https://trungtamthuoc.com/

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VAST-20

(Viên nén bao phim Atorvastatin 20 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 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%.

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 lồi, một mặt có vạch ngang, mặt còn lại nhẵn.

CHỈ ĐỊNH

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) và triglyceride (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) 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 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

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

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

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

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

https://trungtamthuoc.com/

Ở trẻ em (10 – 17 tuổi)

Atorvastatin được chỉ định 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:

- Mức LDL-C vẫn ≥ 190 mg/dL hoặc
- 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 tình trạng tăng cholesterol máu tăng bằng chế độ ăn hợp lí, 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 tiêu chuẩn giảm cholesterol chuẩn trong quá trình điều trị bằng atorvastatin.

Liều dùng nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg một lần 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/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 chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này (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 mg 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.

Rối loạn lipid máu nghiêm trọng trên bệnh nhân nhi

Kinh nghiệm sử dụng trên nhóm đối tượng bệnh nhân nhi mới chỉ giới hạn trên số lượng nhỏ bệnh nhân (từ 10-17 tuổi) có rối loạn lipid máu tính gia đình. Liều khởi đầu khuyến cáo ở nhóm đối tượng này là 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Liều dùng có thể tăng lên tới 20 mg atorvastatin mỗi ngày tùy theo khả năng đáp ứng và dung nạp. Liều dùng nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo (xem phần Chỉ định và Đặc tính dược lực học). Điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc trên 4 tuần.

Sử dụng ở 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 bệnh nhân suy thận

https://trungtamthuoc.com/

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

Trong những trường hợp cần chỉ định phối hợp atorvastatin với cyclosporin, liều dùng của atorvastatin không nên vượt quá 10 mg.

Tránh sử dụng đồng thời với telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir.

Đã quan sát thấy các tương tác dược động học giữa atorvastatin với các chất ức chế protease virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (lopinavir phối hợp với ritonavir, saquinavir phối hợp với ritonavir, darunavir phối hợp với ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir phối hợp với ritonavir, nelfinavir), chất ức chế protease virus Viêm gan C (boceprevir), clarithromycin và itraconazol dẫn đến làm tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn. Cần thận trọng khi chỉ định các thuốc này dùng đồng thời với atorvastatin và khuyến cáo nên có đánh giá lâm sàng phù hợp để đảm bảo áp dụng liều atorvastatin thấp nhất cần thiết. (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và phần Tương tác thuốc).

Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất có tác dụng, sau đó, nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng bệnh nhân bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 04 tuần và phải theo dõi các tác dụng không mong muốn của thuốc, đặc biệt là các tác dụng khong mong muốn đối với hệ cơ.

Thuốc có chứa hoạt chất atorvastatin khi dùng phối hợp với amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày.

Không sử dụng quá 20 mg atorvastatin/ngày khi phối hợp với darunavir + ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir. Không sử dụng quá 40 mg atorvastatin/ngày khi phối hợp với nelfinavir.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định atorvastatin cho các trường hợp sau:

- Quá mẫn với atorvastatin 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.
- Điều trị bằng thuốc kháng virus viêm gan C glecaprevir/pibrentasvir.

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 (SPARCL)

https://trungtamthuoc.com/

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 đùi kéo dài và tăng creatin kinase máu, các triệu chứng này vẫn kéo dài dù đã ngừng điều trị bằng statin, kháng thể kháng HMG-CoA reductase và cải thiện khi điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.

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

- Suy thận.
- Suy giáp.
- Tiền sử cá nhân hoặc 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), cần cân nhắc việc đo mức CK dựa trên sự hiện diện của các yếu tố dễ mắc phải bệnh tiêu cơ vân.
- Các tình huống có thể xảy ra tình trạng tăng nồng độ trong huyết tương, chẳng hạn như tương tác thuốc (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*) và các quần thể đặc biệt bao gồm các nhóm di truyền (xem phần *Đặc tính dược động học*).

