoặc trắng ngà, hình tròn, hai mặt lõm, một mặt có vạch ngang, mặt còn lại nhẵn.

CHỈ ĐỊNH

Atorvastatin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần, LDL – cholesterol, apolipoprotein B và triglyceride và để làm tăng HDL – cholesterol ở các bệnh nhân có 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 triglyceride máu (nhóm IV, theo phân loại của *Fredrickson*) và ở bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại *Fredrickson*) mà không có đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn.

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

Dự phòng biến chứng tim mạch

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

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

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

- Giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim.
- Giảm nguy cơ đột quỵ.
- Giảm nguy cơ phải nhập viện do suy tim sung huyết.

- Giảm nguy cơ đau thắt ngực.

Ở trẻ em (10 – 17 tuổi)

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

a. Mức LDL-C vẫn ≥ 190 mg/dL hoặc

b. Mức LDL-C vẫn ≥ 160 mg/dL và

- Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc

- Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Tổng quát:

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

Liều dùng nằm trong khoảng từ 10 đến 80 mg mỗi ngày. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn. Liều dùng khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL – C ban đầu, mục tiêu điều trị, và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo đó điều chỉnh liều cho phù hợp.

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 atorvastatin 1 lần mỗi 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 đồng hợp tử:

Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Liều dùng của atorvastatin trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử là 10 đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin như là một thuốc phối hợp với các biện pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các biện 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.

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 mỗi ngày (xem *Đặc tính 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 mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (xem *Tác dụng không mong muốn* và *Đặc tính dược lực học*).

Có 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 mờ. 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*, *Đặc tính dược lực học*, *Đặc tính 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.

Sử dụng ở các bệnh nhân suy gan:

Nên thận trọng khi sử dụng thuốc ở các bệnh nhân suy gan (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược động học – Đối tượng đặc biệt*). Chống chỉ định sử dụng thuốc trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần *Chống chỉ định*).

Sử dụng ở các bệnh nhân suy thận:

Bệnh thận không làm ảnh hưởng đến nồng độ atorvastatin trong huyết tương hay mức độ giảm LDL-C của atorvastatin. Do đó không cần phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân này (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sử dụng ở người cao tuổi: Đặc tính về an toàn và hiệu quả của thuốc ở những bệnh nhân trên 70 tuổi sử dụng mức liều khuyến cáo là tương tự so với nhóm đối tượng tổng quát (xem *Đặc tính dược động học – Đối tượng đặc biệt*).

Dùng phối hợp với các thuốc khác:

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

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

Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 20 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc – Ảnh hưởng trên cơ xương và Tương tác thuốc*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định atorvastatin cho các trường hợp sau:

- Quá mẫn với atorvastatin, bất kỳ thuốc nào khác cùng nhóm statin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase máu không rõ nguyên nhân vượt quá 3 lần so với giới hạn trên của mức bình thường.
- Đang mang thai, cho con bú, hoặc phụ nữ có khả năng sinh sản mà không sử dụng biện pháp tránh thai thích hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên gan

Cần thực hiện xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Bệnh nhân có tăng transaminase nên được theo dõi cho đến khi các bất thường được khắc phục. Nếu mức tăng transaminase vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, nên giảm liều hoặc ngừng dùng atorvastatin.

Nên sử dụng cẩn thận atorvastatin ở những bệnh nhân uống nhiều rượu hoặc có tiền sử bệnh gan.

Dự phòng đột quỵ bằng cách giảm tích cực nồng độ cholesterol

Trong phân tích hậu định ở những bệnh nhân đột quỵ không có bệnh mạch vành bị đột quỵ gần đây hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua có nguy cơ đột quỵ xuất huyết cao ở bệnh nhân bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg được so sánh với nhóm người dùng giả dược. Nguy cơ này tăng cao đặc biệt ở những bệnh nhân có đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc nhồi máu ổ khuyết khi bắt đầu nghiên cứu. Đối với bệnh nhân có đột quỵ xuất huyết trước đó hoặc nhồi máu ổ khuyết, sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ khi sử dụng atorvastatin 80 mg là không chắc chắn. Và nguy cơ đột quỵ xuất huyết nên được cân nhắc kỹ lưỡng trước khi bắt đầu đợt điều trị.

