

LIPITOR®



Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Thuốc bán theo đơn.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN THUỐC: LIPITOR

2. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC

Hoạt chất: atorvastatin

Các viên nén dùng đường uống chứa atorvastatin-Hemi calcium 1,5 H₂O tương đương với 10mg, 20mg, 40mg hay 80mg atorvastatin.

Các tá dược:

Calci carbonate, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrate, natri croscarmellose, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearate, Opadry White 1-7040, nhũ tương simethicone, sáp candelilla.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim: 10mg, 20mg, 40mg, 80mg.

4. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg, 80mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

5. CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ

Atorvastatin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần, LDL- cholesterol, apolipoprotein B và triglyceride và để làm tăng HDL- cholesterol ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của *Fredrickson*), tăng triglyceride máu (nhóm IV, theo phân loại của *Fredrickson*) và ở 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 :

- Mức LDL-C vẫn $\geq 190\text{mg/dL}$ hoặc
- Mức LDL-C vẫn $\geq 160\text{mg/dL}$ và
 - Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc
 - Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác

6. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH 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 10mg 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 14 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 80mg/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 5 **Chỉ định điều trị** và phần 14 **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 Lipitor ở các bệnh nhân suy gan (xem **phần 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng** và **phần 15 Các đặc tính dược động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt**). Chống chỉ định sử dụng Lipitor trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem **phần 7 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 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**)

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 15 **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 cyclosporine, 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 itraconazole. Cần cân 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 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng - Ảnh hưởng trên Cơ xương** và **phần 9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**).

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 04 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 Amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày.

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

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH



Chống chỉ định Atorvastatin ở các bệnh nhân có:

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.

8. CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

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 80mg 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%; 0,7%; 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 ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase (xem phần 12 Các 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 7 Chống chỉ định).

Ảnh hưởng trên Cơ xương: Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (xem phần 12 Các tác dụng không mong muốn). Nên làm creatine 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 creatine 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 khuyên bệnh nhân báo cáo ngay nếu họ bị đau,



nhảy 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. Nguy cơ của bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này (Statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibrin, erythromycin, niacin, các thuốc kháng nấm nhóm azole, colchicine, telaprevir, boceprevir hoặc phối hợp giữa tipranavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên ức chế chuyển hóa tại cytochrome P450 3A4 và/hoặc quá trình vận chuyển thuốc. CYP 3A4 là isozyme đầu tiên của gan được biết có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sĩ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibrin, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azole, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu Niacin liều cao (>1g/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, nhảy 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 đề cập ở trên. Ngừng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fusidic (xem **phần 9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**). Trong các tình huống này, có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatine 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 creatine phosphokinase (xem **phần 12 Các tác dụng không mong muốn**).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm này (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 ngừng tạm thời hoặc ngừng 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 quy xuất huyết: Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quy 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 quy 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 dược). Bệnh nhân bị đột quy xuất huyết trong danh sách dường như có nguy cơ tăng đột quy xuất huyết tái phát (7 bệnh nhân dùng atorvastatin so với 2 bệnh nhân dùng giả dược). Tuy nhiên, những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg, bất kỳ loại đột quy nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn. (xem **phần 14 Các đặc tính dược lực học – Đột quy tái phát**).

Chức năng Nội tiết: Đã có báo cáo về tăng mức độ HbA1c và đường huyết khi đối 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.

9. TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG KHÁC CỦA TƯƠNG TÁC

Nguy cơ bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm này (statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibrin, thuốc hạ lipid máu Niacin hay các thuốc ức chế cytochrom P450 3A4 (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azole) (xem phần bên dưới và phần 6 **Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác** và **phần 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: 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 cyclosporine) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Chỉ định đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporine 5,2 mg/kg/ngày sẽ làm tăng tác dụng của atorvastatin gấp 7,7 lần (xem **phần 6 Liều dùng và cách dùng – Dùng phối hợp với các thuốc khác**)

Erythromycin/Clarithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin và erythromycin (500mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500mg, 2 lần mỗi ngày), các chất mà đã được biết là ức chế cytochrome P450 3A4, có liên quan tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương (xem phần 8 **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: 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 cytochrome P450 3A4 (xem **phần 15 Các Đặc tính Dược động học**).

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

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

Itraconazole: Diện tích dưới đường cong của atorvastatin tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (20mg-40mg) và itraconazole (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 bù (>1,2 lít mỗi ngày).

Các chất gây cảm ứng cytochrome 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 dùng 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 hydroxit nhôm và magiê làm giảm nồng độ huyết tương của atorvastatin xấp xỉ 35%, tuy nhiên không làm thay đổi mức độ giảm LDL-C.

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

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 10mg, 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 80mg mỗi ngày. Do đó cần giám sát một cách hợp lý các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10mg mỗi ngày) và azithromycin (500mg, 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 norethindrone và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong (AUC) của norethindrone 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: 1 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.

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

Amlodipine: Trong nghiên cứu tương tác giữa các thuốc trên những đối tượng khỏe mạnh, dùng đồng thời atorvastatin 80 mg và amlodipine 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 enzyme 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 Amiodarone, 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 sĩ 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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

10. CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

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.

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.

11. ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

Chưa được biết.

12. CÁC 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 được trên 16,066 bệnh nhân (8755 người dùng Lipitor so với 7311 người dùng giả được) điều trị trong khoảng thời gian trung bình 53 tuần, 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin đã ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn so với 4,0% bệnh nhân dùng giả được.

Tác dụng bất lợi hay gặp nhất ($\geq 1\%$) có liên quan đến điều trị với atorvastatin ở các bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả được 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 creatine phosphokinase huyết

Các tác dụng không mong muốn thêm dưới đây được báo cáo trong nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát giả dược 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: mẩn ngứa

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 có bóng 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.

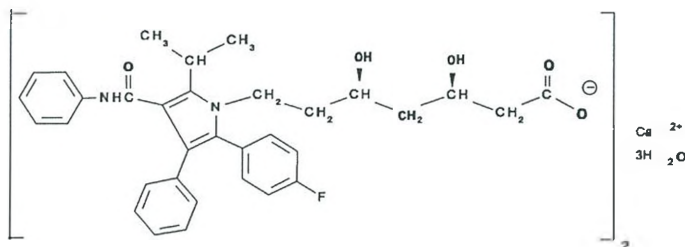


Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều của atorvastatin. Nếu quá liều xuất hiện, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Do có độ gắn kết cao với protein huyết tương, nên không dự đoán là thẩm phân lọc máu có thể làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.

14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Atorvastatin calcium là thuốc hạ lipid máu tổng hợp, nó là 1 chất ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme 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 trong quá trình tổng hợp cholesterol.

Công thức thực nghiệm của atorvastatin calcium là $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ và trọng lượng phân tử là 1209,42. Công thức cấu tạo:



Atorvastatin calcium là bột tinh thể có màu từ trắng đến trắng ngà, thực tế không tan trong các dung dịch nước có độ pH ≤ 4 . Tan rất ít trong nước cất, dung dịch đệm phosphate có độ pH 7,4 và acetonitrile, tan nhẹ trong cồn ethanol và tan dễ dàng trong cồn methanol.

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-coenzyme A thành mevalonate, 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 (triglyceride) 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 liên quan với liều thuốc sử dụng chặt chẽ hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng thuốc cho từng bệnh nhân. (xem phần **6 Liều dùng và cách dùng**).

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

Trong một nghiên cứu đánh giá đáp ứng theo liều, atorvastatin (10-80mg) 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 triglyceride 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 (10mg-80mg) là 5,1-8,7% theo cách thức không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỷ số 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 thiếu máu cục bộ cơ tim bằng cách hạ tích cực cholesterol (MIRACL). Đây là một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với giả được 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 80mg mỗi ngày hoặc giả được trong khoảng thời gian trung bình là 16 tuần. Mức LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và triglyceride 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 được. 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 nhân, Cholesterol toàn phần: lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) >6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não từ trước, điện tâm đồ đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu. Trong nghiên cứu có kiểm chứng với giả dược, mù đôi này, bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc hạ huyết áp (bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích <140/90 mm Hg, bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường có huyết áp đích <130/80 mm Hg) 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 này tồn tại trong suốt thời gian điều trị.

Atorvastatin làm giảm mức độ của những hiện tượng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong 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 quy tử vong và không tử vong*	26 %	89 so với 119	0,0332

*Mặc dù tỉ lệ giảm đột quy 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 tử vong được đánh giá trên 2838 bệnh nhân tuổi từ 40-75 bị đái tháo đường type 2 không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL $\leq$ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) và TG $\leq$ 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 vồng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm có kiểm chứng bằng giả dược, trong đó bệnh nhân được chỉ định atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=1428) hoặc giả dược (n=1410) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Do hiệu quả điều trị của atorvastatin lên tiêu



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:

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 quy]	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 quy (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.

Vừa xơ động mạch

Trong nghiên cứu loại bỏ vừa xơ động mạch bằng cách hạ tích cực cholesterol (REVERSAL), tác động của atorvastatin 80 mg và pravastatin 40 mg đối với vừa 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 $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$), ở nhóm dùng pravastatin LDL-C giảm xuống mức trung bình $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 26$) ($p<0,0001$). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể 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 quy tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quy 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 quy hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21-92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL ($3,4 \text{ mmol/L}$). Nồng độ trung bình của LDL-C là 73 mg/dL ($1,9 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL ($3,3 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm nguy cơ của tiêu chí chính : đột quy 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; $p=0,006$), bất 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 quy thiếu máu cục bộ ($218/2365$; 9,2% so với $274/2366$; 11,6%; $p=0,01$) và tăng tỷ lệ đột quy xuất huyết ($55/2365$; 2,3% so với $33/2366$; 1,4%; $p=0,02$) so với giả dược. Tỷ lệ đột quy xung huyết tử vong giống nhau giữa các nhóm (17 người dùng atorvastatin so với 18 người dùng giả dược). Quan sát thấy nguy cơ các biến cố tim mạch giảm ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng atorvastatin 80 mg ngoại trừ những bệnh nhân khi tham gia nghiên cứu có đột quy xuất huyết và đã có đột quy 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 quy 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 đạt được mức LDL-C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này được chỉ định ngẫu nhiên liều atorvastatin 10 mg/ngày hoặc liều atorvastatin 80 mg/ngày và theo dõi 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, 98 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 giảm đáng kể tỷ lệ các biến cố tim mạch chính (434 biến cố ở nhóm dùng liều 80 mg/ngày so với 548 biến cố ở nhóm dùng liều 10 mg/ngày) cùng với giảm nguy cơ tương đối 22%.

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

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
Tiêu chí chính*	n	(%)	n	(%)	
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không 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 tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện ^b	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59;0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^b	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79;0,99)

a Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg

b Tiêu chí phụ khác



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

** Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ

Khoảng tin cậy của các tiêu chí 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 ít hơn về số lượng ở các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Tỷ lệ các đối tượng tử vong không do tim mạch nhiều hơn về số lượng ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg.

Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tích cực lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20-40 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 tiền cứu, 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 từng tử vong do tim mạch hay không liên quan tới tim mạch tương tự nhau ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg và nhóm dùng simvastatin 20-40 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 được 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 căn gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền căn bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc một hoặc bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6mg/dL (trong khoảng 138,5 – 385,0 mg/dL) ở nhóm atorvastatin và 230,0mg/dL (trong khoảng 160,0 – 324,5 mg/dL) ở nhóm giả dược. Liều atorvastatin là 10mg mỗi ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 20mg/ngày nếu bệnh nhân mức LDL-C còn trên 130mg/dL. Trong giai đoạn nghiên cứu mù đôi, số bệnh nhân cần phải tăng liều lên 20mg/ngày sau 4 tuần là 80 người (57,1%).



Atorvastatin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, LDL-C, triglyceride 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	Triglyceride	Apolipoprotein
Giả dược	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatin	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

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

Trong nghiên cứu có kiểm chứng này, không có ảnh hưởng của thuốc trên sự tăng trưởng hoặc sự trưởng thành của giới tính ở trẻ em trai hoặc ảnh hưởng trên thời gian của chu kỳ kinh 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 20mg/ngày chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm có kiểm chứng ở trẻ em. Hiệu quả lâu dài của việc điều trị bằng atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm xuất độ bệnh và xuất độ tử vong ở tuổi trưởng thành hiện vẫn chưa được thiết lập.

15. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học và chuyển hoá:

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 thụ 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 6 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 $\geq 98\%$. Tỷ lệ giữa nồng độ thuốc trong hồng cầu/ nồng độ thuốc trong huyết tương là xấp xỉ 0,25; điều này cho thấy sự thâm nhập kém của thuốc vào trong hồng cầu.



Chuyển hoá: - Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên invitro, tác dụng ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Xấp xỉ 70 % của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu trên invitro gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi cytochrome 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 isozyme này. Các nghiên cứu trên invitro cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với cytochrome P450 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadine không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadine, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các chất nền cytochrome P450 3A4. (Xem phần 9 **Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**). Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hoá.

Thải trừ: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/ hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc này 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) khỏe 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 này bao gồm 1087 bệnh nhân < 65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỷ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

Trẻ em: Các nghiên cứu về dược động học chưa được tiến hành ở các bệnh nhân 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 6 **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 7 **Chống chỉ định**).

