



Tên và địa chỉ của nhà nhập khẩu:

**CHỈ DÙNG THEO CHỈ ĐỊNH CỦA BÁC SĨ.
ĐỂ XA TẮM TAY TRẺ EM!
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.**

**R₁
THUỐC BÁN THEO ĐƠN**

Torvazin®
Atorvastatin **10 mg**

3 vỉ x 10 viên nén bao phim

10

EGIS

Torvazin® 10 mg
3 vỉ x 10 viên nén bao phim

Pharmacode

**BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT**
Lần đầu: 23/11/2016

Archi Nr

Torvazin® 10 mg
3 vỉ x 10 viên nén bao phim

SDK:

EGIS PHARMACEUTICALS P.A.
Budapest - Hungary

Pharmacode

QH
XSN
338 V/1/05

Hoạt chất: Trong mỗi viên nén bao phim có **10 mg Atorvastatin** (tương đương với 10,36 mg atorvastatin calci)

Tá dược: Lactose monohydrat, croscopolidon, calci carbonat: 95MD - Ultra 250 (calci carbonat, malhodextrin, polysoibat 80), povidon K30, magnesi stearate, opadry-Y-1-7000 White (hypromellose, titan dioxide CI 77891 E, 171, macrogol 400).

Thuốc uống

Chỉ định, chống chỉ định, liều dùng, cách dùng và các thông tin khác:

xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

Giữ thuốc trong bao bì gốc.

NHÀ SẢN XUẤT:

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
7701 SZ: 1106 Budapest, Keresztúri út 30/38., Hungary
NHÀ MÁY: 1165 Budapest, Békányföldi út 118-120., Hungary

Vietnam

EGIS

- Pantone Black
- Pantone 336 C - 10%-100%
- Pantone 144 C - 20%-100%
- Pantone 336 C - 70%
- Pantone 336 C-20%

Kovácsné/2015.03.25.



Handwritten red text: 15/06/16

6420A1211 01 12 14

Số lô SX: HD:



EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Budapest - Hungary

Name: Torvazin 10mg ftbl aluf 171mm Vietnam
Colour: Pantone Black

Viên nén bao phim Torvazin 10 mg
Viên nén bao phim Torvazin 20 mg
Atorvastatin

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sỹ.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của thầy thuốc*

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: mỗi viên nén bao phim chứa 10 mg atorvastatin (tương đương với 10,36 mg atorvastatin calci) hoặc 20 mg atorvastatin (tương đương 20,72 mg atorvastatin calci).

Tá dược:

Tá dược lõi viên: lactose monohydrat, crospovidon, calci carbonat 95MD - Ultra 250 (calci carbonat, maltodextrin, polysorbat 80), povidon K 30, magnesi stearat.

Tá dược bao phim: Opadry-Y-1-7000 White (hypromellose, titan dioxyd CI 77891 E 171, macrogol 400).

Mỗi viên nén bao phim 10mg chứa 119,44 mg lactose monohydrat và mỗi viên nén bao phim 20 mg chứa 238,88 mg lactose monohydrat.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả:

Viên nén bao phim Torvazin 10 mg: viên nén bao phim hình tròn, hơi lồi hai mặt, trắng hoặc gần như trắng và không mùi hoặc gần như không mùi. Trên một mặt của viên nén bao phim có khắc mã E 541 được cách điệu hóa và không khắc trên mặt còn lại.

Viên nén bao phim Torvazin 20 mg: Viên nén bao phim hình tròn, hơi lồi hai mặt, trắng hoặc gần như trắng và không mùi hoặc gần như không mùi. Trên một mặt của viên nén bao phim có khắc mã E 542 được cách điệu hóa và không khắc trên mặt còn lại.

CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

Chỉ định điều trị

Tăng cholesterol máu

Torvazin được chỉ định điều trị hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, và các triglycerid ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 10 tuổi trở lên mắc chứng tăng cholesterol máu nguyên phát bao gồm cả tăng cholesterol máu gia đình (kiểu dị hợp tử) hoặc tăng lipid máu hỗn hợp (tương ứng với các títíp IIa và IIb theo phân loại Fredrickson) khi đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác là không đủ.