Tác động trên cơ xương

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, ở một tỷ lệ hiếm gặp, atorvastatin có thể ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ, các bệnh về cơ và có thể phát triển thành tiêu cơ vân, một tình trạng nguy hiểm có thể đe dọa đến tính mạng và có đặc điểm là tăng creatin kinase (CK) 10 lần so với giới hạn trên của mức bình thường, myoglobin máu và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Rất hiếm có những báo cáo về các trường hợp hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM được đặc trưng bởi sự yếu cơ dài kéo dài và tăng creatin kinase máu, các triệu chứng này vẫn kéo dài dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Cần cân nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

Trước khi bắt đầu điều trị

Nên thận trọng khi chỉ định atorvastatin cho những bệnh nhân có các yếu tố tiền đề cho bệnh tiêu cơ vân. Cần xác định nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị statin trong các trường hợp sau:

- Suy giảm chức năng thận.
- Nhược giáp.
- Tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền.
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó.
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu.
- Người cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân.
- Khả năng xảy ra tương tác và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt.

Trong các trường hợp này, cần cân nhắc thận trọng giữa nguy cơ và lợi ích điều trị có thể đạt được và khuyến cáo giám sát lâm sàng trong thời gian điều trị.

Nếu nồng độ CK tăng đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên bắt đầu điều trị bằng atorvastatin.

Định lượng creatin kinase

Không nên định lượng nồng độ CK sau khi tập thể dục mạnh hoặc có mặt của bất kỳ nguyên nhân hợp lý nào khác có thể làm tăng CK vì sẽ rất khó để đưa ra kết quả cân nhắc chính xác dựa trên giá trị nồng độ CK đo được. Nếu nồng độ CK cao hơn đáng kể so với các giá trị cơ bản (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên đánh giá lại trong vòng 5 đến 7 ngày sau để xác nhận kết quả.

Trong quá trình điều trị

Bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Nếu nồng độ này thay đổi đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường), nên ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng trên cơ nghiêm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi nồng độ CK tăng lên ở mức dưới 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, nên ngừng điều trị.

Nếu các triệu chứng này được giải quyết và nồng độ CK đã trở lại bình thường, thì có thể xem xét tái sử dụng atorvastatin hoặc dùng statin khác thay thế ở liều thấp nhất và được giám sát chặt chẽ.

Cần ngừng sử dụng atorvastatin nếu có sự tăng lên đáng kể nồng độ CK (> 10 lần giới hạn trên của mức bình thường), hoặc nếu có nghi ngờ tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời atorvastatin với các thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, dalavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir và các thuốc ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir vv.). Nguy cơ bệnh trên cơ cũng có thể tăng lên khi sử dụng atorvastatin đồng thời với gemfibrozil và dẫn chất của acid fibric khác, thuốc kháng virus điều trị viêm gan C (HCV) như boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimib, telaprevir, hoặc dạng kết hợp tipranavir/ritonavir.

Nếu có thể, lựa chọn các liệu pháp thay thế khác (không tương tác) nên xem xét thay vì kết hợp các sản phẩm thuốc này.

Trong trường hợp điều trị đồng thời với các thuốc atorvastatin là cần thiết, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ điều trị. Khi bệnh nhân điều trị bằng các thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng atorvastatin ở liều thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp có mặt của thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, cần cân nhắc điều trị bằng atorvastatin với liều khởi đầu thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp đối với những bệnh nhân này.