Tương tác thuốc – Ảnh hưởng của các thuốc được chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin cũng như ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời được tóm tắt ở bảng dưới đây (xem phần 8 **Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, và phần 9 **Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**).

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

Thuốc được chỉ định cùng và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C_{max} ^{&}
#Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 7,7 lần	↑ 9,7 lần
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,30 lần	↑ 2,66 lần
#Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	20 mg/ngày x 4 ngày	↑ 5,9 lần	↑ 4,7 lần
#,‡Saquinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 400 mg x 2 lần/ngày, 15 ngày	40 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,9 lần	↑ 3,3 lần
#Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg/ngày x 8 ngày	↑ 3,4 lần	↑ 4,4 lần
#Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 2,4 lần	↑ 1,3 lần
#Itraconazole 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,3 lần	↑ 0,2 lần
#Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,5 lần	↑ 1,8 lần
#Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑ 1,3 lần	↑ 3,0 lần
#Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 0,74 lần	↑ 1,2 lần
#Nước bưởi, 240 mL/ngày *	40 mg, liều đơn	↑ 0,37 lần	↑ 0,16 lần
Diltiazem 240 mg/ngày, 28 ngày	40 mg, liều đơn	↑ 0,51 lần	0 lần
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 0,33 lần	↑ 0,38 lần
Amlodipine 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑ 0,15 lần	↓ 0,12 lần
Cimetidine 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↓ 0,001 lần	↓ 0,11 lần
Colestipol 10 mg x 2 lần/ngày,	40 mg/ngày	Không xác	↓ 0,26 lần**



Thuốc được chỉ định cùng và chế độ liều	Atorvastatin		
28 tuần	trong 28 tuần	định	
Maalox TC® 30 mL/ngày, 17 ngày	10 mg/ngày trong 15 ngày	↓ 0,33 lần	↓ 0,34 lần
Efavirenz 600 mg/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 0,41 lần	↓ 0,01 lần
#Rifampin 600 mg/ngày, 7 ngày (dùng phối hợp) [†]	40 mg liều đơn	↑ 0,30 lần	↑ 1,72 lần
#Rifampin 600 mg/ngày, 5 ngày (liều riêng rẽ) [†]	40 mg liều đơn	↓ 0,80 lần	↓ 0,40 lần
#Gemfibrozil 600mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,35 lần	↓ 0,004 lần
#Fenofibrate 160mg/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↑ 0,02 lần

& “lần” thay đổi = tỉ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị được động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị được động học trong giai đoạn nền

Xem **phần 8** và 9 về ý nghĩa lâm sàng

* Báo cáo thấy AUC tăng (tăng gấp 1,5 lần) và/hoặc C_{max} (tăng tới 0,71 lần) khi uống lượng lớn nước bưởi (≥ 750 mL – 1,2 lít mỗi ngày).

** Mẫu đơn được mất 8-16h sau khi uống

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

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

§ Liều atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thực nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế lâm sàng, vui lòng tham khảo mục 6 (Liều lượng và cách dùng)

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

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}
80 mg/ngày x 15 ngày	Antipyrine, 600mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↓ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	#Digoxin 0,25mg/ngày, 20 ngày	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày, 2 tháng - norethindrone 1mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,23 lần ↑ 0,30 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	↓ 0,27 lần	↓ 0,18 lần

LPD TITLE: ATORVASTATIN
LPD DATE: OCTOBER 28, 2013
COUNTRY: VIETNAM

REFERENCE CDS: 12.0 & VIETNAM DEC. 12048/QLD-DK DATED 4 DEC 2008, DEC. 5074 DATED 5 APR 2013- ADVERSE EVENT OF
STATIN GROUP
REFERENCE CDS DATE: FEBRUARY 26, 2013



10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	Không đổi	Không đổi
---------------------	---	-----------	-----------

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

Xem **phần 9** về ý nghĩa lâm sàng

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

17. THỜI HẠN SỬ DỤNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. NHÀ SẢN XUẤT

Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1.9, Road 689 Vega Baja, PR 00693,
Puerto Rico/USA.

Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte
Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất

® Nhãn hiệu đã đăng ký



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 12195/QLD-ĐK

Hà Nội, ngày 07 tháng 7 năm 2015

V/v thay đổi hướng dẫn sử dụng

Kính gửi: Pfizer Thailand Ltd.

Địa chỉ: United Center Building, Floor 36, 37, 38 and 42, 323 Silom Road, Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand

Tiếp theo Công văn số 22862/QLD-ĐK ngày 29/12/2014 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị đề ngày 26/03/2015 và các tài liệu liên quan của công ty về việc thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành;

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế quy định việc đăng ký thuốc; Thông tư số 04/2008/TT-BYT ngày 12/5/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế hướng dẫn ghi nhãn thuốc;

Căn cứ Biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi hướng dẫn sử dụng đối với thuốc Lipitor, số đăng ký VN-17769-14; thuốc Lipitor, số đăng ký VN-17768-14 và thuốc Lipitor, số đăng ký VN-17767-14.

Bảng so sánh nội dung thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 03 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐK (Li).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Việt Hùng



**TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
CỦA THUỐC LIPITOR 10MG (SĐK: VN-17768-14), LIPITOR 20MG (SĐK: VN-17767-14)
LIPITOR 40MG (SĐK: VN-17769-14)**

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

TD/BS ngày 27 tháng 7 năm 2015
(theo công văn 12195/QLD-ĐK)

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phân loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phần thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng)
LIPITOR[®] Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Thuốc bán theo đơn. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ. ... Không dùng quá liều đã được chỉ định. ...	LIPITOR[®] Rx CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT: Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ. ... Không dùng quá liều chỉ định. ...
1. TÊN THUỐC LIPITOR	1. TÊN THUỐC LIPITOR [®]
2. THÀNH PHẦN, CÔNG THỨC Hoạt chất: atorvastatin Các viên nén dùng đường uống chứa atorvastatin-Hemi calcium 1,5 H ₂ O tương đương với 10mg, 20mg, 40mg hay 80mg atorvastatin. Các tá dược: Calci carbonate, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrate, natri erescarmellose, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearate, Opadry White YS-1 7040, nhũ tương simethicone, sáp candelilla.	2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG Hoạt chất: atorvastatin Các viên nén dùng đường uống chứa atorvastatin-Hemi calcium 1,5 H ₂ O tương đương với 10 mg, 20 mg, 40 mg atorvastatin.
3. DẠNG BẢO CHẾ Viên nén bao phim: 10mg, 20mg, 40mg, 80mg .	3. DẠNG BẢO CHẾ Viên nén bao phim: 10 mg, 20 mg, 40 mg.
4. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI	4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg, 80mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên.	
5—CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ Atorvastatin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần; LDL-cholesterol; apolipoprotein B và triglyceride và để làm tăng HDL-cholesterol ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu nguyên phát (tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và không có tính gia đình), tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp) (nhóm IIa và IIb theo phân loại của <i>Fredrickson</i>), tăng triglyceride máu (nhóm IV, theo phân loại của <i>Fredrickson</i>) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại <i>Fredrickson</i>) 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. <i>Dự phòng biến chứng tim mạch</i> 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	4.1. Chỉ định điều trị 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 triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở các bệnh nhân 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 <i>Fredrickson</i>), tăng triglycerid máu (nhóm IV, theo phân loại của <i>Fredrickson</i>) và ở các bệnh nhân có rối loạn betalipoprotein máu (nhóm III theo phân loại <i>Fredrickson</i>) 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. <i>Dự phòng biến chứng tim mạch</i> 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 <i>Ở trẻ em (10-17 tuổi)</i> 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 ≥ 190mg/dL hoặc b. Mức LDL-C vẫn ≥ 160mg/dL và - Có tiền sử gia đình có bệnh tim mạch sớm hoặc - Có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch khác	- Giảm nguy cơ đau thắt ngực <i>Ở trẻ em (10-17 tuổi)</i> 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
6. — LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH 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... Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử: - Hiện chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này (xem phần 14 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 80mg/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	4.2. Liều dùng và cách dùng Tổng quát Trước khi tiến hành điều trị với atorvastatin, cần cố gắng kiểm soát tình trạng tăng cholesterol máu 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 tiêu chuẩn giảm cholesterol trong quá trình điều trị bằng atorvastatin. Liều dùng nằm trong khoảng từ 10 mg đến 80 mg một lần mỗi ngày... Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử Hiện chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này (xem phần 5.1 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 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác. 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 **5 Chỉ định điều trị** và phần **14 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 Lipitor ở các bệnh nhân suy gan (xem phần **8 Cảnh báo đặc biệt** và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và phần **15 Các đặc tính dược động học**: Các nhóm đối tượng đặc biệt). Chống chỉ định sử dụng Lipitor trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần **7 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 **8 Cảnh báo đặc biệt** và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)

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 **15 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 cyclosporine, 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 dược động học dẫn đến kết quả là làm tăng nồng độ atorvastatin trong tuần hoàn đã được nhận thấy với các chất ức chế

nghiêm trọng, như tăng cholesterol máu có tính gia đình. Liều khởi đầu khuyến cáo ở nhóm đối tượng này là 10 mg atorvastatin một lần 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 **4.1 Chỉ định điều trị** và phần **5.1 Các đặc tính dược lực học**). Điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc trên 4 tuần.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan

Nên thận trọng khi sử dụng Lipitor ở các bệnh nhân suy gan (xem phần **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng** và phần **5.2 Các đặc tính dược động học**: Các nhóm đối tượng đặc biệt). Chống chỉ định sử dụng Lipitor trên những bệnh nhân có bệnh gan tiến triển (xem phần **4.3 Chống chỉ định**).

Sử dụng trên 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 **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**)

Sử dụng trên 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 **5.2 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 với 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)

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 itraconazole. 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 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng - Ảnh hưởng trên Cơ xương và phần 9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác). 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 04 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 Amiodarone, không nên dùng quá 20 mg/ngày. ***	(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 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 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương và phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). 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 không mong muốn đối với hệ cơ. Thuốc có chứa hoạt chất atorvastatin khi dùng phối hợp với amiodaron, không nên dùng quá 20 mg/ngày. ***
7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH Chống chỉ định Atorvastatin ở các bệnh nhân có: 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.	4.3. Chống chỉ định Chống chỉ định atorvastatin ở các bệnh nhân có: Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc, Bệnh gan tiến triển hay tăng dai dẳng không giải thích được transaminase huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) hoặc ở những bệnh nhân: Có thai, đang cho con bú, hay có khả năng có thai mà không sử dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh sản khi các bệnh nhân đó chắc chắn không mang thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể có đối với phôi thai.
8. CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG	4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

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 80mg trước khi cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng dai dẳng Transaminase huyết ~~trắng~~ (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 ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase (xem phần ~~12-Các 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 ~~7-Chống chỉ định~~).

Ảnh hưởng trên Cơ xương: Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử

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 transaminase huyết thanh **ở mức độ vừa phải** (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 **mg**, 20 **mg**, 40 **mg** và 80 mg trước khi cũng như sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Tăng dai dẳng transaminase huyết **thanh** (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 **xuất hiện** các xét nghiệm bất thường này lần lượt là 0,2%; 0,2%; 0,6% và 2,3% tương ứng với các liều 10 **mg**, 20 **mg**, 40 **mg** 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 di chứng nào.

Cần làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin cũng như khi tình trạng lâm sàng 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 ngừng sử dụng atorvastatin. Atorvastatin có thể gây tăng transaminase (xem phần **4.8 Tác dụng không mong muốn**).

Nên thận trọng **khi sử dụng atorvastatin** ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử 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 **4.3 Chống chỉ định**).

Ảnh hưởng trên cơ xương: Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử

dùng atorvastatin (xem phần **12 Các tác dụng không mong muốn**). Nên **lâm-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 **nhu** là đau cơ hay yếu cơ có kèm theo tăng creatine 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 khuyên 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. Nguy cơ **ừa** bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này (**Statin**) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, dẫn chất acid fibric, erythromycin, niacin, các thuốc kháng nấm nhóm azole, colchicine, telaprevir, boceprevir hoặc phối hợp giữa tipranavir/ritonavir. Nhiều thuốc trong số các thuốc trên ức chế chuyển hóa tại cytochrome P450 3A4 và/hoặc quá trình vận chuyển thuốc. CYP 3A4 là isozyme đầu tiên của gan được biết có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sĩ 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 azole, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu Niacin liều cao (>1g/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 đề cập ở trên. Ngừng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fusidic (xem **phần 9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác ừa tương tác**). Trong các tình huống này, có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatine phosphokinase (CPK), nhưng không có đảm bảo

dùng atorvastatin (xem phần **4.8 Tác dụng không mong muốn**). Nên **xét nghiệm 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 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 khuyên 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 **nếu** có chẩn đoán hay nghi ngờ có bệnh cơ. Nguy cơ **xuất hiện** bệnh cơ trong quá trình điều trị với các thuốc thuộc nhóm này 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 sĩ 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 (> 1g/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 đề cập ở trên. Ngừng tạm thời atorvastatin có thể thích hợp trong khi dùng acid fusidic (xem **phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng 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.

chắc chắn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp ngăn ngừa được bệnh cơ trầm trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatine phosphokinase (xem phần **12 Các tác dụng không mong muốn**).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm này (**statin**), đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp tiêu hủy cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu...