Torvazin cũng được chỉ định để làm giảm cholesterol toàn phần và LDL-C ở người lớn tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, hỗ trợ cho các biện pháp giảm lipid khác (như trích ly LDL) hoặc khi các phương pháp này không thực hiện được.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Phòng ngừa các tai biến tim mạch ở bệnh nhân có nguy cơ cao xảy ra tai biến tim mạch lần đầu (xem phần Đặc tính dược động học), được dùng như một loại thuốc hỗ trợ cho việc điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân cần tuân theo chế độ ăn kiêng giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị bằng atorvastatin.

Liều dùng cần được xác định cho từng bệnh nhân căn cứ vào nồng độ LDL-C ban đầu, mục đích của việc điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khởi đầu thông thường là 10 mg một lần mỗi ngày. Nên điều chỉnh liều dùng sau khoảng thời gian 4 tuần hoặc hơn. Liều dùng tối đa là 80 mg mỗi ngày một lần.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu hỗn hợp

Phần lớn các bệnh nhân được kiểm soát với liều atorvastatin 10 mg một lần mỗi ngày. Đáp ứng với điều trị đạt được trong vòng 2 tuần, và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong suốt quá trình điều trị kéo dài.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử

Bệnh nhân nên dùng atorvastatin với liều khởi đầu 10 mg mỗi ngày. Liều dùng nên được xác định cho từng bệnh nhân và điều chỉnh sau mỗi 4 tuần tới liều 40 mg mỗi ngày. Sau đó, có thể tăng liều dùng đến liều tối đa là 80 mg mỗi ngày hoặc có thể dùng kết hợp với nhựa gắn acid mật với 40 mg atorvastatin 1 lần mỗi ngày.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử

Các dữ liệu đã biết còn hạn chế (xem phần Đặc tính dược động học).

Liều atorvastatin cho bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử là 10 đến 80 mg mỗi ngày (xem phần Đặc tính dược động học). Nên dùng atorvastatin với vai trò hỗ trợ cho các phương pháp điều trị hạ lipid máu khác (như trích ly LDL) ở những bệnh nhân này hoặc khi các phương pháp này không thực hiện được.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Trong những thử nghiệm phòng ngừa ban đầu liều lượng là 10 mg/ngày. Có thể cần thiết phải dùng liều lượng cao hơn để đạt được nồng độ LDL-C theo các hướng dẫn hiện hành.

Bệnh nhân suy thận

Không cần phải điều chỉnh liều lượng (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Bệnh nhân suy gan

Thận trọng khi dùng Torvazin cho bệnh nhân suy gan (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và Đặc tính dược động học).

Không dùng Torvazin cho bệnh nhân mắc bệnh gan hoạt động (xem phần Chống chỉ định).

Sử dụng thuốc ở người già

Hiệu quả và độ an toàn ở bệnh nhân trên 70 tuổi khi sử dụng ở liều khuyến cáo tương tự như ở người trẻ tuổi.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Tăng cholesterol máu:

Việc dùng thuốc cho trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở trẻ em và bệnh nhân cần được đánh giá lại tình trạng bệnh một cách thường xuyên.

Đối với bệnh nhân tuổi từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến nghị cho atorvastatin là 10 mg

mỗi ngày và chuẩn liều tới liều 20 mg mỗi ngày. Cần điều chỉnh liều tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhi. Dữ liệu an toàn khi dùng thuốc cho trẻ em với liều cao hơn 20 mg, tương ứng với khoảng 0,5 mg/kg còn hạn chế.

Kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em 6 - 10 tuổi còn hạn chế (xem phần Đặc tính dược động học). Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi.

Cách dùng

Torvazin được dùng theo đường uống. Atorvastatin được dùng ngày 1 lần và có thể được uống bất kỳ lúc nào trong ngày, có kèm theo thức ăn hoặc không.

Nước ép bưởi làm tăng sinh khả dụng của atorvastatin, làm tăng nguy cơ bệnh cơ.