Không nên phối hợp atorvastatin với các sản phẩm chứa acid fusidic dùng toàn thân trong thời gian 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân bắt buộc phải dùng acid fusidic, nên ngừng sử dụng các statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm cả các trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân sử dụng kết hợp acid fusidic và statin. Bệnh nhân nên được tư vấn để tìm đến bác sĩ ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào trên cơ hoặc đau cơ. Liệu pháp điều trị bằng statin có thể tiếp tục 7 ngày sau khi dùng liều acid fusidic cuối cùng.

Trong trường hợp đặc biệt cần điều trị bằng acid fusidic kéo dài, ví dụ trong trường hợp điều trị nhiễm khuẩn nặng, cần cân nhắc phối hợp atorvastatin và acid fusidic đối với từng ca bệnh cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ em

Không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào của thuốc trên sự phát triển và sinh dục được phát hiện trong một nghiên cứu dài 3 năm thông qua đánh giá giai đoạn Tanner và đo chiều cao cân nặng của trẻ.

Bệnh phổi kẽ

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

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin giống như một tác nhân làm tăng glucose máu, và ở một số bệnh nhân có nguy cơ mắc đái tháo đường cao, có thể gây ra tăng đường máu. Tuy nhiên, tác

dùng giảm nguy cơ trên mạch máu được đánh giá cao hơn nên đây không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Các bệnh nhân có nguy cơ cao (nồng độ glucose 5,9 – 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả trên lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn điều trị hiện hành.

Tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp glucose, thiếu hụt enzym lactose Lapp, kém hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng.

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

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Nên dùng thuốc tránh thai đường uống cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang dùng atorvastatin.

Phụ nữ mang thai

Chống chỉ định atorvastatin cho phụ nữ mang thai. An toàn của thuốc trên phụ nữ có thai chưa được thiết lập. Không có thử nghiệm lâm sàng đối chứng nào với atorvastatin được thực hiện ở phụ nữ có thai. Các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với chất ức chế HMG-CoA reductase đã được ghi nhận. Các nghiên cứu trên động vật cũng cho thấy các độc tính trên sinh sản.

Điều trị bằng atorvastatin cho mẹ có thể làm giảm nồng độ mevalonat trong bào thai, đây là tiền thân của sự tổng hợp cholesterol. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời gian mang thai sẽ không ảnh hưởng đến nguy cơ lâu dài của chứng tăng cholesterol máu.

Vì những lý do trên, không nên dùng atorvastatin ở phụ nữ có thai, đang cố gắng mang thai hoặc nghi ngờ mang thai. Nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong thời gian mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ liệu atorvastatin hoặc chất chuyển hóa của nó có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Ở chuột, nồng độ atorvastatin trong huyết tương và chất chuyển hóa có hoạt tính tương tự như các chất này ở sữa. Vì có thể xảy ra các phản ứng phụ nghiêm trọng, các bà mẹ điều trị bằng atorvastatin không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy atorvastatin có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản của cả hai giới.

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. Tuy nhiên, có thể xảy ra các tác dụng không mong muốn (đau đầu, chóng mặt, nhìn mờ) có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Ảnh hưởng của các thuốc điều trị đồng thời với atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của proetin vận chuyển, ví dụ: chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1. Việc sử dụng đồng thời với các sản phẩm ức chế CYP3A4 hoặc các proetin vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ ảnh hưởng trên cơ. Nguy cơ này cũng có thể tăng lên khi dùng atorvastatin với các chế phẩm chứa được chất có khả năng gây bệnh trên cơ, như dẫn chất của acid fibrin và ezetimib.

Sử dụng đồng thời atorvastatin cùng các thuốc gemfibrozil, thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin làm tăng nguy cơ tổn thương trên cơ.