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 dược). 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 dược). 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 **14 Các đặc tính dược lực học – Đột quỵ tái phát**).

Chức năng Nội tiết:

Đã có báo cáo về tăng mức độ HbA1c và đường huyết khi đối 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.

Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase (xem phần **4.8 Tác dụng không mong muốn**).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm này, đã có báo cáo (rất hiếm) các trường hợp tiêu hủy cơ vân kèm theo suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu...

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 (**TIA**) 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 dược). 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 dược). 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 **5.1 Các đặc tính dược lực học: Đột quỵ tái phát**).

Chức năng nội tiết:

Đã có báo cáo về tăng mức độ **hemoglobin A1c (HbA1c)** và đường huyết khi đối với các thuốc ức chế men khử **3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (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 **trên** bệnh nhân có những yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương cơ. Thuốc thuộc nhóm statin có nguy cơ gây ra các **tác dụng không mong muốn** 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 thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, bệnh nhân bị bệnh thận. Cần theo dõi chặt chẽ các **tác dụng không mong muốn** 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.

9. — TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG KHÁC CỦA TƯƠNG TÁC

Nguy cơ bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm này (statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibrin, thuốc hạ lipid máu Niacin hay các thuốc ức chế **cytochrom P450 3A4** (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azole) (xem phần bên dưới và phần **6 Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác và phần 8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: 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 cyclosporine) có thể làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin. Chỉ định đồng thời atorvastatin 10 mg và cyclosporine 5,2 mg/kg/ngày sẽ làm tăng tác dụng của atorvastatin gấp 7,7 lần (xem **phần 6 Liều dùng và cách dùng — Dùng phối hợp với các thuốc khác**)

Erythromycin/Clarithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin và erythromycin (500mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500mg, 2 lần mỗi ngày), các chất **mà** đã được biết là ức chế **cytochrome P450**

Trước khi điều trị, xét nghiệm creatin kinase (CK) nên được tiến hành trong trường hợp **có** khả năng xảy ra tương tác thuốc và **trên** 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 **khi sử dụng** statin. Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo **cho bác sĩ** 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.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Nguy cơ **xuất hiện** bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm này (statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibrin, thuốc hạ lipid máu niacin hay các thuốc ức chế **CYP 3A4** (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azol) (xem phần bên dưới và phần **4.2 Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác và phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương**)

Các thuốc ức chế CYP 3A4: Atorvastatin được chuyển hóa bởi **CYP 3A4**. Chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế **CYP 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 **CYP 3A4**.

Các thuốc ức chế vận chuyển: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển **polypeptid IBI vận chuyển anion hữu cơ (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 **4.2 Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác**).

Erythromycin/Clarithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin (500 mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500 mg, 2 lần mỗi ngày), các chất đã được biết là ức chế **CYP 3A4**, có liên quan

3A4, có liên quan tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương (xem phần **8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: 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 ~~cytochrome P450~~ 3A4 (xem **phần 15 Các Đặc tính Dược động học**).

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

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

Itraconazole: Diện tích dưới đường cong của atorvastatin tăng khi chỉ định đồng thời atorvastatin (20mg-40mg) và itraconazole (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 ~~cytochrome 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 dùng 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 hydroxit nhôm và magiê làm giảm nồng độ huyết tương của atorvastatin xấp xỉ 35%, tuy nhiên không làm thay đổi mức độ giảm LDL-C.

tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương (xem phần **4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương**)

Chất ức chế protease: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi sử dụng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế protease, những chất được ghi nhận có tác dụng ức chế CYP 3A4 (xem **phần 5.2 Các đặc tính dược động học**).

Diltiazem hydroclorid: 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) với 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 L/ngày).

Các chất cảm ứng CYP 3A4: Dùng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng CYP 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 CYP 3A4 và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khuyến cáo chỉ định dùng 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 hydroxid nhôm và magiê làm giảm nồng độ huyết tương của atorvastatin xấp xỉ 35%, tuy nhiên không làm thay đổi mức độ giảm LDL-C.

Antipyrine: Do atorvastatin không làm ảnh hưởng đến ~~các đặc tính~~ dược động học của Antipyrine, nên không dự đoán atorvastatin có tương tác với các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng isozyme cytochrome.

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.

...

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10mg mỗi ngày) ~~và~~ azithromycin (500mg, 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 ~~+~~ thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindrone và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong (AUC) của norethindrone 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: 1 nghiên cứu về tương tác ~~giữa~~ atorvastatin và warfarin đã được tiến hành và không quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

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

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

Antipyrin: Do atorvastatin không làm ảnh hưởng đến 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 thấp hơn (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời ~~với~~ colestipol. 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.

...

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg mỗi ngày) ~~với~~ 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 atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong ~~nồng độ theo thời gian~~ (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 đang được điều trị bằng atorvastatin.

Warfarin: 1 nghiên cứu về tương tác ~~giữa~~ atorvastatin và warfarin đã được tiến hành và không quan sát thấy sự tương tác có ý nghĩa lâm sàng nào.

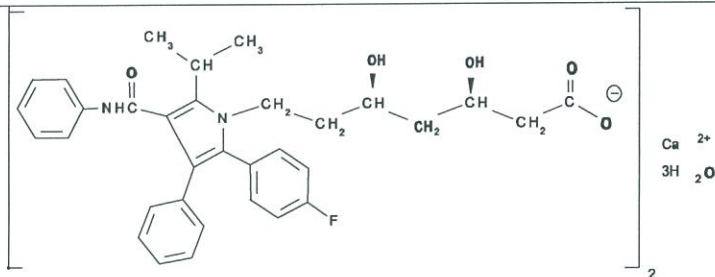
Colchicin: Mặc dù chưa thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc giữa atorvastatin và colchicin, các trường hợp bệnh cơ đã được báo cáo khi atorvastatin được sử dụng ~~đồng thời~~ với colchicin, vì vậy cần ~~thận~~ trọng khi chỉ định atorvastatin chung với colchicin.

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: ... Việc dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme 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 Amiodarone, 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 sĩ 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, thậm chí dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.	lâm sàng. Acid fusidic: Mặc dù các nghiên cứu về tương tác giữa atorvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành nhưng đã có báo cáo về 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 có thể cân nhắc tạm ngừng điều trị bằng atorvastatin. Các liệu pháp điều trị kết hợp khác: ... Việc dùng cùng với các thuốc ức chế enzyme CYP 3A4 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 sĩ 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, hội chứng thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.
10. — CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ 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. 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.	4.6. Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú Chống chỉ định atorvastatin trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp ngừa thai đầy đủ. Chỉ sử dụng atorvastatin cho các phụ nữ ở độ tuổi sinh sản nếu các bệnh nhân này chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai. Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc này có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Do có khả năng xuất hiện các tác dụng không mong muốn cho trẻ đang trong thời kỳ bú mẹ, nên các bà mẹ đang sử dụng atorvastatin không nên cho con bú.

11. —ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY Chưa được biết.	4.7. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc Chưa được biết.
12. —CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN Atorvastatin nhìn chung được dung nạp tốt, các tác dụng phụ thường là nhẹ và thoáng qua. ... Tác dụng bất lợi hay gặp nhất ($\geq 1\%$) có liên quan đến điều trị với atorvastatin ở các bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả được bao gồm: Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh: viêm mũi-họng ... Xét nghiệm: chức năng gan bất thường, tăng creatine 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 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	4.8. Tác dụng không mong muốn Atorvastatin nhìn chung được dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua. ... Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ($\geq 1\%$) có liên quan đến điều trị với atorvastatin ở các bệnh nhân tham gia các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả được bao gồm: Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: viêm mũi-họng ... 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 đối chứng giả được của atorvastatin bao gồm: ... Rối loạn toàn thân và tại chỗ: khó ở, sốt Xét nghiệm: bạch cầu trong nước tiểu dương tính Không phải tất cả các tác dụng không mong muốn 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. <i>Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được báo cáo:</i> ... Rối loạn da-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 có bọt 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.	dụng không mong muốn tương tự nhóm điều trị bằng giả dược, khi không xét đến nguyên nhân thì tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được ghi nhận ở cả 2 nhóm là nhiễm trùng. <i>Sau khi thuốc được đưa ra thị trường, các tác dụng không mong muốn bổ sung sau đây đã được báo cáo:</i> ... Rối loạn hệ tiêu hóa: viêm tụy; Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da do nhiễm độc, phù mạch, ban đỏ đa dạng, ban có bọt nước; Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: ly giải cơ vân, bệnh cơ hoại tử do miễn dịch, viêm cơ, đau lưng; Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi.
13. 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. 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.	4.9. Quá liều Không có điều trị đặc hiệu cho trường hợp quá liều atorvastatin. Nếu xuất hiện quá liều, các bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ nếu cần. Do atorvastatin gắn kết mạnh với protein huyết tương, nên thẩm phân lọc máu khó có khả năng làm tăng đáng kể độ thanh thải của atorvastatin.
14. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC Atorvastatin calcium là thuốc hạ lipid máu tổng hợp, nó là 1 chất ức chế men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme 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 trong quá trình tổng hợp cholesterol. Công thức thực nghiệm của atorvastatin calcium là $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ và trọng lượng phân tử là 1209,42. Công thức cấu tạo:	5. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC 5.1 Đặc tính dược lực học Atorvastatin calci là thuốc hạ lipid máu tổng hợp, nó là 1 chất ức chế men khử HMG-CoA. Men này xúc tác cho sự biến đổi của HMG-CoA thành mevalonat, một bước sớm và quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol. Công thức thực nghiệm của atorvastatin calci là $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ và trọng lượng phân tử là 1209,42. Công thức cấu tạo:

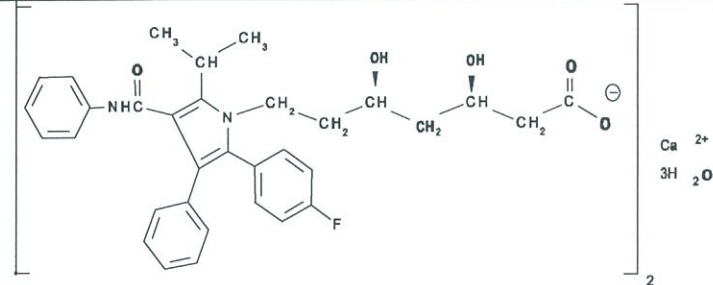


Atorvastatin calci~~um~~ là bột tinh ~~thể-có~~ màu từ trắng đến trắng ngà, thực tế không tan trong các dung dịch nước có độ pH ≤ 4 . Tan rất ít trong nước cất, dung dịch đệm phosphate có độ pH 7,4 và acetonitrile, tan nhẹ trong cồn ethanol và tan dễ dàng trong cồn methanol.

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-coenzyme A~~ thành mevalonate, 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 (triglyceride)~~ 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 calci là bột ~~kết~~ tinh màu từ trắng đến trắng ngà, thực tế không tan trong các dung dịch nước có độ pH ≤ 4 . Tan rất ít trong nước cất, dung dịch đệm phosphate có độ pH 7,4 và acetonitrile, tan nhẹ trong cồn ethanol và tan dễ dàng trong cồn methanol.

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

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

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

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Vị trí tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL-C. Hiệu quả giảm LDL-C **hiên** quan với liều thuốc sử dụng **chặt chẽ** hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng **thuốc** cho từng bệnh nhân (xem phần **6 Liều dùng và cách dùng**).

...

Ở các bệnh nhân bị tăng triglyceride 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 (10mg-80mg) là 5,1-8,7% theo cách thức không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỷ số 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.

... Mức LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và triglyceride 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.

...

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

Atorvastatin và một số chất chuyển hóa của nó có hoạt tính dược lý ở người. Vị trí tác dụng chủ yếu của atorvastatin là ở gan, đây là nơi chủ yếu tổng hợp cholesterol và đào thải LDL-C. Hiệu quả giảm LDL-C **tương** quan **chặt chẽ** với liều thuốc sử dụng hơn là với nồng độ thuốc trong tuần hoàn. Cần dựa trên đáp ứng điều trị để cụ thể hóa liều dùng cho từng bệnh nhân (xem phần **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

...

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

Ở các bệnh nhân có tăng lipoprotein máu nhóm IIa và IIb theo phân loại của *Fredrickson*, được thu thập từ 24 nghiên cứu có **đối chứng**, tỷ lệ tăng HDL-C trung bình tính theo phần trăm so với mức ban đầu đối với atorvastatin (10 mg-80 mg) là 5,1% **đến** 8,7% theo cách thức không phụ thuộc theo liều. Ngoài ra, khi phân tích các dữ liệu thu được này đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ theo liều một cách đáng kể về các tỷ số 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.

... Mức LDL-C, cholesterol toàn phần, HDL-C và triglycerid cuối cùng lần lượt tương ứng là 72 **mg/dL**, 147 **mg/dL**, 48 **mg/dL**, 139 **mg/dL** ở nhóm sử dụng atorvastatin và lần lượt là 135 **mg/dL**, 217 **mg/dL**, 46 **mg/dL** và 187 mg/dL ở nhóm dùng giả dược.

...

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 **đến** 80 (trung bình 63 tuổi), trước đây không có nhồi máu cơ tim và

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 I với bệnh nhân, **Cholesterol** toàn phần: lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) >6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não từ trước, điện tâm đồ đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu.

...

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
...			