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, chuột rút hoặc yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng mệt mỏi hoặc sốt. Nếu các triệu chứng này xảy ra trong khi bệnh nhân đang được điều trị bằng atorvastatin, cần đo nồng độ CK của bệnh nhân.

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.

https://trungtamthuoc.com/

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, delavirdin, 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) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin hoặc ezetimib. Nếu có thể, cân nhắc lựa chọn các liệu pháp thay thế khác (không tương tác) thay vì kết hợp các sản phẩm thuốc này.

Trong trường hợp điều trị đồng thời các thuốc này với atorvastatin, cần cân nhắc kỹ lưỡng giữa lợi ích và nguy cơ điều trị. Khi bệnh nhân điều trị đang dùng các thuốc 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 hoặc 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 satatin 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.

Nguy cơ bệnh về cơ và/hoặc tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ atorvastatin) và daptomycin. Cần cân nhắc tạm thời ngừng dùng atorvastatin ở những bệnh nhân đang dùng daptomycin trừ khi lợi ích của việc dùng đồng thời lớn hơn nguy cơ. Nếu không thể tránh dùng đồng thời, nên đo nồng độ CK 2-3 lần mỗi tuần và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân để phát hiện bất kỳ dấu hiệu hoặc triệu chứng nào của bệnh.

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 đường huyết, và ở một số bệnh nhân có nguy cơ mắc đái tháo đường cao, có thể gây ra tăng đường huyết. Tuy nhiên, tác dụng 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 (đường huyết lúc đói 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả trên lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn điều trị hiện hành.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhược cơ và nhược cơ mắt

Trong một số trường hợp, statin được báo cáo có thể gây ra các khởi phát mới hoặc làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ hoặc nhược cơ mắt. Nên ngừng dùng atorvastatin nếu các triệu chứng trầm trọng hơn. Đã có báo cáo về tình trạng tái phát triệu chứng khi dùng (lại) cùng một statin hoặc loại statin khác.

Tá dược: Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase Lapp 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 trong độ tuổi 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 tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, các bà mẹ điều trị bằng atorvastatin không nên cho con bú. Chống chỉ định dùng atorvastatin trong thời gian 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA 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, polypeptide vận chuyển anion hữu cơ 1B1 (OATP1B1) và chất vận chuyển 1B3 (OATP1B3). Các chất chuyển hóa của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của chất vận chuyển thuốc ra P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), có thể hạn chế sự hấp thu ở ruột và bài tiết qua mật của atorvastatin. 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 thuốc khác có khả năng gây bệnh trên cơ, như dẫn chất của acid fibric và ezetimib.

Thuốc ức chế CYP3A4

Các chất có khả năng ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh 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, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, một số

https://trungtamthuoc.com/

thuốc kháng virus được sử dụng trong HCV (ví dụ elbasvir/grazoprevir) và các 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 có 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, St. John's Wort) có thể làm giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở nhiều mức độ khác nhau. Do cơ chế tương tác kép của rifampin (thuốc cảm ứng cytochrom P450 3A và ức chế protein vận chuyển OATP1B1), nên dùng đồng thời 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 có thể làm tăng nồng độ atorvastatin toàn thân. Ciclosporin và letemovir đều là chất ức chế protein vận chuyển liên quan đến sự phân bố của atorvastatin, tức là OATP1B1/1B3, P-gp và BCRP dẫn đến tăng nồng độ toàn thân của atorvastatin. 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.

https://trungtamthuoc.com/

Daptomycin: Các trường hợp bệnh về cơ và/hoặc tiêu cơ vân đã được báo cáo khi dùng thuốc ức chế HMG-CoA reductase (ví dụ atorvastatin) đồng thời với daptomycin. Nếu không thể tránh dùng đồng thời nên theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

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 lập 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 dùng đồng thời trên dược động học của Atorvastatin*