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan virus C (HVC) như tipranavir, ritonavir, telaprevir, lopinavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir, nelfinavir,... có thể làm tăng nguy cơ tổn thương trên cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Thuốc ức chế CYP3A4

Các chất có khả năng ức chế CYP3A4 làm tăng đáng kể nồng độ atorvastatin. Cần tránh sử dụng phối hợp các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (như ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, posaconazol và thuốc ức chế protease điều trị HIV như ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir,...) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin thì nên bắt đầu với liều thấp nhất, cân nhắc về liều tối đa atorvastatin có thể dùng và nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Thuốc ức chế CYP3A4 ở mức độ trung bình (ví dụ erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Nguy cơ mắc các bệnh trên cơ tăng lên khi sử dụng phối hợp erythromycin và statin. Các nghiên cứu tương tác đánh giá tác dụng của amiodaron hoặc verapamil đến atorvastatin chưa được thực hiện. Các amiodaron và verapamil đều ức chế hoạt động của CYP3A4 và phối hợp với atorvastatin có thể làm tăng nồng độ atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc về liều tối đa atorvastatin có thể dùng và nên theo dõi bệnh nhân khi phối hợp điều trị các thuốc này. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Thuốc cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với thuốc cảm ứng cytochrom P450 3A (ví dụ efavirenz, rifampin, cỏ St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (cảm ứng CYP3A4 và ức chế protein vận chuyển OATP1B1), khuyến khích dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin do việc sử dụng atorvastatin chậm hơn sau khi dùng rifampin có liên quan đến sự giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong máu. Tuy nhiên, chưa rõ ảnh hưởng của rifampin đối với nồng độ atorvastatin ở tế bào gan và nếu việc phối hợp là không thể tránh khỏi, bệnh nhân cần được theo dõi hiệu quả chặt chẽ.

Ức chế protein vận chuyển

Các thuốc ức chế protein vận chuyển (như ciclosporin) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin toàn thân. Tác dụng của sự ức chế vận chuyển này đến nồng độ atorvastatin trong các tế bào gan chưa được xác định. Nếu việc phối hợp là không tránh khỏi, cần giảm liều và giám sát hiệu quả trên lâm sàng.

Gemfibrozil/các dẫn chất của acid fibric

Sử dụng đơn độc các fibrat đôi khi có thể dẫn đến các vấn đề về cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân.

Nguy cơ các biến cố trên cơ có thể tăng khi sử dụng đồng thời với các dẫn chất của acid fibric và atorvastatin. Nếu bắt buộc phải dùng đồng thời các thuốc này, nên dùng atorvastatin ở liều thấp nhất có thể đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân cần được theo dõi một cách thích hợp.

Ezetimib

Sử dụng đơn độc ezetimib có thể dẫn đến các biến cố trên cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của biến cố này có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời ezetimib và atorvastatin. Cần phải giám sát lâm sàng thích hợp cho những bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin trong máu và các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (tỷ lệ nồng độ atorvastatin 0,74) thấp hơn khi phối hợp colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên, hiệu quả giảm mỡ máu sẽ càng cao hơn khi sử dụng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi chỉ dùng đơn độc một trong hai thuốc này.

Acid fusidic

Nguy cơ các bệnh về cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic với atorvastatin. Cơ chế tương tác này (dược động học hoặc dược lực học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về các trường hợp tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân nhận điều trị phối hợp hai thuốc này. Nếu cần thiết phải điều trị bằng acid fusidic đường toàn thân, 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 gặp biến cố trên cơ đã được báo cáo khi dùng đồng thời atorvastatin và colchicin.