...

Trong nghiên cứu vai trò của Atorvastatin trên đái tháo đường (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study-CARDS), vai trò của atorvastatin đối với bệnh tim mạch tử vong và không tử vong được đánh giá trên 2838 bệnh nhân tuổi từ 40-75 bị đái tháo đường typ 2, không có tiền sử bệnh tim mạch và mức LDL $\leq$ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) và TG $\leq$ 6,78mmol/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 vồng mạc, albumin niệu thấp hoặc albumin niệu cao.

có nồng độ **C-** toàn phần (TC) < 6,5 mmol/l (251 mg/dl) trong nghiên cứu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Ngoài ra, các bệnh nhân có ít nhất **ba** trong số các yếu tố nguy cơ về tim mạch (**CV**) dưới đây: nam giới trên 55 tuổi, hút thuốc, bị bệnh đái tháo đường, tiền sử bệnh mạch vành có mối quan hệ bậc I với bệnh nhân, cholesterol toàn phần: lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) > 6, bệnh mạch ngoại biên, phì đại thất trái, có bệnh mạch não từ trước, điện tâm đồ (**ECG**) đặc trưng bất thường, protein niệu/albumin niệu.

...

Atorvastatin làm giảm mức độ của những hiện tượng sau:

Các biến cố	Giảm nguy cơ (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
Biến cố mạch vành (bệnh mạch vành tử vong và nhồi máu cơ tim không tử vong)	36 %	100 so với 154	0,0005
...			

...

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

...

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

...

Vỡ xơ động mạch

...

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$), ở nhóm dùng pravastatin LDL-C giảm xuống mức trung bình $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể ~~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 ($p < 0,0001$).

...

Đột quy tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quy 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 quy hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21-92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL ($3,4 \text{ mmol/L}$). Nồng độ trung bình của LDL-C là 73 mg/dL ($1,9 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL ($3,3 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

...

...

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

...

Vỡ xơ động mạch

...

Ở nhóm dùng atorvastatin, LDL-C giảm xuống mức trung bình $2,04 \text{ mmol/L} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dL} \pm 30$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 28$), ở nhóm dùng pravastatin LDL-C giảm xuống mức trung bình $2,85 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dL} \pm 26$) từ mức cơ bản $3,89 \text{ mmol/L} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dL} \pm 26$) ($p < 0,0001$). Atorvastatin cũng làm giảm đáng kể C- toàn phần 34,1% (pravastatin: -18,4%, $p < 0,0001$), giảm nồng độ TG trung bình 20% (pravastatin: -6,8%, $p < 0,0009$) và giảm apo B trung bình 39,1% (pravastatin: -22,0%, $p < 0,0001$). Atorvastatin tăng HDL-C trung bình 2,9% (pravastatin: +5,6%, $p = NS$). Protein phản ứng C (CRP) giảm trung bình 36,4% ở nhóm dùng atorvastatin so với giảm 5,2% ở nhóm dùng pravastatin ($p < 0,0001$).

...

Đột quy tái phát

Trong nghiên cứu phòng đột quy 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 quy hoặc thiếu máu cục bộ thoáng qua trong 6 tháng trước và không có tiền sử bệnh mạch vành. Những bệnh nhân này 60% là nam giới, từ 21 đến 92 tuổi (trung bình 63 tuổi), có mức LDL trung bình là 133 mg/dL ($3,4 \text{ mmol/L}$). Nồng độ trung bình của LDL-C là 73 mg/dL ($1,9 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng atorvastatin và 129 mg/dL ($3,3 \text{ mmol/L}$) trong quá trình điều trị bằng giả dược. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

...

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 đạt được mức LDL-C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này 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, 98 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.

...

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

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
Tiêu chí chính*	n	(%)	n	(%)	
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	(10,9)	434	(8,7)	0,78 (0,69; 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không tử vong.	308	(6,2)	243	(4,9)	0,78 (0,66; 0,93)

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 đạt được mức LDL-C < 130 mg/dL sau khi dùng atorvastatin 10mg/ngày trong 8 tuần. Các bệnh nhân này 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, ~~C~~- toàn phần, TG, cholesterol HDL và cholesterol không HDL vào tuần 12 lần lượt là 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL và 47 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 80 mg và lần lượt là 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL và 48 mg/dL trong thời gian điều trị bằng atorvastatin liều 10 mg.

...

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

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
Tiêu chí chính*	N	%	N	%	
Biến cố tim mạch chính đầu tiên	548	10,9	434	8,7	0,78 (0,69; 0,89)
Tổng hợp các tiêu chí chính					
Nhồi máu cơ tim không 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 tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện ^b	164	(3,3)	122	(2,4)	0,74 (0,59;0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^b	904	(18,1)	667	(13,4)	0,72 (0,65; 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79;0,99)

a Atorvastatin 80 mg; atorvastatin 10 mg

b Tiêu chí phụ khác

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

** Tiêu chí chính không bao gồm tiêu chí phụ

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

...

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 tiền cứu, 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.

Đột quỵ (tử vong và không tử vong)	155	3,1	117	2,3	0,75 (0,59-0,96)
Tiêu chí phụ**					
Suy tim sung huyết đầu tiên phải nhập viện ^b	164	3,3	122	2,4	0,74 (0,59-0,94)
Phẫu thuật bắc cầu mạch vành đầu tiên hoặc thủ thuật tái thông mạch khác ^b	904	18,1	667	13,4	0,72 (0,65- 0,80)
Đau thắt ngực đầu tiên	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79- 0,99)

a Atorvastatin 80 mg; atorvastatin 10 mg.

b Tiêu chí phụ khác.

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

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

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

...

Trong nghiên cứu giảm các tiêu chí bằng cách hạ tích cực lipid (IDEAL) điều trị bằng atorvastatin với liều 80 mg/ngày so với điều trị bằng simvastatin 20 **mg/ngày đến** 40 mg/ngày trên 8888 bệnh nhân tới 80 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành để đánh giá nếu có thể giảm được nguy cơ tim mạch. Bệnh nhân chủ yếu là nam giới (81%), da trắng (99%), có tuổi trung bình là 61,7 tuổi và LDL-C trung bình là 121,5 mg/dL ngẫu nhiên; 76% đã trị liệu bằng statin. Trong thử nghiệm tiền cứu, 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, **C- toàn phần**, TG, HDL-C và không HDL-C ở tuần thứ 12 lần lượt là 78 **mg/dL**, 145 **mg/dL**, 115 **mg/dL**, 45 **mg/dL** và 100 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng atorvastatin 80 mg, và lần lượt là 105 **mg/dL**, 179 **mg/dL**, 142 **mg/dL**, 47 **mg/dL** và 132 mg/dL trong suốt quá trình điều trị bằng simvastatin 20 **mg đến** 40 mg.

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm điều trị ở tiêu chí chính, tỷ lệ biến cố mạch vành chính đầu tiên (bệnh mạch vành tử vong, nhồi máu cơ tim không tử vong và ngừng tim hồi sức thành công là 411 (9,3%) ở nhóm dùng atorvastatin liều 80 mg/ngày so với 463 (10,4%) ở nhóm dùng simvastatin 20-40 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 từng tử vong do tim mạch hay không liên quan tới tim mạch tương tự nhau ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg và nhóm dùng simvastatin 20-40 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 căn gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền căn bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc một hoặc bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6mg/dL (trong khoảng 138,5 – 385,0 mg/dL) ở nhóm atorvastatin và 230,0mg/dL (trong khoảng 160,0 – 324,5 mg/dL) ở nhóm giả dược. Liều atorvastatin là 10mg mỗi ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 20mg/ngày nếu bệnh nhân mức LDL-C còn trên 130mg/dL. Trong giai đoạn nghiên cứu mù đôi, số bệnh nhân cần phải tăng liều lên 20mg/ngày sau 4 tuần là 80 người (57,1%).

Atorvastatin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, LDL-C, triglyceride và apolipoprotein B sau 26 tuần điều trị ở giai đoạn mù đôi

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

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

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 đến 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 căn gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền căn bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc một hoặc bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6 mg/dL (trong khoảng 138,5 – 385,0 mg/dL) ở nhóm atorvastatin và 230,0 mg/dL (trong khoảng 160,0 – 324,5 mg/dL) ở nhóm giả dược. Liều atorvastatin là 10 mg mỗi ngày trong 4 tuần đầu sau đó tăng lên 20 mg/ngày nếu bệnh nhân 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 78 người (55,7%).

Atorvastatin làm giảm đáng kể cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và apo B sau 26 tuần điều trị ở giai đoạn mù đôi (xem bảng

(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

...

...

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

...

C- toàn phần= cholesterol toàn phần; LDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao; TG=triglyceride

...

15. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học và chuyển hoá:

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 thụ 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 **6 Liều dùng và cách dùng**).

5.2. Đặc tính dược động học

Các đặc tính dược động học và chuyển hoá:

Hấp thu - Atorvastatin được hấp **thụ** nhanh chóng sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương **đạt được** trong vòng từ 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thu và nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng tỷ lệ với liều dùng của atorvastatin. Các viên nén của atorvastatin cho sinh khả dụng bằng 95% đến 99% của dạng dung dịch. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin xấp xỉ là 14% và sinh khả dụng **toàn thân** cho hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA là xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng **toàn thân** thấp là do sự thanh thải ở niêm mạc đường tiêu hóa và /hoặc do sự chuyển hóa lần đầu qua gan trước khi vào tuần hoàn chung. Mặc dù thức ăn làm giảm tỷ lệ và mức độ hấp thụ 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 **4.2 Liều dùng và cách dùng**).

Chuyển hoá: - Atorvastatin được chuyển hóa chủ yếu thành các dẫn xuất hydroxy hóa tại vị trí ortho và para và các sản phẩm của sự oxy hóa ở vị trí beta. Trên ~~in vitro~~, tác dụng ức chế men khử HMG-CoA của các chất chuyển hóa hydroxy hóa ở vị trí ortho và para là tương đương với tác dụng này của atorvastatin. Xấp xỉ 70 % của các hoạt tính ức chế trong tuần hoàn đối với men khử HMG-CoA là do các chất chuyển hóa có hoạt tính. Các nghiên cứu trên invitro gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi ~~cytochrome 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 isozyme này. Các nghiên cứu trên invitro cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với ~~cytochrome P450~~ 3A4. Dùng đồng thời atorvastatin với terfenadine không làm ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng nồng độ trong huyết tương của terfenadine, một hợp chất được chuyển hóa chủ yếu bởi ~~cytochrome P450~~ 3A4; do đó atorvastatin sẽ không làm thay đổi đáng kể lên các chất ~~nền cytochrome P450~~ 3A4. (Xem phần **9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**). Ở động vật, chất chuyển hóa hydroxy ở vị trí ortho còn trải qua quá trình glucuronid hoá.

Thải trừ: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó được đào thải chủ yếu qua mật sau khi được chuyển hóa ở gan và/ hoặc ở ngoài gan; tuy nhiên thuốc ~~này-tô-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 này bao gồm 1087 bệnh nhân

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

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

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi - Nồng độ atorvastatin trong huyết tương ở các đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) 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 **Chương trình quốc gia giáo dục về Cholesterol**

< 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.

...

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 **6 Liều dùng và Cách dùng**).

...

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 **7 Chống chỉ định**).

Tương tác thuốc – Ảnh hưởng của các thuốc được chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin cũng như ảnh hưởng của atorvastatin trên dược động học của các thuốc được chỉ định đồng thời được tóm tắt ở bảng dưới đây (xem phần **8 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng đặc biệt khi sử dụng**, và phần **9 Tương tác với các thuốc khác và các dạng khác của tương tác**).

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

Thuốc được chỉ định ùng và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC &	Thay đổi C_{max} &

(NCEP). Nghiên cứu này bao gồm 1087 bệnh nhân < 65 tuổi, 815 bệnh nhân trên 65 tuổi và 185 bệnh nhân trên 75 tuổi. Không quan sát thấy có sự khác biệt nào về độ an toàn, hiệu quả hay tỷ lệ đạt được mục tiêu điều trị lipid giữa nhóm bệnh nhân cao tuổi và nhóm đối tượng tổng quát.

...

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

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

...

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

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

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

Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC &	Thay đổi C_{max} &

#Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg/ngày x 28 ngày	↑ 7,7 lần	↑ 9,7 lần
Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày, 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,30 lần	↑ 2,66 lần
...			
#Itraconazole 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,3 lần	↑ 0,2 lần
...			
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày, 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 0,33 lần	↑ 0,38 lần
Amlodipine 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑ 0,15 lần	↓ 0,12 lần
Cimetidine 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↓ 0,001 lần	↓ 0,11 lần
...			
#Fenofibrate 160mg/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↑ 0,02 lần

* “lần” thay đổi = tỉ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị dược động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị dược động học trong giai đoạn nền

Xem **phần 8 và 9** về ý nghĩa lâm sàng

* Báo cáo thấy AUC tăng (tăng gấp 1,5 lần) và/hoặc Cmax (tăng tới 0,71 lần) khi uống lượng lớn nước bưởi (≥ 750 mL – 1,2 **lít** mỗi ngày).