Thuốc dùng đồng thời và liều sử dụng	Atorvastatin		
	Liều dùng (mg)	Tỷ lệ AUC[A]	Khuyến cáo lâm sàng[B]
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
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến ngày 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần dùng đồng thời với atorvastatin, không được vượt quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Nên theo dõi lâm sàng những bệnh nhân này.
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	
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
Clarithromycin 500 mg	80 mg OD trong 8	4,5	

https://trungtamthuoc.com/

BID, 9 ngày	ngày		ở những bệnh nhân này.
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 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. Ở liều atorvastatin vượt quá 40 mg, khuyến cáo 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	
Itraconazole 200 mg OD, 4 ngày	40 mg liều duy nhất	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	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 ngày	10 mg liều duy nhất	1,95	Liều dùng atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày là 20 mg khi dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa elbasvir hoặc grazoprevir
Letermovir 480 mg OD, 10 ngày	20 mg liều duy nhất	3,29	Liều dùng atorvastatin không được vượt quá liều hàng ngày là 20 mg khi dùng đồng thời với các sản phẩm có chứa letermovir
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến nghị cụ thể
Nước ép bưởi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Không khuyến cáo dùng đồng thời atorvastatin và lượng lớn nước ép bưởi
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	40 mg OD trong 8	0,74**	Không có khuyến cáo cụ thể.

https://trungtamthuoc.com/

tuần	tuần		
Hỗn dịch antacid của magnesi 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	*Phenazone, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể.

https://trungtamthuoc.com/

15 ngày			
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

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 tác dụng không mong muốn 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 không mong muốn của atorvastatin theo hệ cơ quan chịu ảnh hưởng được trình bày dưới đây.

Đánh giá các tác dụng không mong muốn dựa trên tần suất quy ước sau: Rất thường gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10), ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100), hiếm gặp (≥ 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.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch

Thường gặp: Phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: Phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: Tăng đường huyết.

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

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Ác mộng, mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu.

Ít gặp: Chóng mặt, mất cảm giác, buồn ngủ, rối loạn vị giác, mất trí nhớ.

Hiếm gặp: Bệnh thần kinh ngoại vi.

Rối loạn mắt

https://trungtamthuoc.com/

Ít gặp: Mờ mắt.

Hiếm gặp: Rối loạn thị giác.

Không rõ: nhược cơ mắt

Rối loạn tai và tiền đình

Ít gặp: Ù tai.

Rất hiếm gặp: Mất thính giác.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: Đau thắt vòm họng, chảy máu cam.

Rối loạn tiêu hóa

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

Ít gặp: Nôn, đau bụng trên và dưới, ợ hơi, viêm tụy.

Rối loạn gan-mật

Ít gặp: Viêm gan.

Hiếm gặp: Ứ mật.

Rất hiếm gặp: suy gan

Rối loạn da và hệ thống dưới da

Ít gặp: Nổi mày 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 và phản ứng thuốc dạng lichen.

Rối loạn 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.

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Hiếm gặp: Chứng vú to ở nam giới.

Rối loạn toàn thân

Ít gặp: Mệt mỏi, khó chịu, 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%.

https://trungtamthuoc.com/

Trẻ em: Trẻ từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin gặp phải các tác dụng không mong muốn như bệnh nhân dùng giả dược. Những tác dụng không mong muốn 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 đo 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 không mong muốn 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 ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Báo cáo tác dụng không mong muốn

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com).

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 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym (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,

https://trungtamthuoc.com/

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.

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

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử

Trong một nghiên cứu đa trung tâm kéo dài 8 tuần với giai đoạn mở rộng tùy chọn có thời gian biến thiên, 335 bệnh nhân đã được tham gia, trong số đó có 89 bệnh nhân được xác định là bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử. Trong số 89 bệnh nhân này, tỷ lệ phần trăm giảm LDL-C trung bình là khoảng 20%. Atorvastatin được dùng với liều lên đến 80 mg/ngày.