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các thuốc khác

Digoxin

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

Thuốc tránh thai đường uống

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

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân điều trị mạn tính với warfarin, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg/ngày với warfarin làm tăng khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, và trở lại bình thường trong 15 ngày điều trị với atorvastatin. Mặc dù chỉ rất hiếm có các báo cáo về các trường hợp tương tác thuốc với thuốc chống đông đường uống có ý nghĩa trên lâm sàng, nên xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị với atorvastatin ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông coumarin và thường xuyên trong thời gian đầu của đợt điều trị để đảm bảo không có sự thay đổi đáng kể thời gian prothrombin. Khi xác định được thời gian prothrombin ổn định, thời gian prothrombin có thể được kiểm soát trong một khoảng khuyến cáo đối với bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông coumarin. Nếu thay đổi liều atorvastatin hoặc ngưng sử dụng thì phải lặp lại quá trình này. Liệu pháp điều trị với atorvastatin không liên quan đến chảy máu hoặc dẫn đến thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc mới chỉ được nghiên cứu ở người trưởng thành. Mức độ tương tác ở trẻ em chưa được xác định. Các tương tác được đề cập ở trên đối với người lớn và các cảnh báo cần được xem xét đến khi điều trị cho trẻ em.

Tương tác thuốc

Bảng 1: Ảnh hưởng của thuốc điều trị cùng trên dược động học của Atorvastatin

Thuốc điều trị cùng và liều sử dụng	Atorvastatin		
	Liều dùng (mg)	Tỷ lệ AUC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng [#]
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Tránh sử dụng atorvastatin.

BID, 8 ngày (ngày 14 đến ngày 21)			
Telaprevir 750 mg QID, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều dùng ổn định	10 mg OD trong 28 ngày	8,7	Dùng không quá 10 mg atorvastatin/ngày.
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg OD trong 4 ngày	5,9	Trong trường hợp phối hợp với atorvastatin là cần thiết, khuyến cáo dùng atorvastatin ở liều duy trì thấp hơn. Khi liều atorvastatin vượt quá 20 mg/ngày, cần giám sát lâm sàng ở 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 vào ngày 8), ngày 4 – 18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp phối hợp với atorvastatin là cần thiết, khuyến cáo dùng atorvastatin ở liều duy trì thấp hơn. Khuyến cáo sử dụng không quá 20 mg atorvastatin/ngày.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
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	
Itraconazole 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	Trong trường hợp phối hợp với atorvastatin là cần thiết, khuyến cáo dùng atorvastatin ở liều duy trì thấp hơn. Khuyến cáo sử dụng không quá 40 mg atorvastatin/ngày.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Dùng không quá 40 mg atorvastatin/ngày
Nước ép bưởi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Không khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin và một cốc lớn nước nho.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau liều khởi đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, khuyến cáo giám sát

			lâm sàng ở bệnh nhân.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Giảm liều tối đa và khuyến cáo giám sát lâm sàng.
Amlodipine 10 mg, đơn liều	80 mg, SD	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể.
Cimetidine 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 antacid của maggesi 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.
Rifampin 600 mg OD, 7 ngày (cùng thời điểm)	40 mg SD	1,12	Nếu việc sử dụng đồng thời là không thể tránh khỏi, khuyến cáo uống atorvastatin và rifampin vào cùng một thời điểm, cùng với giám sát lâm sàng.
Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (tách riêng)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Liều khởi đầu thấp hơn và giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Liều khởi đầu thấp hơn và giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Liều khởi đầu thấp hơn và giám sát lâm sàng ở những bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg/ngày trong thời gian sử dụng đồng thời với boceprevir.

*Thể hiện tỷ lệ của điều trị (khi phối hợp với thuốc khác so với khi chỉ dùng atorvastatin).

#Xem mục tương tác thuốc và cảnh báo để rõ hơn về ý nghĩa lâm sàng.

*Có chứa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc chuyển hóa qua CYP3A4. Một ly nước ép bưởi 240 ml làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa còn hoạt tính orthohydroxy. Một lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 l/ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin gấp 2,5 lần và tăng 1,3 lần AUC của các chất có hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase (atorvastatin và chất chuyển hóa).

**Tỷ lệ dựa trên mẫu đơn sau 8-16 giờ dùng thuốc.

OD: 1 lần/ngày, SD: một liều duy nhất, BID: 2 lần/ngày, TID: 3 lần/ngày, QID: 4 lần/ngày.