...
 ‡ Liều saquinavir phối hợp với ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tiếp xúc của atorvastatin khi được sử dụng trên lâm sàng có thể sẽ cao hơn so với những gì đã được quan sát trong nghiên cứu này. Vì vậy cần thận trọng khi **áp dụng** và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng
 ‡ Liều atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thực nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế lâm sàng, vui lòng tham khảo mục **6 (Liều lượng và cách dùng)**

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

#Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg/ngày x 28 ngày ^a	↑ 7,7 lần	↑ 9,7 lần
#Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày ^d , 7 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,30 lần	↑ 2,66 lần
...			
#Itraconazol 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑ 2,3 lần	↑ 0,2 lần
...			
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày ^e , 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑ 0,33 lần	↑ 0,38 lần
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑ 0,15 lần	↓ 0,12 lần
Cimetidin 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↓ 0,001 lần	↓ 0,11 lần
...			
#Fenofibrat 160 mg/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↑ 0,02 lần

* “Lần” thay đổi = tỉ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị dược động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị dược động học trong giai đoạn nền

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

* Báo cáo thấy AUC tăng (tăng gấp 1,5 lần) và/hoặc Cmax (tăng tới 0,71 lần) khi uống lượng lớn nước bưởi (≥ 750 mL – 1,2 **L**/ngày).

...
 ‡ Liều saquinavir phối hợp với ritonavir trong nghiên cứu này không phải là liều sử dụng trên lâm sàng. Mức tiếp xúc của atorvastatin khi được sử dụng trên lâm sàng có thể sẽ cao hơn so với những gì đã được quan sát trong nghiên cứu này. Vì vậy cần thận trọng khi **sử dụng** và liều lượng thấp nhất cần thiết nên được sử dụng
 ‡ Liều atorvastatin trong bảng trên chỉ là liều thực nghiệm. Khi sử dụng atorvastatin trên thực tế lâm sàng, vui lòng tham khảo mục **4.2 Liều dùng và cách dùng**.

^a một lần mỗi ngày

^d ba lần mỗi ngày

^e bốn lần mỗi ngày

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

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}
80 mg/ngày x 15 ngày	Antipyrine, 600mg liều đơn	↑ 0,03 lần	↓ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	Digoxin 0,25mg/ngày, 20 ngày	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày, 2 tháng - norethindrone 1mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,23 lần ↑ 0,30 lần

[&]“lần” thay đổi = tỷ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị dược động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị dược động học trong giai đoạn nền

[#] Xem **phần 9** về ý nghĩa lâm sàng

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}
80 mg/ngày ^a x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg liều đơn ^b	↑ 0,03 lần	↓ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg/ngày, 20 ngày [#]	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày, 2 tháng - norethindron 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,23 lần ↑ 0,30 lần

[&]“lần” thay đổi = tỷ lệ thay đổi [(I-B)/B], I = giá trị dược động học trong giai đoạn tương tác, và B = giá trị dược động học trong giai đoạn nền

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

^a một lần mỗi ngày

^b liều đơn

5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

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

Tất cả các thuốc có công thức hóa học tương tự trong nhóm này đã gây

	ra khối u ở cả chuột nhắt và chuột cống tại các liều cao hơn liều khuyến cáo cao nhất dùng trên lâm sàng từ 12 đến 125 lần tính theo mg/kg trọng lượng cơ thể. Atorvastatin không cho thấy khả năng gây đột biến hoặc khả năng gây bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể trong bốn xét nghiệm <i>in vitro</i> có hoặc không có sự kích hoạt trao đổi chất hoặc trong một xét nghiệm <i>in vivo</i>. Cả hai xét nghiệm Ames với <i>Salmonella typhimurium</i> và <i>Escherichia coli</i> và xét nghiệm đột biến tiền gen hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) <i>in vitro</i> trên tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc đều cho kết quả âm tính. Atorvastatin không gây tăng đáng kể các bất thường của nhiễm sắc thể ở xét nghiệm tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc <i>in vitro</i> và âm tính trong xét nghiệm vi nhân <i>in vivo</i> của chuột nhắt. Không thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản hoặc sự sinh sản ở chuột cống đực dùng liều atorvastatin tối đa 175 mg/kg/ngày hoặc trên chuột cống cái dùng liều tối đa 225 mg/kg/ngày. Những liều dùng này cao gấp 100 đến 140 lần liều khuyến cáo tối đa dùng trên người, tính theo mg/kg. Atorvastatin không gây ra tác dụng không mong muốn trên tình trùng hoặc các thông số tinh dịch hoặc trên mô bệnh học cơ quan sinh sản ở chó cho dùng liều 10 mg/kg, 40 mg/kg hoặc 120 mg/kg trong 2 năm.
	6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC 6.1. Danh mục tá dược Calci carbonat, cellulose vi tinh thể, lactose monohydrat, croscarmellose natri, polysorbat 80, hydroxypropyl cellulose, magnesi stearat, vỏ bao (chứa hydroxypropyl methylcellulose, polyethylen glycol 8000, titan dioxit, talc), nhũ dịch simethicon (chứa simethicon, chất nhũ hóa stearat, chất ổn định, acid benzoic, acid sorbic, nước cất)
	6.2. Tương kỵ Không áp dụng.

17. THỜI HẠN SỬ DỤNG 24 tháng kể từ ngày sản xuất.	6.3. Hạn dùng 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30⁰C.	6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản Bảo quản dưới 30°C.
	6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim.
18. NHÀ SẢN XUẤT Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1.9, Road 689 Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico/USA. Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany. Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Nhà sản xuất ® Nhãn hiệu đã đăng ký	Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1.9, Road 689 Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico, Mỹ. Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức. Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất ® Nhãn hiệu đã đăng ký LPD Date: 31 Dec, 2014 Reference CDS Date: 05 Nov, 2014 Reference HA decision: Vietnam HA Letter. 12048/QLD-DK dated 4 Dec 2008, Letter. 5074 dated 5 Apr 2013- Adverse event of Statin group

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 2363 / QLD-ĐK
V/v thay đổi nội dung tờ hướng dẫn
sử dụng

Hà Nội, ngày 31 tháng 01 năm 2018

Kính gửi: Pfizer Thailand Ltd..

Địa chỉ: Floor 36, 37, United Center Building, 323 Silom Road, Silom,
Bangrak, Bangkok 10500, Thailand.

Tiếp theo công văn số 6676/QLD-ĐK ngày 27/04/2017 của Cục Quản lý Dược, xét đơn đề nghị nộp ngày 18/08/2017 và các tài liệu bổ sung có liên quan của công ty (số tiếp nhận 375/BSTĐNN) về việc thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được thay đổi nội dung tờ hướng dẫn sử dụng đối với các thuốc:

1. Lipitor, số đăng ký: VN-17767-14
2. Lipitor, số đăng ký: VN-17768-14
3. Lipitor, số đăng ký: VN-17769-14

Bảng so sánh nội dung thay đổi tờ hướng dẫn sử dụng được đóng dấu xác nhận của Cục Quản lý Dược và đính kèm theo công văn này.

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này công ty không được nhập khẩu thuốc trên với nội dung cũ đã thay đổi của tờ hướng dẫn sử dụng.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (V).

**KT/CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

TD/BS ngày 31 tháng 01 năm 2018
(theo công văn 2363/QLD-ĐK)

TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI TRONG TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
CỦA THUỐC LIPITOR 10MG (SĐK: VN-17768-14), LIPITOR 20MG (SĐK: VN-17767-14),
LIPITOR 40MG (SĐK: VN-17769-14)



 TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CŨ (phần loại bỏ được gạch ngang)	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG MỚI (Phần thêm vào/ thay đổi được đánh dấu vàng)	LÝ DO THAY ĐỔI
LIPITOR® ...	LIPITOR® ...	
2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG Hoạt chất: atorvastatin Các viên nén dùng đường uống chứa atorvastatin-Hemi calcium 1,5 H ₂ O tương đương với 10 mg, 20 mg, 40 mg atorvastatin.	2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG Hoạt chất: atorvastatin Các viên nén dùng đường uống chứa atorvastatin-Hemi calci 1,5 H ₂ O tương đương với 10 mg, 20 mg, 40 mg atorvastatin.	Sửa lỗi dịch thuật
4.2. Liều dùng và cách dùng ... Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử Hiện chưa có nhiều dữ liệu trên đối tượng bệnh nhân này (xem phần 5.1 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 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác. <u>Rối loạn lipid máu nghiêm trọng trên bệnh nhân nhi</u> 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 nghiêm trọng, như tăng cholesterol máu có tính gia đình. Liều khởi đầu khuyến cáo ở nhóm đối tượng này là 10 mg atorvastatin một lần 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	4.2. Liều dùng và cách dùng ... Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn (xem phần 5.1 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 mg đến 80 mg/ngày. Trên những bệnh nhân này, nên dùng atorvastatin phối hợp với các liệu pháp hạ lipid máu khác (ví dụ như truyền LDL) hoặc sử dụng khi không còn các liệu pháp khác. Phòng bệnh tim mạch Trong thử nghiệm chính về phòng bệnh tim mạch, liều dùng là 10 mg/ngày. Có thể tăng liều để đạt nồng độ cholesterol (LDL-) theo hướng dẫn hiện hành. Bệnh nhi Tăng cholesterol máu	- Sửa lỗi dịch thuật - Cập nhật thông tin về liều dùng cho tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử, phòng bệnh tim mạch và bệnh nhi theo UK-SPC ngày 6 tháng 1 năm 2017. - Bổ sung thông tin về liều dùng trên bệnh nhân đang dùng các thuốc phối hợp khác theo USPI ngày 16 tháng 6 năm 2017

thể hóa cho từng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo (xem phần 4.1 Chỉ định điều trị và phần 5.1 Các đặc tính dược lực học). Điều chỉnh liều nên được thực hiện cách quãng 4 tuần hoặc trên 4 tuần. ... 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 với	Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị. Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10mg mỗi ngày (xem phần 5.1 Các đặc tính dược lực học). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc. Cần điều chỉnh liều dùng trên từng đối tượng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg mỗi ngày được căn cứ trên dữ liệu nghiên cứu ở người lớn và dữ liệu lâm sàng hạn chế từ các nghiên cứu trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn và 5.1 Các đặc tính dược lực học). Có ít dữ liệu về an toàn và hiệu quả trên trẻ em bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử từ 6 đến 10 tuổi thu được từ các nghiên cứu nhãn mở. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Dữ liệu hiện có được mô tả trong phần 4.8 Tác dụng không mong muốn, 5.1 Các đặc tính dược lực học và 5.2 Các đặc tính dược động học nhưng không có khuyến cáo về liều dùng. Các dạng bào chế/hàm lượng khác có thể thích hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này. ... Dùng phối hợp với các thuốc khác Ở bệnh nhân dùng cyclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (tipranavir và ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng LIPITOR. Ở bệnh nhân bị HIV dùng lopinavir kết hợp với ritonavir, nên thận	
---	--	--

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 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 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương và phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác). 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 không mong muốn 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.	trọng khi kê toa LIPITOR và sử dụng liều cần thiết thấp nhất. Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng LIPITOR nên giới hạn ở liều 20 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều LIPITOR cần thiết thấp nhất. Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C là boceprevir, điều trị bằng LIPITOR nên giới hạn ở liều 40 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều LIPITOR cần thiết thấp nhất (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương và phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).	
4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng *** Ảnh hưởng trên cơ xương Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn). Nên xét nghiệm 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	4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng *** Ảnh hưởng trên cơ xương Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn). Nên xét nghiệm creatin phosphokinase (CPK) trước khi điều trị trong những trường hợp: rối loạn chức năng thận, nhược giáp, tiền sử bản thân hoặc tiền sử	- Sửa lỗi dịch thuật - Bổ sung thông tin về Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng theo UK-SPC ngày 6 tháng 1 năm 2017

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. ... Do vậy, cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc đề cập ở trên. ~~Ngừng~~ tạm thời atorvastatin ~~có thể thích hợp~~ trong khi dùng acid fusidic (xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)...

Chức năng nội tiết

...

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. ... Do vậy, cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc đề cập ở trên. Không nên sử dụng đồng thời atorvastatin và acid fusidic, vì vậy khuyến cáo ngừng tạm thời atorvastatin trong khi dùng acid fusidic (xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác)...

Chức năng nội tiết

...

Điều trị đồng thời với các thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi atorvastatin được cho dùng đồng thời với một số thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như chất ức chế mạnh của CYP3A4 hoặc protein vận chuyển (ví dụ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v). Nguy cơ mắc bệnh về cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất acid fibric khác, boceprevir, erythromycin, niacin, ezetimibe, telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể, nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc này.

Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên cân nhắc thận trọng lợi ích và nguy cơ của việc điều trị đồng thời. Khi bệnh nhân được cho dùng các thuốc làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, nên dùng liều atorvastatin tối đa thấp hơn. Ngoài ra, trong trường hợp dùng chất ức chế CYP3A4 mạnh, nên cân nhắc dùng liều khởi đầu atorvastatin thấp hơn và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này (xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và

các dạng tương tác khác).

Không dùng đồng thời atorvastatin với các chế phẩm toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị bằng acid fusidic. Ở bệnh nhân cần sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngưng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo bị tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở bệnh nhân được cho dùng kết hợp acid fusidic và statin (xem phần 4.5 **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**). Khuyến bệnh nhân nên tìm kiếm tư vấn y tế ngay nếu họ có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc tăng nhạy cảm (đau khi tiếp xúc).

Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục bảy ngày sau liều acid fusidic cuối cùng.

Trong các trường hợp ngoại lệ, nếu cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị nhiễm trùng nặng, chỉ nên cân nhắc dùng đồng thời Lipitor và acid fusidic trên từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhi

Không quan sát thấy có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao và cân nặng (xem phần 4.8 **Tác dụng không mong muốn**).

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp đặc biệt bị bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài (xem phần 4.8 **Tác dụng không mong muốn**). Các đặc điểm tiêu biểu có thể bao gồm thở dốc, ho khan và suy giảm sức khỏe tổng thể (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ một bệnh nhân đã xuất hiện bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng statin.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác Nguy cơ xuất hiện bệnh cơ trong khi điều trị với các thuốc trong nhóm này (statin) sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với cyclosporin, gemfibrozil, dẫn chất acid fibríc, thuốc hạ lipid máu niacin hay các thuốc ức chế CYP 3A4 (ví dụ erythromycin và các thuốc chống nấm nhóm azol) (xem phần bên dưới và phần 4.2 Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác và phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương) Các thuốc ức chế CYP 3A4: Atorvastatin được chuyển hóa bởi CYP 3A4. Chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP 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 CYP 3A4. Các thuốc ức chế vận chuyển: Atorvastatin và các chất chuyển hóa của atorvastatin là cơ chất của chất vận chuyển polypeptid 1B1 vận chuyển anion hữu cơ (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 4.2 Liều dùng và cách dùng: Dùng phối hợp với các thuốc khác) Erythromycin/Clarithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin với erythromycin (500 mg, 4 lần mỗi ngày) hoặc clarithromycin (500 mg, 2 lần mỗi ngày), các chất đã được biết là ức chế CYP 3A4, có liên quan tới việc nồng độ của atorvastatin tăng cao trong huyết tương (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng: Ảnh hưởng trên cơ xương). Chất ức chế protease: Nồng độ atorvastatin trong huyết tương tăng khi sử dụng đồng thời atorvastatin với các chất ức chế protease.	4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời với atorvastatin Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) và là một cơ chất của protein vận chuyển, ví dụ như protein vận chuyển chất hấp thụ của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là chất ức chế CYP3A4 hoặc protein vận chuyển có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và tăng nguy cơ bị bệnh cơ. Nguy cơ cũng có thể tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc khác có khả năng gây bệnh cơ, như các dẫn xuất của acid fibríc và ezetimibe (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Chất ức chế CYP3A4 Các chất ức chế CYP3A4 mạnh đã được chứng minh làm tăng rõ rệt nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể bên dưới). Nên tránh dùng đồng thời các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và chất ức chế protease HIV bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v) nếu có thể. Trong trường hợp không thể tránh việc dùng đồng thời các thuốc này với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân (xem Bảng 1). Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Đã quan sát thấy nguy cơ bị bệnh cơ tăng lên khi dùng erythromycin kết hợp với statin. Nghiên cứu tương tác đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil lên atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil đều được biết là ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi cho dùng đồng thời với atorvastatin có thể làm tăng mức phơi	- Cập nhật thông tin về Tương tác thuốc theo UK-SPC ngày 6 tháng 1 năm 2017
---	--	--

những chất được ghi nhận có tác dụng ức chế CYP 3A4 (xem phần 5.2 Các đặc tính dược động học).

Diltiazem hydroclorid: 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 (20–40 mg) với 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 L/ngày).

Các chất cảm ứng CYP 3A4: Dùng đồng thời atorvastatin với các chất gây cảm ứng CYP 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 CYP 3A4 và ức chế tế bào gan hấp thu chất vận chuyển OATP1B1), khuyến cáo chỉ định dùng 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 hydroxid nhôm và magiê 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 dược động học của antipyrin, nên không dự đoán atorvastatin có tương tác với

nhuộm của atorvastatin. Do đó, nên cân nhắc giảm liều tối đa atorvastatin và nên theo dõi lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân khi dùng đồng thời với chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Nên theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều của chất ức chế.

Chất cảm ứng CYP3A4

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

Chất ức chế protein vận chuyển

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

Gemfibrozil / các dẫn xuất của acid fibrat

Dùng riêng các fibrat đôi khi cũng dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm cả tiêu cơ vân. Nguy cơ gặp các biến cố này có thể tăng lên khi dùng đồng thời các dẫn xuất của acid fibrat với atorvastatin. Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời thì nên dùng liều thấp nhất của atorvastatin để đạt được mục tiêu điều trị và bệnh nhân nên được theo dõi thích hợp (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Ezetimibe

các thuốc khác được chuyển hóa bởi cùng isozym cytochrom.

Colestipol: Nồng độ huyết tương của atorvastatin thấp hơn (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời với colestipol. 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 đó cần giám sát một cách hợp lý các bệnh nhân đang dùng digoxin.

Azithromycin: Dùng đồng thời atorvastatin (10 mg mỗi ngày) với 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 atorvastatin với thuốc tránh thai đường uống có chứa norethindron và ethinyl estradiol làm tăng giá trị của diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (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 đang được điều trị bằng atorvastatin.

Warfarin: 1 nghiên cứu về tương tác giữa 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 đồng thời với colchicin, vì vậy cần thận trọng 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 với

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

Colestipol

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

Acid fusidic

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

Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng atorvastatin trong suốt quá trình điều trị bằng acid fusidic (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Colchicin

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

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

Digoxin

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

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 báo cáo về 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 có thể cân nhắc tạm ngừng điều trị bằng atorvastatin.

Các liệu pháp điều trị kết hợp 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 CYP 3A4 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 sĩ 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, hội chứng thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống

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

Warfarin

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

Bệnh nhi

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ mới được thực hiện trên người lớn. Chưa rõ mức độ tương tác ở bệnh nhi. Các tương tác được đề cập ở trên cho người lớn và các cảnh báo trong phần 4.4 cần được xem xét cho bệnh nhi.

Tương tác thuốc

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

Thuốc được cho dùng đồng thời và phác đồ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Tỷ lệ AUC ^{&}	Khuyến cáo lâm sàng [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ngày (ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	9,4	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 ngày	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều 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 cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 20 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg OD trong 8 ngày	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg BID vào ngày 8), ngày 4-18, 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg OD trong 4 ngày	3,9	Trong trường hợp cần cho dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 40 mg, nên theo
Darunavir 300 mg BID/	10 mg OD trong 4	3,4	

Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	ngày		dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Itraconazol 200 mg OD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg OD trong 28 ngày	1,74	Không có khuyến cáo cụ thể.
Nước bưởi chùm, 240 mL OD *	40 mg, SD	1,37	Không nên uống một lượng lớn nước bưởi chùm cùng atorvastatin.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ngày	40 mg, SD	1,51	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này một cách thích hợp.
Erythromycin 500 mg QID, 7 ngày	10 mg, SD	1,33	Nên giảm liều tối đa và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, SD	1,18	Không có khuyến cáo cụ thể.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg OD trong 2 tuần	1,00	Không có khuyến cáo cụ thể.
Colestipol 10 g BID, 28 tuần	40 mg OD trong 28 tuần	0,74**	Không có khuyến cáo cụ thể

Chế phẩm huyền phù kháng acid của hydroxid magiê và nhôm, 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 (cho dùng đồng thời)	40 mg SD	1,12	Nếu không thể tránh việc dùng đồng thời, nên cho dùng cùng lúc atorvastatin với rifampin, có theo dõi lâm sàng.
Rifampin 600 mg OD, 5 ngày (liều riêng biệt)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40 mg SD	1,35	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 ngày	40 mg SD	1,03	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ngày	40 mg SD	2,3	Nên giảm liều khởi đầu và theo dõi lâm sàng các bệnh nhân này. Liều atorvastatin không nên vượt quá 20 mg atorvastatin mỗi ngày trong thời gian dùng đồng thời với boceprevir.

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

Xem mục 4.4 và 4.5 để biết ý nghĩa lâm sàng.

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

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

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

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

Atorvastatin và phác đồ liều	Thuốc được dùng đồng thời		
	Thuốc/Liều (mg)	Tỷ lệ AUC ^a	Khuyến cáo lâm sàng
80 mg OD trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg OD, 20 ngày	1,15	Nên theo dõi thích hợp bệnh nhân dùng digoxin.
40 mg OD trong 22 ngày	Thuốc tránh thai dùng qua đường uống OD, 2 tháng -norethindron 1 mg -ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	Không có khuyến cáo cụ thể.
80 mg OD trong 15 ngày	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 ngày	1,08	Không có khuyến cáo cụ thể.
10 mg, OD	Fosamprenavir	0,73	Không có

	<table><tr><td>trong 4 ngày</td><td>1400 mg BID, 14 ngày</td><td></td><td>khuyến cáo cụ thể.</td></tr><tr><td>10 mg OD trong 4 ngày</td><td>Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày</td><td>0,99</td><td>Không có khuyến cáo cụ thể.</td></tr></table> & Biểu thị tỷ lệ giữa các liệu trình khác nhau (dùng thuốc khác đồng thời với atorvastatin so với chỉ dùng riêng atorvastatin). * Cho dùng đồng thời nhiều liều atorvastatin và phenazon cho thấy ảnh hưởng không đáng kể hoặc không có ảnh hưởng có thể nhận thấy lên độ thanh thải của phenazon. OD = một lần mỗi ngày; SD = liều đơn; BID = hai lần mỗi ngày.	trong 4 ngày	1400 mg BID, 14 ngày		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.	
trong 4 ngày	1400 mg BID, 14 ngày		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.							
4.8. Tác dụng không mong muốn Atorvastatin nhìn chung được dung nạp tốt, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ và thoáng qua. Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả dược trên 16066 bệnh nhân (8755 người dùng Lipitor 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 không mong muốn 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 trùng: 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	4.8. Tác dụng không mong muốn Trong dữ liệu nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng giả dược trên 16066 bệnh nhân (8755 người dùng Lipitor 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. Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và sau khi thuốc lưu hành rộng rãi, bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của Lipitor. Tần suất tác dụng không mong muốn ước tính được phân loại theo quy ước sau đây: thường gặp (≥ 1/100, < 1/10); ít gặp (≥ 1/1.000, < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000, < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000), chưa biết (không ước tính được từ dữ liệu sẵn có). Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Thường gặp: viêm mũi-họng Rối loạn máu và hệ bạch huyết: Hiếm gặp: giảm tiểu cầu	- Cập nhật thông tin về tác dụng không mong muốn theo theo UK-SPC ngày 6 tháng 1 năm 2017								

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 đối chứng giả dược 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: mày đay

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: mỏi cơ, đau cơ

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: khó ở, sốt

Xét nghiệm: bạch cầu trong nước tiểu dương tính

Không phải tất cả các tác dụng không mong muốn 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 không mong muốn tương tự nhóm điều trị bằng giả dược, khi không xét đến nguyên nhân thì tác dụng không mong muốn 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 hệ miễn dịch:

Thường gặp: phản ứng dị ứng

Rất hiếm gặp: quá mẫn

Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa:

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, dị cảm, giảm cảm giác, loạn vị giác, mất trí nhớ

Hiếm gặp: bệnh thần kinh ngoại biên

Rối loạn mắt

Ít gặp: nhìn mờ

Hiếm gặp: rối loạn thị giác

Rối loạn tai và tai trong

Ít gặp: ù tai

Rất hiếm gặp: giảm thính giác

Rối loạn hệ hô hấp, ngực và trung thất:

Thường gặp: đau họng-thanh quản, chảy máu cam

Rối loạn hệ tiêu hóa:

