Rx **Statinagi® 20**

GMP-WHO

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần cộng thức: Cho 1 viên nén bao phim

Thành phần hoạt chất:

Atorvastatin (dưới dạng atorvastatin calci) ..... 20 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Croscarmellose natri, Microcrystallin cellulose 112, Crospovidon, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Talc, Titan dioxid, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80.

Dạng bào chế: Viên nén dài bao phim, màu trắng, hai mặt trơn, kích thước 6,5 mm x 12,5 mm.

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 triglycerid 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 triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của *Fredrickson*) và ở các 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 bệnh 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 quá trình tái thông mạch.
- 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 chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này (xem phần Các 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 liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác.

Rối loạn lipid máu nghiêm trọng ở bệnh nhân nhi: Thử nghiệm được giới hạn trên số lượng nhỏ bệnh nhân nhi (từ 10 - 17 tuổi) có rối loạn lipid máu nghiêm trọng, như tăng cholesterol máu có 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 điều trị và Các đặc tính dược lực học). Điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc trên 4 tuần.

Sử dụng ở các bệnh nhân suy gan: Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân suy gan (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và phần Các đặc tính dược động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt). Chống chỉ định sử dụng atorvastatin 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 phần Các đặc tính dược động học: Các nhóm 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 atorvastatin đồng thời với telaprevir, hoặc kết hợp giữa tipranavir/ritonavir. Các tương tác thuốc được động học dẫn đến kết quả là làm tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn đã được nhận thấy với các chất ức chế men protease 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 men protease virus viêm gan C (boceprevir), clarithromycin và itraconazol. Cần cẩn trọng khi chỉ định 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 - Ảnh hưởng trên cơ xương và phần Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác). Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp nhất mà thuốc có tác dụng, sau đó nếu cần thiết, có thể điều chỉnh liều theo nhu cầu và đáp ứng của từng người bằng cách tăng liều từng đợt cách nhau không dưới 4 tuần và phải theo dõi các phản ứng có hại của thuốc, đặc biệt là các phản ứng có hại đối với hệ cơ.

Thuốc có chứa hoạt chất atorvastatin khi dùng phối hợp với amiodaron, 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.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

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

Bệnh gan tiến triển hay tăng dai dẳng không giải thích được của transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, hoặc ở những bệnh nhân: Có thai, trong thời gian cho con bú, hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở tuổi mang thai khi các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Ảnh hưởng trên gan:

Cũng như các thuốc hạ lipid khác cùng nhóm, sau khi điều trị bằng atorvastatin đã có báo cáo về trường hợp tăng ở mức độ vừa phải transaminase huyết thanh (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]). Chức năng gan đã được theo dõi trong các nghiên cứu lâm sàng sử dụng atorvastatin với các liều 10, 20, 40 và 80 mg trước khi cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng dai dẳng transaminase huyết tương (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]) ở 2 hay 3 lần đo) xuất hiện ở 0,7% các bệnh nhân sử dụng atorvastatin trong các nghiên cứu lâm sàng này. Tỷ lệ các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2%; 0,2%; 0,6% và 2,3% tương ứng với các liều 10, 20, 40 và 80 mg. Nhìn chung các trường hợp tăng men gan này không liên quan tới vàng da hay các dấu hiệu hoặc triệu chứng lâm sàng khác. Khi giảm liều atorvastatin hay ngắt quãng hay ngừng điều trị bằng atorvastatin thì transaminase trở lại như mức ban đầu trước khi điều trị. Phần lớn các bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng atorvastatin với liều giảm xuống mà không có các di chứng nào.

Cần làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin cũng như khi tình trạng lâm sàng có yêu cầu. Các bệnh nhân có transaminase tăng cần được theo dõi cho đến khi sự bất thường này được giải quyết. Nếu ALT hay AST tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường một cách dai dẳng, cần giảm liều hay ngưng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Atorvastatin nên được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử của bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai dẳng không giải thích được (xem phần Chống chỉ định).