Xơ vữa động mạch

Đảo ngược xơ vữa động mạch bằng liệu pháp giảm lipid tích cực (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với xơ vữa động mạch vành đã được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS) trong khi chụp X-quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát, siêu âm nội mạch (IVUS) được thực hiện tại thời điểm ban đầu và sau 18 tháng trên 502 bệnh nhân. Trong nhóm dùng atorvastatin (n=253), không có tiến triển của xơ vữa động mạch.

Phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích xơ vữa động mạch (tiêu chí nghiên cứu chính) là -0,4% (p = 0,98) trong nhóm dùng atorvastatin và +2,7% (p = 0,001) trong nhóm dùng pravastatin (n = 249). Khi so sánh với pravastatin, tác dụng của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p = 0,02). Tác dụng của việc hạ lipid tích cực đối với các điểm kết quả về tim mạch (ví dụ: nhu cầu cần tái thông mạch, nhồi máu cơ tim không tử vong, tử vong do động mạch vành) không được nghiên cứu trong nghiên cứu này.

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình là 2,04 mmol/L ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) so với mức ban đầu là 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) và ở nhóm dùng pravastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình là 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) so với mức ban đầu là 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), nồng độ TG trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009), và giảm apolipoprotein B trung bình 39,1% (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin làm tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, p = NS). CRP giảm trung bình 36,4% ở nhóm dùng atorvastatin so với giảm 5,2% ở nhóm dùng pravastatin (p < 0,0001).

Kết quả nghiên cứu thu được với liều lượng 80 mg. Do đó, chúng không thể được ngoại suy sang liều lượng thấp hơn.

Độ an toàn và khả năng dung nạp của hai nhóm điều trị là tương đương nhau.

Tác động của việc hạ lipid tích cực lên các chỉ số chính về tim mạch không được nghiên cứu trong nghiên cứu này. Do đó, ý nghĩa lâm sàng của những kết quả hình ảnh này liên quan đến phòng ngừa nguyên phát và thứ phát của các biến cố tim mạch vẫn chưa được biết.

Hội chứng mạch vành cấp tính

Trong nghiên cứu MIRACL, atorvastatin 80 mg đã được đánh giá ở 3086 bệnh nhân (atorvastatin n=1538; giả dược n=1548) bị hội chứng mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Điều trị được bắt đầu trong giai đoạn cấp tính sau khi nhập viện và kéo dài trong 16 tuần. Điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày làm tăng thời gian xảy ra các biến cố hoặc sự kiện chính, được định nghĩa là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngừng tim cần hồi sức, hoặc đau thắt ngực với bằng chứng thiếu máu cơ tim yêu cầu nhập viện, cho thấy nguy cơ giảm 16% (p=0,048). Điều này chủ yếu là do giảm 26% tái nhập viện vì cơn đau thắt ngực với bằng chứng thiếu máu cơ tim (p=0,018). Các chỉ tiêu phụ khác không đạt được ý nghĩa thống kê riêng lẻ (tổng thể: giả dược: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

https://trungtamthuoc.com/

Độ an toàn của atorvastatin trong nghiên cứu MIRACL phù hợp với những gì được mô tả.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh tim mạch vành gây tử vong và không gây tử vong đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược, AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Bệnh nhân bị tăng huyết áp trong độ tuổi từ 40-79 tuổi, không có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc điều trị đau thắt ngực, và có mức TC ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất 3 trong số yếu tố nguy cơ tim mạch được xác định trước: giới tính nam ≥ 55 tuổi, hút thuốc, đái tháo đường, tiền sử bệnh tim mạch vành có mối quan hệ bậc 1 với bệnh nhân, TC: HDL-C > 6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, biến cố mạch não trước đó, bất thường ECG đặc trưng, protein niệu/albumin niệu. Không phải tất cả bệnh nhân được đưa vào đều được ước tính có nguy cơ cao mắc biến cố tim mạch đầu tiên. Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp chống tăng huyết áp (hoặc chế độ dùng amlodipine hoặc atenolol) và atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=5168) hoặc giả dược (n=5137).