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

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

Rối loạn gan mật

Ít gặp: viêm gan

Hiếm gặp: ứ mật

Rất hiếm gặp: suy gan

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 hệ tiêu hóa: viêm tụy; Rối loạn da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì da do nhiễm độc, phù mạch, ban đỏ đa dạng, ban có bóng nước; Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: ly giải cơ vân, bệnh cơ hoại tử do miễn dịch, viêm cơ, đau lưng; Rối loạn toàn thân và tại chỗ: đau ngực, phù ngoại biên, mệt mỏi.	Rối loạn da và mô dưới da Ít gặp: mề đay, phát ban trên da, ngứa, rụng tóc Hiếm gặp: phù mạch thần kinh, viêm da bóng nước bao gồm hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết: Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau chi, co cứng cơ, sưng khớp, đau lưng Ít gặp: đau cổ, mỏi cơ Hiếm gặp: bệnh cơ, viêm cơ, tiêu cơ vân, chấn thương gân, đôi khi biến chứng thành đứt gân Chưa biết: bệnh cơ hoại tử do miễn dịch Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú Rất hiếm gặp: nữ hóa tuyến vú Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc Ít gặp: khó ở, suy nhược, đau ngực, phù ngoại biên, kiệt sức, sốt Xét nghiệm: Thường gặp: chức năng gan bất thường, tăng creatin kinase huyết Ít gặp: tế bào bạch cầu trong nước tiểu Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, đã có báo cáo tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh ở bệnh nhân được cho dùng Lipitor. Các thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua và không cần gián đoạn điều trị. Transaminase trong huyết thanh tăng rõ rệt về lâm sàng (> 3 lần giới hạn trên bình thường) ở 0,8% bệnh nhân dùng Lipitor. Tình trạng này có liên quan đến liều và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân. Nồng độ creatin kinase (CK) trong huyết thanh tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường ở 2,5% bệnh nhân dùng Lipitor, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác trong thử nghiệm lâm sàng. Các nồng độ cao hơn 10 lần khoảng trên bình	
--	---	--

	thường gặp ở 0,4% bệnh nhân được điều trị bằng Lipitor (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Bệnh nhi Các bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi được điều trị bằng atorvastatin có đặc điểm tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như bệnh nhân dùng giả dược, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất quan sát thấy ở cả hai nhóm, bất kể được đánh giá do nguyên nhân nào, đều là nhiễm trùng. Không quan sát thấy tác động đáng kể về lâm sàng lên sự tăng trưởng và trưởng thành giới tính được theo dõi trong một nghiên cứu 3 năm dựa trên đánh giá sự trưởng thành và phát triển tổng thể, đánh giá theo giai đoạn dậy thì Tanner, và đo chiều cao và cân nặng. Đặc tính an toàn và khả năng dung nạp ở bệnh nhi cũng tương tự như đặc tính an toàn đã biết của atorvastatin ở người lớn. Cơ sở dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 520 bệnh nhi được cho dùng atorvastatin, trong đó 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 121 bệnh nhân từ 6 đến 9 tuổi, và 392 bệnh nhân từ 10 đến 17 tuổi. Theo dữ liệu có sẵn, thì tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn ở trẻ em là tương tự như ở người lớn. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin: • Rối loạn chức năng sinh dục. • Trầm cảm. • Các trường hợp ngoại lệ mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị dài hạn (xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). • Tiểu đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử bị cao huyết áp).	
5.1 Đặc tính dược lực học	5.1 Đặc tính dược lực học	*** - Sửa lỗi dịch thuật - Cập nhật thông tin về dược lực học trên bệnh nhi

Atorvastatin calci là bột kết tinh màu từ trắng đến trắng ngà, thực tế không tan trong các dung dịch nước có độ pH ≤ 4. Tan rất ít trong nước cất, dung dịch đậm **phosphate** có độ pH 7,4 và **acetonitrile**; tan nhẹ trong cồn ethanol và tan dễ dàng trong cồn methanol.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-Co-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 đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C- toàn phần, LDL-C, và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và **triglycerid** và làm tăng nhẹ HDL-C.

...

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
... phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quy)	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

Atorvastatin calci là bột kết tinh màu từ trắng đến trắng ngà, thực tế không tan trong các dung dịch nước có độ pH ≤ 4. Tan rất ít trong nước cất, dung dịch đậm **phosphat** có độ pH 7,4 và **acetonitril**; tan nhẹ trong cồn ethanol và tan dễ dàng trong cồn methanol.

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế cạnh tranh và chọn lọc men khử HMG-CoA, một men quyết định về mức độ trong quá trình tổng hợp cholesterol chuyển đổi HMG-Co-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 đồng hợp tử và dị hợp tử, các thể tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và rối loạn lipid máu hỗn hợp, atorvastatin làm giảm C- toàn phần, LDL-C, và apo B. Atorvastatin cũng làm giảm cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C) và **triglycerid**, và làm tăng nhẹ HDL-C.

...

Phòng ngừa biến chứng tim mạch

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số biến cố (atorvastatin so với giả dược)	Giá trị p
... phẫu thuật bắc cầu mạch vành, nong mạch vành qua da, tái thông mạch, đột quy)	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 thâm lặng)	42 %	38 so với 64	0,0070

theo UK – SPC ngày 6 tháng 1 năm 2017

Vừa xơ động mạch

... Trong nhóm dùng atorvastatin (n=253), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích vừa 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).

Đột quy tái phát

Những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg bị ~~bất kỳ loại~~ đột quy ~~hào~~ ít hơn ...

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
... Đau thắt ngực đầu tiên	615	(12,3)	545	(10,9)	0,88 (0,79;0,99)

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 quy tử vong ít hơn về số lượng ở các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg. Tỷ lệ

Vừa xơ động mạch

... Trong nhóm dùng atorvastatin (n=253), sự thay đổi phần trăm trung bình từ mức cơ bản trong tổng thể tích vừa **xơ 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).

Đột quy tái phát

Những bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin 80 mg bị đột quy ít hơn, **đù là bất kì loại đột quy nào ...**

Phòng ngừa thứ phát các biến cố tim mạch

Tiêu chí chính có ý nghĩa	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
...Đau thắt ngực đầu tiên	615	12,3	545	10,9	0,88 (0,79-0,99)

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 quy tử vong ít hơn về số lượng ở các nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng **atorvastatin** 10 mg. Tỷ lệ

các đối tượng tử vong không do tim mạch nhiều hơn về số lượng ở nhóm dùng atorvastatin 80 mg so với nhóm dùng atorvastatin 10 mg.

...

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

Trong một nghiên cứu mù đôi, có kiểm chứng với giả được 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 đến 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 được (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 căn gia đình có tăng cholesterol máu có tính gia đình hoặc có tiền căn bệnh tim mạch sớm có mối quan hệ bậc một hoặc bậc hai với bệnh nhân. LDL-C trung bình trước điều trị là 218,6 mg/dL (trong khoảng 138,5–385,0 mg/dL) ở nhóm atorvastatin và 230,0 mg/dL (trong khoảng 160,0–324,5 mg/dL) ở nhóm giả được. Liệu 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 78 người (55,7%).

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



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.

...

Bệnh nhi

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi từ 6 đến 17 tuổi

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

Liều ban đầu của atorvastatin là 5 mg mỗi ngày dưới dạng một viên nhai trong Nhóm A và 10 mg mỗi ngày dưới dạng viên nén trong Nhóm B. Liệu atorvastatin được cho phép tăng gấp đôi nếu một đối tượng chưa đạt LDL-C mục tiêu là $< 3,35$ mmol/L vào Tuần 4 và nếu atorvastatin được dung nạp tốt.

Giá trị trung bình của LDL-C, TC, VLDL-C, và Apo B giảm muộn nhất vào Tuần 2 cho tất cả các đối tượng. Với các đối tượng được tăng liều gấp đôi, quan sát thấy còn giảm thêm sớm nhất sau 2 tuần, trong lần đánh giá đầu tiên, sau khi tăng liều. Mức giảm phần trăm trung bình của các thông số lipid là tương tự ở cả hai nhóm, bất kể các đối tượng tiếp tục sử dụng liều ban đầu hay tăng liều ban đầu lên gấp đôi. Ở Tuần 8, trung bình, thay đổi phần trăm từ giá trị ban đầu của LDL-C và TC tương ứng là khoảng 40% và 30% trong các khoảng nồng độ thử nghiệm.

Trong một nghiên cứu thứ 2, nhãn mở, một nhánh, 271 trẻ em trai và trẻ em gái có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử đã được chọn và điều trị với atorvastatin trong thời gian tối đa 3 năm. Tiêu chí

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

Nhóm	N	C—toàn phần	LDL-C	HDL-C	Triglyce- ride	Apolipo protein
Già được Atorvas- tatin	47 140	-1,5 -31,4	-0,4 -30,6	-1,9 2,8	1,0 -12,0	0,7 -34,0

C—toàn phần= cholesterol toàn phần; LDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp; HDL-C= cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao; TG=triglyceride

chọn vào nghiên cứu yêu cầu được xác nhận có tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L (khoảng 152 mg/dL). Nghiên cứu bao gồm 139 trẻ em có giai đoạn phát triển bệnh ở giai đoạn Tanner 1 (thường từ 6-10 tuổi). Liều atorvastatin (1 lần/ngày) khởi đầu là 5 mg (viên nhai) ở trẻ dưới 10 tuổi. Trẻ từ 10 tuổi trở lên được dùng liều khởi đầu 10 mg atorvastatin (1 lần/ngày). Tất cả trẻ em có thể được điều chỉnh đến liều cao hơn để đạt mục tiêu $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Liều trung bình cho trẻ từ 6-9 tuổi là 19,6 mg và liều trung bình cho trẻ 10 tuổi trở lên là 23,9 mg.

Mức LDL-C (+/- SD) ban đầu là 6,12 (1,26) mmol/L tức là khoảng 233 (48) mg/dL. Xem kết quả cuối cùng trong bảng dưới.

Dữ liệu thu được cũng cho thấy không có ảnh hưởng của thuốc lên sự tăng trưởng hoặc sự phát triển (như chiều cao, cân nặng, BMI, giai đoạn Tanner, đánh giá của nghiên cứu viên về mức độ trưởng thành và phát triển tổng thể) ở bệnh nhi và thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử được điều trị với atorvastatin trong nghiên cứu kéo dài 3 năm. Không có tác động nào được ghi nhận theo đánh giá của nghiên cứu viên lên chiều cao, cân nặng, BMI theo tuổi hoặc theo giới tính ở mỗi lần thăm khám.

Tác dụng giảm lipid máu của atorvastatin ở nam và nữ thiếu niên có tăng cholesterol máu có tính gia đình di hợp tử (mmol/L)

Thời điểm	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Ban đầu	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Tháng 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Tháng 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)** *

TC= tổng cholesterol; S.D. = độ lệch chuẩn (standard deviation); LDL-C = cholesterol-C tỷ trọng thấp (low density cholesterol-C); HDL-C =

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 được sau 26 tuần trong giai đoạn nghiên cứu mù đôi.

Trong nghiên cứu có kiểm chứng này, không có ảnh hưởng của thuốc trên sự tăng trưởng hoặc sự trưởng thành của giới tính ở trẻ em trai hoặc ảnh hưởng trên thời gian của chu kỳ kinh 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 cứu trong các thử nghiệm có kiểm chứng ở trẻ em. Hiệu quả lâu dài của việc điều trị bằng atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm xuất độ bệnh và xuất độ tử vong ở tuổi trưởng thành hiện vẫn chưa được thiết lập.

cholesterol-C tỷ trọng cao (high density cholesterol-C); TG = triglycerid; Apo B = apolipoprotein B; "Tháng 36/ET" bao gồm cả dữ liệu tới lần thăm khám cuối cùng cho những đối tượng kết thúc tham gia sớm trước mốc 36 tháng dự kiến cũng như dữ liệu đầy đủ 36 tháng ở những đối tượng tham gia đủ 36 tháng; "*" = N ở Tháng 30 cho số liệu này là 207; "***" = N ban đầu cho số liệu này là 270; "****" = N ở Tháng 36/ET cho số liệu này là 243; "#" = g/L cho Apo B

Tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử ở bệnh nhi từ 10 đến 17 tuổi

Trong một nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả dược, tiếp theo là một giai đoạn nhãn mở, 187 bé trai và bé gái đã có kinh nguyệt từ 10 đến 17 tuổi (tuổi trung bình 14,1) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu nghiêm trọng được chọn ngẫu nhiên cho dùng atorvastatin (n=140) hoặc giả dược (n=47) trong 26 tuần và sau đó tất cả đều được cho dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều atorvastatin (một lần mỗi ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và điều chỉnh tăng lên 20 mg nếu nồng độ LDL-C >3,36 mmol/L. Atorvastatin làm giảm rõ rệt nồng độ tổng C, LDL-C, triglycerid, và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù đôi 26 tuần. Giá trị LDL-C đạt được trung bình là 3,38 mmol/L (khoảng: 1,81-6,26 mmol/L) trong nhóm atorvastatin so với 5,91 mmol/L (khoảng: 3,93-9,96 mmol/L) trong nhóm giả dược trong giai đoạn mù đôi 26 tuần.

Một nghiên cứu bổ sung trên bệnh nhi về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân bị tăng cholesterol máu từ 10 đến 18 tuổi cho thấy rằng atorvastatin (N=25) làm giảm rõ rệt LDL-C ở tuần 26 ($p<0,05$) so với colestipol (N=31).

Một nghiên cứu từ thiện đã được thực hiện trên bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nghiêm trọng (bao gồm tăng cholesterol máu dị hợp tử) bao gồm 46 bệnh nhi được điều trị bằng atorvastatin được điều chỉnh liều theo đáp ứng (một số đối tượng được cho dùng 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu này kéo dài 3 năm: LDL-cholesterol giảm 36%.