Ảnh hưởng trên cơ xương: Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (xem phần Tác dụng không mong muốn). Nên làm creatin phosphokinase (CPK) trước khi điều trị trong những trường hợp: 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 bị bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân. Nếu kết quả CPK > 5 lần giới hạn trên mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng statin. Bệnh cơ, được xác định như là đau cơ hay yếu cơ có kèm theo tăng creatin phosphokinase (CPK) > 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), cần được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào có đau cơ lan tỏa, nhạy cảm đau hay yếu cơ và/hoặc tăng đáng kể CPK. Cần khuyến bệnh nhân báo cáo ngay nếu họ bị đau, nhạy cảm đau, yếu cơ không giải thích được, đặc biệt là có kèm theo mệt mỏi hay sốt. Nên ngừng điều trị với atorvastatin nếu xuất hiện CPK tăng đáng kể hoặc khi có chẩn đoán hay nghi ngờ có bệnh cơ. Ngưng cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibric, erythromycin, niacin, các thuốc kháng nấm nhóm azol, colchicin, telaprevir, boceprevir hoặc phối hợp giữa tipranavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên ức chế chuyển hóa tại cytochrom P450 3A4 và/hoặc quá trình vận chuyển thuốc, CYP 3A4 là isozym đầu tiên của gan được biết có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sỹ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibric, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin cần cân nhắc thận trọng các lợi ích và rủi ro có thể có và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của đợt điều trị và trong bất kỳ giai đoạn điều chỉnh liều tăng lên nào của cả hai thuốc. Do vậy, cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc đã cập ở trên. Ngưng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fusidic (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác). Trong các tình huống này, có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatin phosphokinase (CPK), nhưng không có đảm bảo chắc chắn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp ngăn ngừa được bệnh cơ trầm trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm statin, đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp tiêu hủy cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu. Tiền sử suy thận có thể là một yếu tố nguy cơ gây tăng tiêu hủy cơ vân. Cần kiểm soát chặt chẽ ảnh hưởng đối với cơ xương trên những bệnh nhân này. Cần ngưng tạm thời hoặc ngưng hẳn việc điều trị bằng atorvastatin ở bất kỳ bệnh nhân nào có các tình trạng cấp tính, nghiêm trọng gợi ý rằng có bệnh cơ hoặc có yếu tố rủi ro dễ đưa đến suy thận thứ phát sau tiêu hủy cơ vân (ví dụ: Nhiễm khuẩn cấp tính nặng, giảm huyết áp, phẫu thuật lớn, chấn thương, các rối loạn về chuyển hóa, nội tiết và điện giải nặng và các cơn động kinh không được kiểm soát).

Đột quỵ xuất huyết: Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước đó và bắt đầu dùng atorvastatin 80 mg cho thấy tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg cao hơn so với nhóm dùng giả dược (55 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 33 bệnh nhân dùng giả được). Bệnh nhân bị đột quỵ xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tái phát (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng giả được). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kì loại đột quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn. (xem phần Các đặc tính dược lực học - Đột quỵ tái phát).

Chức năng Nội tiết: Đã có báo cáo về tăng mức độ HbAlc và đường huyết khi đói với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA, kể cả atorvastatin. Tuy nhiên, nguy cơ tăng đường huyết được hạ thấp do giảm nguy cơ mạch máu với nhóm statin.

Cần cân nhắc khi dùng thuốc thuộc nhóm statin đối với bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các phản ứng có hại đối với hệ cơ như teo cơ, viêm cơ, đặc biệt với các bệnh nhân có yếu tố nguy cơ như bệnh nhân trên 65 tuổi, bệnh nhân bị bệnh thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các phản ứng có hại trong quá trình dùng thuốc.

Trước khi điều trị, xét nghiệm creatin kinase (CK) nên được tiến hành trong trường hợp khả năng xảy ra tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp này nên cân nhắc lợi ích/nguy cơ và theo dõi bệnh nhân trên lâm sàng bằng statin. Trong quá trình điều trị bằng statin, 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.

Thuốc này chứa lactose:

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ có thai:

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

Phụ nữ cho con bú:

Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa người hay không. Do có khả năng về các tác dụng bất lợi cho các đứa trẻ đang trong thời kỳ bú sữa mẹ, nên các phụ nữ mà đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có thông tin về ảnh hưởng của atorvastatin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Nguy cơ bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm statin sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibric, thuốc hạ lipid máu niacin hay các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azol) (xem phần bên dưới và phần Liều dùng và cách dùng. Dùng phối hợp với các thuốc khác và phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc: Ảnh hưởng trên cơ xương).

Các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4: Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4. Chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 có thể dẫn tới tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Mức độ tương tác và khả năng ảnh hưởng phụ thuộc vào sự thay đổi ảnh hưởng lên cytochrom P450 3A4.

Các thuốc ức chế vận chuyển: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển OATP1B1. Các thuốc ức chế OATP1B1 (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Chỉ định đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày sẽ làm tăng tác dụng của atorvastatin gấp 7,7 lần (xem phần Liều dùng và cách dùng - Dùng phối hợp với các thuốc khác).