Hiệu quả giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giảm nguy cơ tuyệt đối[1] (%)	Giá trị p
CHD gây tử vong cộng với MI không gây tử vong	36%	100 so với 154	1,1%	0,0005
Tổng số các biến cố tim mạch và các thủ thuật tái thông mạch	20%	389 so với 483	1,9%	0,0008
Tổng số các biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	1,4%	0,0006

[1] Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ các sự kiện thô xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,3 năm.

CHD = bệnh tim mạch vành; MI = nhồi máu cơ tim.

Tổng số ca tử vong và tử vong do tim mạch giảm không đáng kể (185 so với 212 ca, p=0,17 và 74 so với 82 ca, p=0,51). Trong phân tích nhóm phụ theo giới tính (81% nam, 19% nữ), tác dụng có lợi của atorvastatin đã được thấy ở nam giới nhưng không thể xác định được ở nữ giới có thể do tỷ lệ biến cố thấp ở nhóm phụ nữ. Tỷ lệ tử vong chung và tử vong do tim mạch cao hơn về mặt số lượng ở bệnh nhân nữ (38 so với 30 và 17 so với 12), nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê. Có sự tương tác điều trị đáng kể bằng liệu pháp điều trị hạ huyết áp ban đầu. Kết quả (CHD tử vong cộng với MI không tử vong) đã giảm đáng kể nhờ atorvastatin ở những bệnh nhân được điều trị bằng amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), nhưng không giảm ở những bệnh nhân được điều trị bằng atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Tác dụng của atorvastatin đối với bệnh tim mạch gây tử vong và không gây tử vong cũng được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có đối chứng giả dược, gọi là nghiên cứu CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Nghiên cứu thực hiện ở những bệnh nhân bị đái tháo đường loại 2, từ 40-75 tuổi, không có tiền sử bệnh tim mạch và có LDL-C ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) và TG ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất 1 trong các yếu tố nguy cơ sau: tăng huyết áp, hút thuốc, bệnh võng mạc, microalbuminu niệu hoặc macroalbumin niệu.

Bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=1428) hoặc giả dược (n=1410) trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.

Hiệu quả giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

https://trungtamthuoc.com/

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giảm nguy cơ tuyệt đối[1] (%)	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 tính, đau thắt ngực không ổn định, CABG, PTCA, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	3,2%	0,0010
MI (AMI tử vong và không tử vong, MI thầm lặng)	42%	38 so với 64	1,9%	0,0070
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	48%	21 so với 39	1,3%	0,0163

[1] *Dựa trên sự khác biệt về tỷ lệ các sự kiện thô xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình là 3,9 năm.*

AMI = nhồi máu cơ tim cấp; CABG = bắc cầu động mạch vành; CHD = bệnh tim mạch vành; MI = nhồi máu cơ tim; PTCA = chụp động mạch vành qua da.

Không có bằng chứng về sự khác biệt trong hiệu quả điều trị theo giới tính, độ tuổi hoặc mức LDL-C ban đầu của bệnh nhân. Một xu hướng thuận lợi đã được quan sát về tỷ lệ tử vong (82 ca tử vong trong nhóm dùng giả dược so với 61 ca tử vong trong nhóm dùng atorvastatin, p = 0,0592).

Đột quỵ tái phát

Trong nghiên cứu SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), tác dụng của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược đối với đột quỵ đã được đánh giá ở 4731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng trước đó và không có tiền sử bệnh động mạch vành (CHD). Bệnh nhân gồm 60% nam giới, từ 21-92 tuổi (tuổi trung bình là 63 tuổi), và có LDL ban đầu trung bình là 133 mg/dL (3,4 mmol/L). LDL-C trung bình là 73 mg/dL (1,9 mmol/L) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL (3,3 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 tử vong hoặc không tử vong do kết cục chính là đột quỵ 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 hoặc 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 sau khi điều chỉnh các yếu tố ban đầu) so với giả dược. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 9,1% (216/2365) đối với atorvastatin so với 8,9% (211/2366) đối với giả dược.