Bảng 2: Ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc phối hợp

Atorvastatin và liều dùng	Thuốc phối hợp		
	Tên thuốc/liều dùng	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 chặt chẽ.
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống OD, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.
80 mg OD trong 15 ngày	*Phenazone, 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.

*Thể hiện tỷ lệ của điều trị (khi phối hợp với atorvastatin so với khi chỉ dùng atorvastatin).

*Dùng phối hợp nhiều liều atorvastatin và phenazone cho thấy ảnh hưởng nhỏ hoặc không phát hiện được về độ thanh thải phenazone.

OD: 1 lần/ngày, SD: 1 liều duy nhất, BID: 2 lần/ngày.

Tương kỵ thuốc:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Dựa trên dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của atorvastatin có đối chiếu với giả dược trên 16066 bệnh nhân (8755 với atorvastatin và 7311 với giả dược) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân phải ngừng dùng atorvastatin do phản ứng bất lợi so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược. Dựa trên các dữ liệu từ nghiên cứu lâm sàng và báo cáo trong thời gian lưu hành, tác dụng bất lợi của atorvastatin theo hệ cơ quan chịu ảnh hưởng được trình bày dưới đây.

Sự đánh giá các phản ứng bất lợi dựa trên tần suất của chúng, quy ước: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Nhiễm khuẩn và nhiễm độc

Thường gặp: Viêm mũi họng.

Máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Hệ miễn dịch

Thường gặp: Phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Tăng đường huyết, tăng HbA1c.

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

Tâm thần

Ít gặp: Ác mộng, mất ngủ.

Hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu.

Ít gặp: Chóng mặt, mất cảm giác, buồn ngủ, suy giảm nhận thức (lú lẫn, mất trí nhớ,...).

Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại vi.

Mắt

Ít gặp: Mờ mắt.

Hiếm gặp: Rối loạn thị giác.

Tai và tiền đình

Ít gặp: Ò tai.

Rất hiếm gặp: Mất thính giác.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Đau thắt vòm họng, chứng đau thắt ngực

Tiêu hóa

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

Ít gặp: Nôn, đau bụng trên và dưới, chảy máu, viêm tụy.

Gan-mật

Ít gặp: Viêm gan.

Hiếm gặp: Ứ mật.

Da và hệ thống dưới da

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

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

Cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: Đau cơ, đau khớp, đau các đầu khớp, co thắt cơ, sưng khớp, đau lưng.

Ít gặp: Đau cổ, mỏi cơ.

Hiếm gặp: Chứng đau cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chấn thương gân, đôi khi có thể trở nên phức tạp do đứt.

Không rõ: Hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch.

Hệ sinh sản và vú

Hiếm gặp: Chứng vú to ở nam giới.

Toàn thân

Ít gặp: Mệt mỏi, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, sốt.

Kết quả xét nghiệm

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

Ít gặp: Nước tiểu dương tính với bạch cầu.

Giống như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng transaminase huyết thanh đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần phải gián đoạn điều trị. Tăng transaminase có ý nghĩa lâm sàng (> 3 lần so với giới

hạn bình thường trên) xảy ra ở 0,8% bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin. Sự tăng giá trị này có liên quan đến liều và có thể đảo ngược ở tất cả các bệnh nhân.

Nồng độ creatin kinase huyết thanh (CK) tăng gấp 3 lần so với giới hạn bình thường trên xảy ra ở 2,5% bệnh nhân điều trị với atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong các thử nghiệm lâm sàng. Nồng độ tăng cao gấp 10 lần giới hạn bình thường xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin với tỷ lệ 0,4%.

Trẻ em

Trẻ từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin gặp phải các tác dụng bất lợi như bệnh nhân dùng giả dược. Những tác dụng bất lợi thường gặp nhất ở cả hai nhóm là nhiễm khuẩn. Không có ảnh hưởng đáng kể về sự tăng trưởng và phát triển về giới tính trong một nghiên cứu kéo dài 3 năm dựa trên đánh giá về sự tăng trưởng và phát triển tổng thể, đánh giá giai đoạn Tanner và chiều cao, cân nặng. Độ an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như tính an toàn của thuốc trên người trưởng thành.