Erythromycin/Clarithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin và erythromycin (500 mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500 mg, 2 lần mỗi ngày), các chất mà đã được biết là ức chế cytochrom P450 3A4, có liên quan tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc: Ảnh hưởng trên cơ xương).

Chất ức chế men protease: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi sử dụng đồng thời atorvastatin và các chất ức chế men protease, những chất được ghi nhận có tác dụng ức chế cytochrom P450 3A4 (xem phần Các Đặc tính Dược động học).

Diltiazem hydrocloride: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (40 mg) và diltiazem (240 mg).

Cimetidin: 1 nghiên cứu về tương tác của atorvastatin với cimetidin đã được tiến hành và không quan sát thấy có sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

Itraconazol: Diện tích dưới đường cong của atorvastatin tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (20 mg - 40 mg) và itraconazol (200 mg).

Nước bưởi: Trong nước bưởi có một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP 3A4 và do vậy có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, đặc biệt khi uống một lượng lớn nước bưởi (> 1,2 lít mỗi ngày).

Các chất gây cảm ứng cytochrom P450 3A: Dùng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng cytochrom P450 3A4 (ví dụ efavirenz, rifampin) có thể làm giảm nhẹ nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Do cơ chế tác động kép của rifampin (vừa gắn vào cytochrom P450 3A4 và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khuyến cáo chỉ định đồng thời atorvastatin với rifampin do khi uống atorvastatin chậm hơn sau khi uống rifampin sẽ dẫn tới giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương.

Các thuốc kháng acid: Dùng đồng thời atorvastatin với một hỗn dịch kháng acid đường uống chứa hydroxyd nhôm và magnesi làm giảm nồng độ huyết tương của atorvastatin xấp xỉ 35%, tuy nhiên không làm thay đổi mức độ giảm LDL-C.

Antipyrin: Do atorvastatin không làm ảnh hưởng đến các đặc tính dược động học của antipyrin, nên không dự đoán atorvastatin có tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng isozym cytochrom.

Colestipol: Nồng độ huyết tương của atorvastatin bị hạ thấp (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời colestipol với atorvastatin. Tuy nhiên tác động trên lipid khi dùng phối hợp atorvastatin với colestipol lại mạnh hơn so với khi hai thuốc này được dùng riêng rẽ.

Digoxin: Khi sử dụng đồng thời các liều lặp lại của digoxin và atorvastatin 10 mg, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái hằng định của digoxin không bị ảnh hưởng. Tuy nhiên, nồng độ của digoxin bị tăng lên (xấp xỉ 20%) sau khi dùng đồng thời digoxin với atorvastatin liều 80 mg mỗi ngày. Do độ cản giảm sát một cách hợp lí các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg mỗi ngày) và azithromycin (500 mg, 1 lần mỗi ngày) không làm ảnh hưởng đến nồng độ của azithromycin trong huyết tương.

Các thuốc tránh thai đường uống: Dùng đồng thời với 1 thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong (AUC) của norethindron và ethinyl estradiol lên xấp xỉ 30% và 20%. Cần xem xét đến sự tăng này khi lựa chọn một thuốc tránh thai đường uống cho những phụ nữ mà đang được điều trị bằng atorvastatin.

Warfarin: Một nghiên cứu về tương tác của atorvastatin và warfarin đã được tiến hành và không quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

Colchicin: Mặc dù chưa thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và colchicin, các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin được sử dụng chung với colchicin, vì vậy cần cẩn thận khi chỉ định atorvastatin chung với colchicin.

Amlodipin: Trong nghiên cứu tương tác giữa các thuốc trên những đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg và amlodipin 10 mg làm tăng nồng độ atorvastatin 18%, điều này không có ý nghĩa về lâm sàng.

Acid Fusidic: Mặc dù các nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành nhưng đã có những báo cáo đối với các vấn đề về cơ nghiêm trọng như ly giải cơ vân khi dùng kết hợp atorvastatin và acid fusidic sau khi thuốc lưu hành trên thị trường. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và tạm ngừng điều trị bằng atorvastatin có thể thích hợp.

Các điều trị đồng thời khác:

Ở các nghiên cứu lâm sàng, atorvastatin đã được dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp và điều trị thay thế estrogen mà không có bằng chứng nào về các tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên các nghiên cứu về tương tác với các thuốc cụ thể còn chưa được tiến hành.