Trong một phân tích hậu kiểm, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ do thiếu máu cục bộ (218/2365, 9,2% so với 274/2366, 11,6%, p = 0,01) và làm tăng tỷ lệ đột quỵ do xuất huyết (55/2365, 2,3% so với 33/2366, 1,4%, p = 0,02) so với giả dược.

• Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu có tiền sử đột quỵ xuất huyết (7/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) và nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ tương tự giữa các nhóm (3/45 đối với atorvastatin so với 2/48 đối với giả dược; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

• Nguy cơ đột quỵ xuất huyết tăng ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu có nhồi máu ổ khuyết trước đó (20/708 đối với atorvastatin so với 4/701 đối với giả dược; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), nhưng nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ cũng giảm ở những bệnh nhân này (79/708 đối với atorvastatin so với 102/701 đối với giả dược; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Có khả năng nguy cơ đột quỵ tăng ở những bệnh nhân có nhồi máu ổ khuyết trước đó dùng atorvastatin 80 mg/ngày.

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 15,6% (7/45) đối với atorvastatin so với 10,4% (5/48) trong nhóm bệnh nhân có đột quỵ xuất huyết trước đó. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 10,9%

https://trungtamthuoc.com/

(77/708) đối với atorvastatin so với 9,1% (64/701) đối với giả dược trong nhóm bệnh nhân có nhồi máu ổ khuyết trước đó.

Trẻ em

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở trẻ em từ 6 - 17 tuổi.

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

Liều ban đầu của atorvastatin là 5 mg mỗi ngày dạng viên nhai ở nhóm A và 10 mg mỗi ngày dạng viên nén ở nhóm B. Liều atorvastatin được phép tăng gấp đôi nếu đối tượng không đạt được mục tiêu LDL-C 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 vào Tuần 2 trong số tất cả các đối tượng. Đối với những đối tượng có liều tăng gấp đôi, các mức giảm bổ sung đã được quan sát thấy sớm nhất là 2 tuần, tại lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Tỷ lệ phần trăm giảm trung bình của các chỉ số lipid là tương tự nhau với cả hai nhóm, bất kể đối tượng có duy trì liều ban đầu hay tăng gấp đôi liều ban đầu. Vào Tuần 8, trung bình, tỷ lệ phần trăm thay đổi so với mức ban đầu của LDL-C và TC lần lượt là khoảng 40% và 30%, trong phạm vi các mức phơi nhiễm.

Trong một nghiên cứu mở khác, đơn nhóm, 271 trẻ em nam và nữ bị HeFH từ 6-15 tuổi đã được tuyển chọn và điều trị bằng atorvastatin trong tối đa ba năm. Việc đưa vào nghiên cứu yêu cầu phải xác nhận mắc HeFH và mức LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em ở giai đoạn phát triển Tanner 1 (thường từ 6-10 tuổi). Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) được bắt đầu ở mức 5 mg (viên nhai) ở trẻ em dưới 10 tuổi. Trẻ em từ 10 tuổi trở lên được bắt đầu ở mức 10 mg atorvastatin (một lần mỗi ngày). Tất cả trẻ em đều có thể tăng liều lên mức cao hơn để đạt được mục tiêu < 3,35 mmol/l LDL-C. Liều trung bình có trọng số cho trẻ em từ 6 đến 9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình có trọng số cho trẻ em từ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Giá trị LDL-C ban đầu trung bình (+/- SD) là 6,12 (1,26) mmol/L tương đương 233 (48) mg/dL. Xem bảng 3 bên dưới để biết kết quả cuối cùng.

Dữ liệu phù hợp với việc không có tác dụng của thuốc đối với bất kỳ thông số nào về tăng trưởng và phát triển (tức là chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá của nhà nghiên cứu về sự trưởng thành và phát triển tổng thể) ở các đối tượng nhi khoa và thanh thiếu niên mắc HeFH đang được điều trị bằng atorvastatin trong suốt 3 năm nghiên cứu. Không có ảnh hưởng nào được nhà nghiên cứu ghi nhận về thuốc đối với chiều cao, cân nặng, BMI theo độ tuổi hoặc theo giới tính qua các lần khám.