Dữ liệu an toàn trên lâm sàng trên 520 trẻ em dùng atorvastatin, trong đó có 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6-9 tuổi, và 392 bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi. Dựa trên các số liệu sẵn có, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng phụ ở trẻ tương tự như với người lớn.

Các tác dụng bất lợi sau đây đã được báo cáo ở một số statin

- Rối loạn chức năng sinh dục.
- Trầm cảm.
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị dài hạn.

Đái tháo đường: tần suất phụ thuộc vào sự có mặt hoặc không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có biện pháp điều trị đặc hiệu với quá liều atorvastatin. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và sử dụng các biện pháp hỗ trợ, nếu cần thiết. Cần thực hiện xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ CK huyết thanh. Do atorvastatin liên kết cao với protein huyết tương nên không nên thẩm phân máu để tăng thải trừ atorvastatin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Nhóm chống tăng lipid máu (nhóm thuốc ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin). *Mã ATC:* C10AA05.

Atorvastatin hoạt động theo cơ chế ức chế cạnh tranh với hydroxy-methylglutaryl coenzyme (HMG-CoA) reductase, làm ngăn cản chuyển HMG-CoA thành mevalonat, một tiền chất của sterol, bao gồm cholesterol. Triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp thành VLDL và phóng thích vào huyết tương để đưa đến mô ngoại biên. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được tạo thành từ VLDL và được thoái biến một cách nguyên phát qua thụ thể LDL ái lực cao.

Atorvastatin làm giảm lipoprotein và cholesterol huyết tương bằng cách ức chế HMG-CoA reductase, ức chế sự tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách tăng số lượng các thụ thể LDL ở gan trên bề mặt tế bào từ đó tăng sự lấy đi và thoái biến LDL.

Atorvastatin làm giảm sản xuất LDL và làm giảm số lượng các hạt LDL. Atorvastatin làm gia tăng đáng kể hoạt tính của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi trên tính chất của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trên việc làm giảm LDL ở những bệnh nhân tăng cholesterol gia đình đồng hợp tử, một quần thể không có đáp ứng bình thường với thuốc hạ lipid. Trong một nghiên cứu đáp ứng điều trị theo liều, atorvastatin (10-80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần từ 30% đến 46%, cholesterol LDL-C từ 41% đến 61%, apolipoprotein B từ 34% đến

50% và triglycerid từ 14% đến 33% trong khi nồng độ cholesterol HDL và apolipoprotein A1 tăng với một tỷ lệ thay đổi. Những kết quả này không đổi trên bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, những thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, tăng lipid máu hỗn hợp, bao gồm bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc vào insulin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Atorvastatin được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, nồng độ thuốc trong huyết tương đạt nồng độ đỉnh trong vòng 1 – 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin tăng tỷ lệ với liều lượng atorvastatin. Atorvastatin dạng viên nén có độ khả dụng sinh học 95 – 99% so với dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin khoảng 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt động ức chế enzym khử HMG-CoA khoảng 30%. Tính khả dụng toàn thân thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc chuyển hóa lần đầu ở gan.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 L. Trên 98% atorvastatin liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm oxy hóa tại vị trí beta. Phần còn lại chuyển hóa theo con đường glucuronid hóa.

Dữ liệu *in vitro* cho thấy sự ức chế enzym khử HMG-CoA bởi các chất chuyển hóa dẫn xuất hydroxyl hóa tại vị trí ortho và para tương đương atorvastatin. Khoảng 70% tác dụng ức chế enzym khử HMG-CoA do các chất chuyển hóa có hoạt tính gây nên.