Việc dùng cùng với các thuốc ức chế enzym CYP3A4 có thể làm tăng nồng độ của atorvastatin trong huyết tương dẫn đến tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ. Khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày vì làm tăng nguy cơ gây ra chứng tiêu cơ vân. Đối với những bệnh nhân phải dùng liều trên 20 mg/ngày mới có hiệu quả điều trị, bác sỹ có thể lựa chọn thuốc statin khác (như Pravastatin).

Việc sử dụng đồng thời các thuốc hạ lipid máu nhóm statin với các thuốc điều trị HIV và viêm gan siêu vi C (HCV) có thể làm tăng nguy cơ gây tổn thương cơ, nghiêm trọng nhất là tiêu cơ vân, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Tương kỵ của 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:

Atorvastatin nhìn chung được dung nạp tốt, các tác dụng phụ thường là nhẹ và thoáng qua. Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả dược trên 16,066 bệnh nhân (8755 người dùng atorvastatin so với 7311 người dùng giả dược) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả dược.

Tác dụng bất lợi hay gặp nhất (≥ 1%) có liên quan đến điều trị với atorvastatin ở các bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả dược bao gồm:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh: Viêm mũi - họng.

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa: Tăng đường huyết.

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất: Đau họng - thanh quản, chảy máu cam.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn, đầy hơi.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Đau khớp, đau chi, đau xương và cơ, co cứng cơ, đau cơ, sưng khớp.

Xét nghiệm: Chức năng gan bất thường, tăng creatin phosphokinase huyết.

Các tác dụng không mong muốn thêm dưới đây được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát giả được của atorvastatin bao gồm:

Rối loạn tâm thần: Ác mộng.

Rối loạn mắt: Nhìn mờ.

Rối loạn tai và tai trong: Ù tai.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Khó chịu vùng bụng, ợ hơi.

Rối loạn hệ gan mật: Viêm gan, tắc mật.

Rối loạn da và mô dưới da: Mẩy đay.

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Mỏi cơ, đau cổ.

Rối loạn toàn thân: Khó ở, sốt.

Xét nghiệm: Bạch cầu trong nước tiểu dương tính.

Không phải tất cả các tác dụng phụ được liệt kê ở trên đều có mối quan hệ nhân quả với điều trị bằng atorvastatin.

Ở trẻ em

Những bệnh nhân được điều trị bằng atorvastatin nhìn chung có các tác dụng ngoại ý tương tự nhóm điều trị bằng giả dược, khi không xét đến nguyên nhân thì tác dụng ngoại ý thường gặp nhất được ghi nhận ở cả 2 nhóm là nhiễm trùng.

Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được báo cáo: **Rối loạn máu và hệ bạch huyết:** Giảm tiểu cầu; **rối loạn hệ miễn dịch:** Phản ứng dị ứng (gồm cả choáng phản vệ); **Tổn thương, nhiễm độc và biến chứng:** Đứt gân; **Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:** Tăng cân; **Rối loạn hệ thần kinh:** Giảm cảm giác, suy giảm nhận thức (chứng quên, lú lẫn) chóng mặt, loạn vị giác; **Rối loạn dạ dày -ruột:** Viêm tụy; **Rối loạn da và mô dưới da:** Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da do nhiễm độc, ban đỏ đa dạng, ban đỏ bọng nước; **Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:** Ly giải cơ vân, bệnh cơ hoại tử do miễn dịch, đau lưng; **Rối loạn toàn thân và khả năng kiểm soát:** Đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi.

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều của atorvastatin. Nếu quá liều xuất hiện các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần.

Xử trí:

Do có độ gắn kết cao với protein huyết tương, nên không dự đoán là thẩm phân lọc máu có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

A1202053101

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Là thuốc thuộc nhóm ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA05.

Atorvastatin calci là thuốc hạ lipid máu tổng hợp, nó là 1 chất ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA). Men này xúc tác cho sự biến đổi của HMG-CoA thành mevalonate, một bước sớm và quyết định về mức độ tổng quát trình tổng hợp cholesterol.

Cơ chế tác dụng: Atorvastatin là một chất ức chế tranh chấp và chọn lọc men khử HMG- CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol mà chuyển đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A thành mevalonat, một tiền chất của các sterol, bao gồm cả cholesterol. Ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình (FH) (đồng hợp tử và dị hợp tử), các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp), và apo B (apolipoprotein B). Atorvastatin cũng làm giảm VLDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp) và TG (triglycerid) và làm tăng nhẹ HDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao).