Bảng 3 Tác dụng hạ lipid của atorvastatin ở trẻ vị thành niên nam và nữ 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.)#
Baseline	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)***

https://trungtamthuoc.com/

TC= tổng lượng cholesterol; LDL-C = cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp-C; HDL-C = cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao-C; TG = triglyceride; Apo B = apolipoprotein B;

"Tháng 36/ET" bao gồm dữ liệu lần khám cuối cùng cho các đối tượng đã kết thúc tham gia trước thời điểm 36 tháng theo lịch trình cũng như dữ liệu 36 tháng đầy đủ cho các đối tượng hoàn thành thời gian tham gia 36 tháng;

"" = Tháng 30 N cho tham số này là 207; "**" = Giá trị ban đầu N cho tham số này là 270; "***" = Tháng 36/ET N cho tham số này là 243; "#" = g/L cho Apo B.*

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở trẻ em từ 10- 17 tuổi.

Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng giả dược, tiếp theo là giai đoạn nghiên cứu mở,187 bé trai và bé gái sau tuổi dậy thì từ 10-17 tuổi (tuổi trung bình 14,1 tuổi) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nặng được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng atorvastatin (n=140) hoặc giả dược (n=47) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều dùng atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và tăng lên 20 mg nếu mức LDL-C >3,36 mmol/l. Atorvastatin làm giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, triglyceride và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi kéo dài 26 tuần. Giá trị LDL-C đạt được trung bình là 3,38 mmol/l (phạm vi: 1,81-6,26 mmol/l) trong nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/l (phạm vi: 3,93-9,96 mmol/l) trong nhóm giả dược trong giai đoạn mù đôi kéo dài 26 tuần.

Một nghiên cứu bổ sung về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu trong độ tuổi từ 10-18 đã chứng minh rằng atorvastatin (N=25) làm giảm đáng kể LDL-C vào tuần 26 ($p<0,05$) so với colestipol (N=31).

Một nghiên cứu sử dụng theo hình thức từ thiện ở các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nặng (bao gồm cả tăng cholesterol máu đồng hợp tử) bao gồm 46 bệnh nhân nhi được điều trị bằng atorvastatin, với liều được điều chỉnh theo đáp ứng (một số đối tượng được dùng 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu kéo dài 3 năm và mức LDL-cholesterol đã giảm 36%.

Hiệu quả lâu dài của liệu pháp atorvastatin ở trẻ em nhằm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong ở tuổi trưởng thành vẫn chưa được xác định.

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã miễn trừ nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu về atorvastatin ở trẻ em từ 0 đến dưới 6 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và ở trẻ em từ 0 đến dưới 18 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, tăng cholesterol máu kết hợp (hỗn hợp), tăng cholesterol máu nguyên phát và trong việc phòng ngừa các biến cố tim mạch (xem phần *Liều dùng, cách dùng* để biết thông tin về việc sử dụng ở trẻ em).

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 bao phim có sinh khả dụng từ 95 – 99% so với dạng dung dịch uống. 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 bởi P450 3A4 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.

https://trungtamthuoc.com/

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 Atorvastatin là chất nền của các chất vận chuyển gan, bao gồm polypeptid vận chuyển anion hữu cơ OATP1B1 và OATP1B3. Các chất chuyển hóa của atorvastatin là chất nền của OATP1B1. Atorvastatin cũng được xác định là chất nền của các chất vận chuyển ngược P-glycoprotein (P-gp) và protein kháng ung thư vú (BCRP), những chất vận chuyển này có thể làm hạn chế sự hấp thu ở ruột và quá trình thải trừ qua mật của atorvastatin.

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. Cân nặng là yếu tố đồng biến duy nhất có ý nghĩa thống kê trong mô hình dược động học quần thể của atorvastatin. 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 gen 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).