Thải trừ

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật theo con đường chuyển hóa qua gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, thuốc không có chu trình gan ruột. Thời gian bán thải trong huyết tương trung bình của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ. Thời gian bán thải của hoạt tính ức chế enzym khử HMG-CoA là khoảng 20 đến 30 giờ do có sự đóng góp của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Mặc dù thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ của sự hấp thu khoảng 25% khi được đánh giá bởi C_{max} và khoảng 9% khi được đánh giá bởi AUC, nhưng tỷ lệ giảm cholesterol LDL không thay đổi. Nồng độ atorvastatin huyết tương sau khi dùng thuốc buổi chiều tối thấp hơn khi dùng buổi sáng (khoảng 30% đối với C_{max} và AUC). Tuy nhiên, hiệu quả giảm cholesterol LDL thì như nhau bất kể thời điểm dùng thuốc trong ngày.

Tất cả các statin chuyển hóa chủ yếu ở gan (> 70%) thành các chất chuyển hóa có hoặc không có hoạt tính. Sự ức chế enzym khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa qua con đường hydroxyl hóa ở vị trí ortho và para tương đương với sự ức chế atorvastatin.

Nơi tác động đầu tiên của atorvastatin là gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL. Sự giảm cholesterol LDL tương ứng với liều lượng thuốc nhiều hơn là với nồng độ thuốc toàn thân. Atorvastatin ưa mỡ, nên đi qua được hàng rào máu – não.

Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương của atorvastatin ở người khoảng 14 giờ. Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua phân, dưới 2% lượng atorvastatin uống vào được tìm thấy trong nước tiểu.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa ở người cao tuổi cao hơn ở người trẻ trong khi tác động trên lipid tương tự như trên người trẻ tuổi.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu mở phòng thí nghiệm kéo dài 8 tuần, Tanner giai đoạn 1 (N = 15) và Tanner giai đoạn ≥ 2 (N = 24) trẻ em (tuổi từ 6 – 17) mắc bệnh tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và mức LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/l, được điều trị tương ứng bằng viên nhai atorvastatin 5 mg hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim atorvastatin 10 hoặc 20 mg một lần mỗi ngày. Rõ ràng độ thanh thải đường uống của atorvastatin ở trẻ em tương tự như ở người lớn khi được đo theo tỷ lệ trọng lượng cơ thể. Sự giảm của LDL-C và TC được quan sát thấy phù hợp với phạm vi nồng độ của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính

Nồng độ của atorvastatin và các chất chuyển hóa ở nữ giới khác với nồng độ ở nam giới (nữ giới: C_{max} cao hơn khoảng 20% và AUC thấp hơn khoảng 10% so với nam giới). Sự khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng, không dẫn đến sự khác biệt nào về tác động trên lipid giữa nam và nữ.

Suy thận

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ huyết tương hay hiệu quả điều trị trên lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa.

Suy gan

Nồng độ huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa cao hơn rõ rệt (tăng khoảng 16 lần C_{max} và 11 lần AUC) ở những bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính do rượu (Child-Pugh B).

Đa hình SLOC1B1

Sự hấp thu ở gan của tất cả các chất ức chế enzym khử HMG-CoA bao gồm atorvastatin đều liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở những bệnh nhân đa hình SLOC1B1, có nguy cơ tăng nồng độ atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân cấp. Tính đa hình trong mã hóa gan OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) có liên quan đến tăng 2,4 lần nồng độ atorvastatin (AUC) ở những bệnh nhân không có biến thể kiểu gen này (c.521TT). Những bệnh nhân này cũng có khả năng bị suy giảm hấp thu ở gan liên quan đến gen. Ảnh hưởng tiếp theo đến hiệu quả điều trị chưa rõ ràng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

LINCOLN PHARMACEUTICALS LTD.

Địa chỉ: Trimul Estate, Khatraj, Tal.-Kalol, City-Khatraj, Dist.-Gandhinagar, Gujarat state, India (Ấn Độ).

UNITED
ARAB
EMIRATES