Atorvastatin hạ thấp cholesterol và lipoprotein bằng cách ức chế men khử HMG-CoA và quá trình tổng hợp cholesterol ở gan và bằng cách làm tăng số lượng các thụ thể LDL tại gan trên tế bào bề mặt để làm tăng quá trình thu hồi và chuyển hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm quá trình sản xuất LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin làm tăng mạnh và duy trì hoạt tính các thụ thể LDL kèm theo các thay đổi có lợi về chất lượng của các tiểu phân LDL lưu thông. Atorvastatin có hiệu quả trong việc giảm LDL ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, một nhóm đối tượng mà thường không đáp ứng với các thuốc điều trị hạ lipid.

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Vị trí tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL-C. Hiệu quả giảm LDL-C ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng thuốc cho từng bệnh nhân, (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Trong một nghiên cứu mang tính chất tử thiện trên các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, phần lớn các bệnh nhân đáp ứng với liều 80 mg atorvastatin với mức độ giảm LDL-C lớn hơn 15% (18% - 45%).

Trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng theo liều, atorvastatin (10 - 80 mg) làm giảm cholesterol toàn phần (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apoB (34% - 50%) và TG (14% - 33%). Các kết quả này duy trì ổn định ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình và tăng lipid máu hỗn hợp, gồm cả các bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Ở các bệnh nhân bị tăng triglycend máu đơn độc, atorvastatin làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, VLDL-C, apoB, TG và cholesterol không phải HDL-C và làm tăng HDL-C. Ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu, atorvastatin làm giảm IDL-C (cholesterol lipoprotein tỷ trọng trung bình).

Ở các bệnh nhân có tăng lipoprotein máu nhóm IIa và IIb theo phân loại của Fredrickson, được thu thập từ 24 nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ tăng HDL-C trung bình tính theo phần trăm so với mức ban đầu đối với atorvastatin (10 mg - 80 mg) là 5,1 - 8,7% theo cách thực không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỷ số cholesterol toàn phần/HDL-C và LDL-C/HDL-C lần lượt nằm trong các khoảng từ -29% đến -44% và từ -37% đến -55% một cách tương ứng.

Ảnh hưởng của atorvastatin trên các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong tổng cộng đã được nghiên cứu trong nghiên cứu giảm thiểu máu cục bộ cơ tim bằng cách hạ thích cực cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả dược trên 3086 bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp. Đau thắt ngực không ổn định hay nhồi máu cơ tim không có sóng Q. Các bệnh nhân được điều trị bằng chế độ chăm sóc chuẩn, bao gồm cả chế độ ăn, và hoặc atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mục LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và triglycend cuối cùng lần lượt tương ứng là 72, 147, 48, 139 mg/dl ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135, 217, 46 và 187 mg/dl ở nhóm dùng giả dược. Atorvastatin làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong khoảng 16%. Làm giảm đáng kể nguy cơ phải tái nhập viện vì đau thắt ngực kèm theo bằng chứng rõ ràng của thiếu máu cục bộ cơ tim khoảng 26%. Atorvastatin làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở tất cả các mức LDL-C ban đầu. Ngoài ra, atorvastatin cũng làm giảm nguy cơ thiếu máu cục bộ và tỷ lệ tử vong đến một mức độ như nhau ở các bệnh nhân có nhồi máu cơ tim không có sóng Q và các bệnh nhân có cơn đau thắt ngực không ổn định, cũng như ở cả nam và nữ và ở các bệnh nhân ≤ 65 tuổi cũng như ở các bệnh nhân > 65 tuổi.

Phòng ngừa biến chứng tim mạch:

Ảnh hưởng của atorvastatin lên bệnh mạch vành tử vong và không tử vong được đánh giá trên 10305 bệnh nhân cao huyết áp trong độ tuổi từ 40 - 80 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và có nồng độ cholesterol toàn phần (TC) < 6,5 mmol/l (251 mg/dl) trong nghiên cứu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra các bệnh nhân có ít nhất 3 trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch dưới đây: Nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành có mối quan hệ bậc 1 với bệnh mạch, cholesterol toàn phần: Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) > 6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não từ trước, điện tâm đồ đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu. Trong nghiên cứu có kiểm chứng với giả dược, mù đôi nây, bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích < 140/90 mm Hg, bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích < 130/80 mmHg) và được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=5168) hoặc giả dược (n=5137). Nghiên cứu ASCOT-LLA đã dừng lại sớm hơn sau 3,3 năm thay vì 5 năm do tác động của việc điều trị atorvastatin so với giả dược vượt quá ngưỡng có ý nghĩa trong đánh giá thời gian chuyển tiếp. Ngoài ra, huyết áp được kiểm soát tốt và tương tự trên những bệnh nhân được chỉ định atorvastatin và giả dược. Những thay đổi nây tồn tại trong suốt thời gian điều trị.