	Chưa thiết lập được đánh giá hiệu quả dài hạn của liệu pháp atorvastatin trên trẻ em nhằm làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở giai đoạn trưởng thành.	
5.2. Đặc tính dược động học Các đặc tính dược động học và chuyển hoá: ... Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 Lít... Chuyển hóa: ... Các nghiên cứu trên <i>in vitro</i> gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP 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 này. Các nghiên cứu trên <i>in vitro</i> cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4... Các nhóm đối tượng đặc biệt ... Trẻ em: Các nghiên cứu về dược động học chưa được tiến hành ở các bệnh nhân nhi khoa. ... Ảnh hưởng của các thuốc chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin	5.2. Đặc tính dược động học Các đặc tính dược động học và chuyển hoá: ... Phân bố: Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin xấp xỉ 381 L... Chuyển hóa: ... Các nghiên cứu trên <i>in vitro</i> gợi ý tầm quan trọng của quá trình chuyển hóa atorvastatin bởi CYP 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 này. Các nghiên cứu trên <i>in vitro</i> cũng chỉ ra rằng atorvastatin là một chất ức chế yếu đối với CYP 3A4... Các nhóm đối tượng đặc biệt ... Trẻ em: Trong một nghiên cứu 8 tuần, nhãn mở, bệnh nhi (tuổi 6-17) ở giai đoạn Tanner 1 (N=15) và giai đoạn Tanner > 2 (N=24) có tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử và LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với viên nhai 5 hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim 10 hoặc 20 mg atorvastatin một lần mỗi ngày, tương ứng. Khối lượng cơ thể là biến duy nhất thay đổi trong mô hình dược động học trên quần thể atorvastatin. Độ thanh thải qua đường uống của atorvastatin ở bệnh nhi là tương tự với người lớn khi quy đổi theo mối tương quan về khối lượng cơ thể. Mức giảm phù hợp với LDL-C và TC được quan sát thấy trong khoảng nồng độ phơi nhiễm của atorvastatin và o- hydroxyatorvastatin trong nghiên cứu. ... Ảnh hưởng của các thuốc chỉ định đồng thời trên dược động học của atorvastatin	-Sửa lỗi dịch thuật - Cập nhật thông tin về dược động học trên đối tượng trẻ em theo CDS ver 16.0

Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin			Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}		Liều (mg)	Tỷ lệ AUC ^{&}	Tỷ lệ C _{max} ^{&}
#Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg/ngày ^a x 28 ngày	↑7,7 lần	↑9,7 lần	#Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg QD ^a x 28 ngày	8,7	10,7
#Boceprevir 800 mg x 3 lần/ngày ^d , 7 ngày	40 mg liều đơn	↑2,30 lần	↑2,66 lần	#Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^b , 7 ngày	10 mg SD ^c	9,4	8,6
#Lopinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	20 mg/ngày x 4 ngày	↑5,9 lần	↑4,7 lần	#Telaprevir 750 mg mỗi 8h, 10 ngày	20 mg SD	7,9	10,6
#Saquinavir 400 mg x 2 lần/ngày/ Ritonavir 400 mg x 2 lần/ngày, 15 ngày	40 mg/ngày x 4 ngày	↑2,9 lần	↑3,3 lần	#Boceprevir 800 mg TID ^d , 7 ngày	40 mg SD	2,3	2,7
#Clarithromycin 500 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	80 mg/ngày x 8 ngày	↑3,4 lần	↑4,4 lần	#Lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	20 mg QD x 4 ngày	5,9	4,7
#Darunavir 300 mg x 2 lần/ngày /ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 9 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑2,4 lần	↑1,3 lần	#Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 400 mg BID, 15 ngày	40 mg QD x 4 ngày	3,9	4,3
#Itraconazol 200 mg/ngày, 4 ngày	40 mg liều đơn	↑2,3 lần	↑0,2 lần	#Clarithromycin 500 mg BID, 9 ngày	80 mg QD x 8 ngày	4,5	5,4
#Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑1,5 lần	↑1,8 lần	#Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg QD x 4 ngày	3,4	2,2
#Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 4 ngày	↑1,3 lần	↑3,0 lần	#Itraconazol 200 mg QD, 4 ngày	40 mg SD	3,3	1,20
				#Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,5	2,8
				#Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 4 ngày	2,3	4,0
				#Nelfinavir 1250 mg BID, 14 ngày	10 mg QD x 28 ngày	1,74	2,2

#Nelfinavir 1250 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	10 mg/ngày x 28 ngày	↑0,74 lần	↑1,2 lần
#Nước bưởi, 240 mL/ngày *	40 mg, liều đơn	↑0,37 lần	↑0,16 lần
Diltiazem 240 mg/ngày, 28 ngày	40 mg, liều đơn	↑0,51 lần	0 lần
Erythromycin 500 mg x 4 lần/ngày ^c , 7 ngày	10 mg, liều đơn	↑0,33 lần	↑0,38 lần
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg, liều đơn	↑0,15 lần	↓0,12 lần
Cimetidin 300 mg x 4 lần/ngày, 24 tuần	10 mg/ngày trong 2 tuần	↓0,001 lần	↓0,11 lần
Colestipol 10 mg x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg/ngày trong 28 tuần	Không xác định	↓0,26 lần**
Maalox TC [®] 30 mL/ngày, 17 ngày	10 mg/ngày trong 15 ngày	↓0,33 lần	↓0,34 lần
Efavirenz 600 mg/ngày, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓0,41 lần	↓0,01 lần
#Rifampin 600 mg/ngày, 7 ngày (dùng phối hợp) [†]	40 mg liều đơn	↑0,30 lần	↑1,72 lần 
#Rifampin 600 mg/ngày, 5 ngày (liều riêng rẽ) [†]	40 mg liều đơn	↓0,80 lần	↓0,40 lần
#Gemfibrozil 600 mg x 2 lần/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑0,35 lần	↓0,004 lần
#Fenofibrat 160 mg/ngày, 7 ngày	40mg liều đơn	↑0,03 lần	↑0,02 lần

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

Xem phần 4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và

#Nước bưởi chùm, 240 mL QD*	40 mg SD	1,37	1,16
Diltiazem 240 mg QD, 28 ngày	40 mg SD	1,51	1,00
Erythromycin 500 mg QID ^c , 7 ngày	10 mg SD	1,33	1,38
Amlodipin 10 mg, liều đơn	80 mg SD	1,18	0,91
Cimetidin 300 mg QID, 2 tuần	10 mg QD trong 2 tuần	1,00	0,89
Colestipol 10 g x 2 lần/ngày, 28 tuần	40 mg QD trong 28 tuần	Không xác định	0,74**
Maalox TC [®] 30 mL QID, 17 ngày	10 mg QD trong 15 ngày	0,66	0,67
Efavirenz 600 mg QD, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	0,59	1,01
#Rifampin 600 mg QD, 7 ngày (dùng phối hợp) [†]	40 mg SD	1,12	2,9
#Rifampin 600 mg QD, 5 ngày (liều riêng rẽ) [†]	40 mg SD	0,20	0,60
#Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ngày	40mg SD	1,35	1,00
#Fenofibrat 160 mg QD, 7 ngày	40mg SD	1,03	1,02

& Thể hiện tỷ lệ giữa các liệu pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc)

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

* Báo cáo thấy AUC tăng (tỷ lệ AUC 2,5 lần) và/hoặc Cmax (tỷ lệ Cmax 1,71 lần) khi uống lượng lớn nước bưởi chùm (≥ 750 mL – 1,2 L/ngày).

** Tỷ lệ dựa trên mẫu đơn lấy vào 8-16h sau khi uống.

...

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

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

** ~~Mẫu đơn được mất~~ 8-16h sau khi uống.

...

Liều dùng và cách dùng.

^a một lần mỗi ngày

^d ba lần mỗi ngày

^e bốn lần mỗi ngày

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

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Thay đổi AUC ^{&}	Thay đổi C _{max} ^{&}
80 mg/ngày ^a x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg liều đơn ^b	↑ 0,03 lần	↓ 0,11 lần
80 mg/ngày x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg/ngày, 20 ngày [#]	↑ 0,15 lần	↑ 0,20 lần
40 mg/ngày x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống mỗi ngày , 2 tháng - Norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	↑ 0,28 lần ↑ 0,19 lần	↑ 0,23 lần ↑ 0,30 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	↓ 0,27 lần	↓ 0,18 lần
10 mg/ngày x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg x 2 lần/ngày/ritonavir 100 mg x 2 lần/ngày, 14 ngày	Không đổi	Không đổi

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

[#] Xem phần 4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương

Liều dùng và cách dùng.

^a một lần mỗi ngày

^b hai lần mỗi ngày

^c liều đơn

^d ba lần mỗi ngày

^e bốn lần mỗi ngày

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

Atorvastatin	Thuốc được chỉ định đồng thời và chế độ liều dùng		
	Thuốc/Liều (mg)	Tỷ lệ AUC ^{&}	Tỷ lệ C _{max} ^{&}
80 mg QD ^{aa} x 15 ngày	Antipyrin, 600 mg SD ^b	1,03	0,89
80 mg QD x 14 ngày	Digoxin 0,25 mg QD, 20 ngày [#]	1,15	1,20
40 mg QD x 22 ngày	Thuốc tránh thai đường uống QD, 2 tháng - Norethindron 1 mg - Ethinyl estradiol 35 µg	1,28 1,19	1,23 1,30
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID ^c , 7 ngày	1,08	0,96
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 ngày	0,73	0,82
10 mg QD x 4 ngày	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 ngày	0,99	0,94

[&] Thể hiện tỷ lệ giữa các liệu pháp (dùng đồng thời thuốc khác với atorvastatin so với atorvastatin đơn độc)

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

^a một lần mỗi ngày;

tác khác về ý nghĩa lâm sàng ^a một lần mỗi ngày; ^b liều đơn	^b liều đơn ^c hai lần mỗi ngày	
5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng Tính gây ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản - ...Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm trên chuột nhắt, tỉ lệ mắc u tế bào gan ở nam-giới và ung thư biểu mô tế bào gan ở nữ-giới tăng lên khi dùng liều tối đa... ...Cả hai xét nghiệm Ames với <i>Salmonella typhimurium</i> và <i>Escherichia coli</i> và xét nghiệm đột biến tiền gen hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) <i>in vitro</i> trên tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc đều cho kết quả âm tính...	5.3. Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng Tính gây ung thư, đột biến, giảm khả năng sinh sản - ...Trong một nghiên cứu kéo dài 2 năm trên chuột nhắt, tỉ lệ mắc u tế bào gan ở chuột đực và ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột cái tăng lên khi dùng liều tối đa... ...Cả hai xét nghiệm Ames với <i>Salmonella typhimurium</i> và <i>Escherichia coli</i> và xét nghiệm đột biến gen hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) <i>in vitro</i> trên tế bào phổi của chuột hamster Trung Quốc đều cho kết quả âm tính...	- Sửa lỗi dịch thuật
6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1.9, Road 689 Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico, Mỹ. Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức. Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất ® Nhãn hiệu đã đăng ký LPD Date: 31 December, 2014 Reference CDS Date: November 05, 2014 Reference HA decision: Vietnam HA Letter. 12048/QLD-DK dated 4 Dec 2008, Letter. 5074 dated 5 Apr 2013- Adverse event of Statin group	6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói Viên nén bao phim Lipitor 10mg, 20mg, 40mg: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim. Nhà sản xuất: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Km 1.9, Road 689 Vega Baja, PR 00693, Puerto Rico, Mỹ. Nhà đóng gói & xuất xưởng: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstatte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Đức. ® Nhãn hiệu đã đăng ký LPD Date: 25 Jul, 2017 Reference CDS Date: 12 April, 2016 Reference UK SPC Date: 16 January, 2017 Reference US PI Date: 16 June, 2017 Reference HA decision: Vietnam HA Letter 12048/QLD-DK dated 4 Dec 2008, Letter 5074 dated 5 Apr 2013 – Adverse event of Statin group	- Cập nhật tài liệu tham khảo - Cập nhật phiên bản CDS từ version 14.0 lên version 16.0

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC**

**CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Số: 2368 / QLD-ĐK
V/v tăng hạn dùng của thuốc

Hà Nội, ngày 31 tháng 01 năm 2018

Kính gửi: Pfizer Thailand Ltd.
Địa chỉ: Floor 36, 37 United Center Building, 323 Silom Road,
Silom, Bangrak, Bangkok 10500, Thailand

Ngày 12/09/2017, Cục Quản lý Dược nhận được đơn đề nghị đề ngày 18/08/2017 và các tài liệu có liên quan của công ty (số tiếp nhận 1326/TĐNN) về việc tăng hạn dùng của thuốc đối với thuốc nước ngoài đã được cấp số đăng ký lưu hành,

Căn cứ Thông tư số 44/2014/TT-BYT ngày 25/11/2014 của Bộ Y tế Quy định việc đăng ký thuốc, Thông tư số 06/2016/TT-BYT ngày 08/03/2016 của Bộ Y tế về Quy định ghi nhãn thuốc,

Căn cứ biên bản thẩm định hồ sơ thay đổi/ bổ sung, Cục Quản lý Dược có ý kiến như sau:

Đồng ý để công ty được tăng hạn dùng của thuốc từ 24 tháng thành 36 tháng đối với các thuốc:

1. Lipitor, số đăng ký: VN-17767-14
2. Lipitor, số đăng ký: VN-17768-14
3. Lipitor, số đăng ký: VN-17769-14

Cụ thể:

- Hạn dùng đã được duyệt: 24 tháng
- Hạn dùng thay đổi: 36 tháng

Ngoài nội dung được thay đổi trên, tất cả các nội dung khác giữ nguyên như hồ sơ đăng ký thuốc lưu tại Cục Quản lý Dược.

Công ty đăng ký, nhà sản xuất phải chịu trách nhiệm về chất lượng đối với thuốc lưu hành trên thị trường, nội dung ghi trên nhãn thuốc, quy định về sở hữu trí tuệ liên quan đến nhãn hiệu hàng hoá của thuốc và có trách nhiệm thông báo sự thay đổi này đến các cơ quan liên quan và khách hàng.

Sau 06 tháng kể từ ngày ký công văn này, công ty không được nhập khẩu thuốc trên với hạn dùng cũ của thuốc.

Cục Quản lý Dược thông báo để công ty biết và thực hiện đúng các quy định của Việt Nam về lưu hành thuốc./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Lưu: VT, ĐKT (V).

**KT.CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Đỗ Văn Đông