Atorvastatin làm giảm mức độ của những hiện tượng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong cộng thêm nhồi máu cơ tim không tử vong)	36%	100 so với 154	0,0005
Các biến cố tim mạch bất kỳ và quá trình tái thông mạch	20%	389 so với 483	0,0008
Các biến cố mạch vành	29%	178 so với 247	0,0006
Đột quỵ tử vong và không tử vong*	26%	89 so với 119	0,0332

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

Tử vong chung và tử vong liên quan tới tim mạch giảm không đáng kể mặc dù quan sát thấy xu hướng khả quan.

Trong nghiên cứu vai trò của atorvastatin trên đái tháo đường (Collaborative/Atorvastatin Diabetes Study-CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch tử vong và không có tiền sử tử vong được đánh giá trên 2838 bệnh nhân tuổi từ 40 - 75 bị đái tháo đường typ 2, không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) và TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Thêm vào đó, tất cả những bệnh nhân đã có ít nhất 1 trong những yếu tố nguy cơ sau: Cao huyết áp, đang hút thuốc, bệnh võng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có kiểm chứng bằng giả dược, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=1428) hoặc giả dược (n=1410) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Do hiệu quả điều trị của atorvastatin lên biến chỉ chính quá rõ ràng nên nghiên cứu CARDS kết thúc 2 năm sớm hơn so với dự kiến.

Tác dụng giảm nguy cơ tương đối và tuyệt đối của atorvastatin được trình bày như dưới đây:

Các biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim im lặng, tử vong do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quỵ)	37%	83 so với 127	0.0010
Nhồi máu cơ tim (Nhồi máu cơ tim tử vong và không tử vong, nhồi máu cơ tim im lặng)	42%	38 so với 64	0.0070
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	48%	21 so với 39	0,0163

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

Giảm nguy cơ tương đối tử vong 27% (82 trường hợp tử vong ở nhóm giả dược so với 61 trường hợp tử vong ở nhánh điều trị) được quan sát với giới hạn có ý nghĩa thống kê (p=0.0592). Tỷ lệ tổng quát của những tác dụng có hại hoặc những tác dụng có hại nghiêm trọng tương tự giữa các nhóm điều trị.

Vữa xơ động mạch:

Trong nghiên cứu loại bỏ vữa xơ động mạch bằng cách hạ tích cực cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với vữa xơ động mạch vành được đánh giá bằng sóng siêu âm nội mạch (IVUS) trong khi chụp X-quang mạch máu trên những bệnh nhân có bệnh mạch vành. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, có kiểm soát, 502 bệnh nhân có sóng siêu âm nội mạch ở mức cơ bản tại thời điểm 18 tháng. Trong nhóm dùng atorvastatin (n=253), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích vữa động mạch (tiêu chí nghiên cứu đầu tiên) là -0,4% (p=0,98) ở nhóm dùng atorvastatin và +2,7% (p=0,001) ở nhóm dùng pravastatin (n=249). Khi so sánh với pravastatin, hiệu quả tác động của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p=0,02).

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) từ mức cơ bản 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), ở nhóm dùng pravastatin LDL-C giảm xuống mức trung bình 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) từ mức cơ bản 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), giảm 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 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).*

Độ an toàn và dung nạp của hai nhóm điều trị có thể so sánh được.

Đột quỵ tái phát:

Trong nghiên cứu phòng đột quỵ bằng cách hạ tích cực cholesterol (SPARCL), đánh giá hiệu quả của atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả dược trên 4731 bệnh nhân bị đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân nây 60% là nam giới, từ 21 - 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Nồng độ trung bình của LDL-C 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 của tiêu chí chính: Đột quỵ tử vong và không tử vong 15% (Tỷ lệ rủi ro (HR) 0,85; Khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,72 - 1,00; p=0,05 hoặc tỷ lệ rủi ro (HR) 0,84; Khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,71 - 0,99; p=0,03 sau khi điều chỉnh cho các yếu tố cơ bản) so với giả dược. Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể nguy cơ các biến cố mạch vành chính (Tỷ lệ rủi ro (HR) 0,67; Khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,51 - 0,89; p=0,006), bắt kì hiện tượng bệnh mạch vành nào (Tỷ lệ rủi ro (HR) 0,60; Khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,48 - 0,74; p < 0,001), và quá trình tái thông mạch (Tỷ lệ rủi ro (HR) 0,57; Khoảng tin cậy (CI) 95%, 0,44 - 0,74; p < 0,001).

Trong một phân tích post-hoc, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ thiếu máu cục bộ (218/2365, 9.2% so với 274/2366; 11,6%; p=0,01) và tăng tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2365; 2,3% so với 33/2366; 1,4%; p = 0,02) so với giả dược. Tỷ lệ đột quỵ xung huyết từ vong giống nhau giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả dược). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quỵ xuất huyết và đã có đột quỵ xuất huyết tái phát (7 người dùng atorvastatin so với 2 người dùng giả dược).

Những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg bị bất kỳ loại đột quỵ nào ít hơn (265 người dùng atorvastatin so với 311 người dùng giả dược) và bị các biến cố mạch vành ít hơn (123 người dùng atorvastatin so với 204 người dùng giả dược). Tỷ lệ tử vong nói chung là tương tự nhau giữa các nhóm điều trị (216 người dùng atorvastatin so với 211 người dùng giả dược). Tỷ lệ toàn bộ các tác dụng phụ giống nhau giữa các nhóm điều trị.

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch:

Trong nghiên cứu điều trị các mục tiêu mới (Treating to New Targets Study - TNT), hiệu quả của liều atorvastatin 80 mg/ngày so với atorvastatin 10 mg/ngày trên các biến cố tim mạch được đánh giá trên 10001 đối tượng (94% da trắng, 81% nam giới, 38% bệnh nhân ≥ 65 tuổi) có biểu hiện lâm sàng bệnh mạch vành và trước đây đã đặt được mức LDL-C < 130 mg/dl sau khi dùng atorvastatin 10 mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân nây được chỉ định ngẫu nhiên liều atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liều atorvastatin 80 mg/ngày và theo thời gian điều trị trung bình 4,9 năm. Nồng độ trung bình LDL-C, TC, TG, cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73, 145, 128, 96 và 47 mg/dl trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99, 177, 152, 129 và 48 mg/dl trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 10 mg.

Điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày làm giảm đáng kể tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/ngày) cùng với giảm nguy cơ tương đối 22%.

Atorvastatin 80 mg làm giảm đáng kể các nguy cơ sau:

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR* (95%CI)
Tiêu chí chính*	n	(%)	n	(%)	
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69;0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không tử vong	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66;0,93)
Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	155	(3,1)	117	(2,3)	0,75 (0,59;0,96)
Tiêu chí phụ**					
Suy nim sung huyết đầu tiên phải nhập viện[1]	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59;0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác[2]	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65;0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79;0,99)

*Atorvastatin 80 mg, atorvastatin 10 mg.

[1] Tiêu chí phụ khác.

* Tiêu chí chính (MCVE) = tử vong do bệnh mạch vành, nhồi máu cơ tim không tử vong, ngưng tim hồi sức thành công, và đột quỵ tử vong và không tử vong.

** Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ.

Khoảng tin cậy của các tiêu chí phụ không được điều chỉnh khi so sánh nhiều.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa về các nguyên nhân gây tử vong giữa các nhóm điều trị: 282 (5,6%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 10 mg/ngày so với 284 (5,7%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày. Tỷ lệ các đối tượng tử vong do tim mạch bao gồm tử vong do bệnh mạch vành và đột quỵ tử vong (thơn về số lượng ở các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Tỷ lệ các đối tượng tử vong không do tim mạch nhiều hơn về số lượng ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg.

Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tích cực lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 - 40 mg/ngày trên 8888 bệnh nhân tới 80 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá nếu có thể giảm được nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81%), da trắng (99%), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL-C trung bình là 121,5 mg/dl ngẫu nhiên; 76% đã trị liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tên cưu, phân nhóm ngẫu nhiên, mở và đánh giá biến cố mù (PROBE), bệnh nhân được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,8 năm. Nồng độ trung bình của LDL-C, TC, TG, cholesterol HDL và không HDL ở tuần thứ 12 lần lượt là 78, 145, 115, 45 và 100 mg/dl trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105, 179, 142, 47 và 132 mg/dl trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 - 40 mg.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị ở tiêu chí chính, tỷ lệ biến cố mạch vành chính đầu tiên (bệnh mạch vành tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và ngừng tim hồi sức thành công) là 411 (9,3%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày so với 463 (10,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg/ngày, tỷ lệ rủi ro (HR) 0,89%, khoảng tin cậy (CI) 95% (0,78;1,01), p=0,07.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị đối với nguyên nhân gây tử vong: 366 (8,2%) ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg/ngày so với 374 (8,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg/ngày. Tỷ lệ các đối tượng tưng tử vong do tim mạch hay không liên quan tới tim mạch tương tự nhau ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg và nhóm dùng simvastatin 20 - 40 mg.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở trẻ em:

Trong một nghiên cứu mù đôi, có kiểm chứng với giả dược được tiếp tục sau đó là một giai đoạn nghiên cứu mở, 187 trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt tuổi từ 10 – 17 (trung bình là 14,1 tuổi) có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử hoặc tăng cholesterol máu nặng được cho điều trị ngẫu nhiên hoặc atorvastatin (n=140) hoặc giả dược (n=47) trong 26 tuần, sau đó bệnh nhân được điều trị tiếp bằng atorvastatin trong 26 tuần. Tiêu chuẩn chọn bệnh gồm: 1) LDL-C trước điều trị ≥ 190 mg/dl hoặc 2) LDL-C trước điều trị ≥ 160 mg/dl và tiền cận gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền cận bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6 mg/dl (trong khoảng 138,5 - 385,0 mg/dl) ở nhóm atorvastatin và 230,0 mg/dl (trong khoảng 160,0 - 324,5 mg/dl) ở nhóm giả dược. Liều atorvastatin là 10 mg mỗi ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 20 mg/ngày nếu bệnh nhân mức LDL-C còn trên 130 mg/dl. Trong giai đoạn nghiên cứu mù đôi, số bệnh nhân cần phải tăng liều lên 20 mg/ngày sau 4 tuần là 80 người (57,1%).

Atorvastatin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycend và apolipoprotein B sau 26 tuần điều trị ở giai đoạn mù đôi (xem bảng 5).

Bảng 5

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

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

Mức LDL-C đạt được trung bình là 130,7 mg/dl (trong khoảng 70,0 - 242,0 mg/dl) ở nhóm điều trị bằng atorvastatin so với mức 228,5 mg/dl (trong khoảng 152,0 - 385,0 mg/dl) ở nhóm giả dược sau 26 tuần trong giai đoạn nghiên cưu mù đôi.

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

Đặc tính dược động học:

Các đặc tính dược động học và chuyển hóa:

Hấp thu: Atorvastatin được hấp thụ nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều dùng của atorvastatin. Các viên nén của atorvastatin cho sinh khả dụng bằng 95% đến 99% của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin xấp xỉ là 14% và sinh khả dụng hệ thống cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng hệ thống thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thu của thuốc lần lượt xấp xỉ là 25% và 9% khi được đánh giá theo nồng độ đỉnh trong huyết tương C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC), nhưng hiệu quả giảm LDL-C là tương tự nhau bất kể là atorvastatin được dùng cùng hay không dùng cùng với thức ăn. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương thấp hơn (xấp xỉ 30% đối với C_{max} và AUC) khi dùng thuốc vào buổi tối so với khi dùng vào buổi sáng. Tuy nhiên, hiệu quả giảm LDL-C là như nhau bất kể là dùng thuốc vào thời gian nào trong ngày (xem phần Liều dùng và cách dùng).

Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 lít. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương của atorvastatin ≥ 98%. Tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong hồng cầu/nồng độ thuốc trong huyết tương là xấp xỉ 0,25, điều nây cho thấy sự thâm nhập kém của thuốc vào trong hồng cầu.

Chuyển hóa: Atorvastatin được chuyển hoá chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên *in vitro*, tác dụng ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng nây của atorvastatin. Xấp xỉ 70% của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cưu trên *in vitro* gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi cytochrom P450 3A4 phù hợp với nồng độ atorvastatin tăng cao trong huyết tương ở người sau khi dùng đồng thời với erythromycin, một chất ức chế đã biết đối với isozym nây. Các nghiên cưu trên *in vitro* cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với cytochrom P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadin không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadin, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrom P450 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các chất nền cytochrom P450 3A4. (Xem phần Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác). Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hóa.

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

Các nhóm đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Nồng độ của atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) khoẻ mạnh là cao hơn (xấp xỉ 40% đối với C_{max} và 30% đối với AUC) so với người trẻ tuổi. Nghiên cứu ACCESS nhằm đặc biệt đánh giá các bệnh nhân cao tuổi về việc đạt được mục tiêu của điều trị theo NCEP. Nghiên cứu nây bao gồm 1087 bệnh nhân < 65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỷ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

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

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

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

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

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

Qui cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén dài bao phim.
Hộp 6 vỉ x 10 viên nén dài bao phim.
Hộp 10 vỉ x 10 viên nén dài bao phim.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

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

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

AGIMEXPHARM

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm
27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang
Sản xuất tại: **Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm**
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang
ĐT: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

A1202053101