Các statin và nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol) có cơ chế tác dụng bổ sung cho nhau; phối hợp các nhóm thuốc này có tác dụng cộng lực trên cholesterol LDL. Khi dùng các statin cùng với nhựa gắn acid mật, thì dụ cholestyramin, phải uống statin vào lúc đi ngủ, 2 giờ sau khi uống nhựa để tránh tương tác rõ rệt do thuốc gắn vào nhựa.

Chống chỉ định

Torvazin được chống chỉ định ở các bệnh nhân:

- quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.
- mắc bệnh gan hoạt động hoặc tăng transaminase huyết thanh dai dẳng không rõ nguyên nhân, vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường
- trong thời kỳ mang thai, khi cho con bú và ở phụ nữ có khả năng mang thai mà không áp dụng các biện pháp tránh thai thích hợp (xem phần Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú).

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc

Trước và trong khi điều trị với statin, nên kết hợp kiểm soát cholesterol máu bằng các biện pháp như chế độ ăn, giảm cân, tập thể dục, và điều trị các bệnh có thể là nguyên nhân của tăng lipid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy cần sử dụng nồng độ cholesterol LDL để bắt đầu điều trị và đánh giá đáp ứng điều trị. Chỉ khi không xét nghiệm được cholesterol LDL, mới sử dụng cholesterol toàn phần để theo dõi điều trị.

Ảnh hưởng trên gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, một số ít người bệnh uống statin thấy tăng rõ rệt transaminase huyết thanh (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường). Khi ngừng thuốc ở những bệnh nhân này, nồng độ transaminase thường hạ từ từ về mức trước điều trị. Một vài người trong số những bệnh nhân này trước khi điều trị với statin đã có những kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường và/ hoặc uống nhiều rượu.

Bệnh nhân cần làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. Cần phải tiến hành các xét nghiệm chức năng gan đối với những bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc các triệu chứng của tổn thương gan. Bệnh nhân có nồng độ transaminase tăng cao cần được theo dõi cho đến các bất thường đã được giải quyết. Nếu nồng độ transaminase vẫn tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường, thì cần giảm liều hoặc ngừng sử dụng Torvazin (xem phần Các tác dụng không mong muốn).

Thận trọng khi dùng atorvastatin cho bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan.

Phòng ngừa đột quỵ bằng cách tích cực giảm nồng độ cholesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Theo một phân tích hậu nghiệm về các phân nhóm đột quỵ ở bệnh nhân không mắc bệnh mạch vành mới bị đột quỵ hoặc cơn nhồi máu thoáng qua thì tỷ lệ đột quỵ xuất huyết ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với atorvastatin 80 mg cao hơn so với dùng giả dược. Nguy cơ gia tăng đã đặc biệt được lưu ý ở các bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ở khuyết trước khi điều trị. Đối với các bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết hoặc nhồi máu ở khuyết, sự cân bằng giữa nguy cơ và lợi ích của atorvastatin 80 mg chưa được xác định và nguy cơ tiềm ẩn của đột quỵ xuất huyết cần được xem xét một cách thận trọng trước khi bắt đầu điều trị (xem phần Đặc tính dược động học).

Ảnh hưởng đối với cơ xương

Atorvastatin cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, trong những trường hợp ít gặp có thể gây ảnh hưởng đến cơ xương và gây đau cơ, viêm cơ và bệnh cơ có thể tiến triển thành hội chứng tiêu cơ vân, một tình trạng có thể đe dọa tính mạng biểu hiện bởi nồng độ creatine kinase (CK) tăng cao đáng kể (>10 lần giới hạn trên của mức bình thường), myoglobin máu và myoglobin niệu có thể dẫn đến suy thận.

Trước khi điều trị

Atorvastatin cần được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân có các yếu tố ảnh hưởng đến hội chứng tiêu cơ vân như:

- Nhược giáp
- Suy giảm chức năng thận
- Tiền sử bản thân hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh cơ di truyền
- Tiền sử bị bệnh cơ do sử dụng statin hoặc fibrat trước đó
- Tiền sử bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu
- Bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi).
- Các tình trạng có thể gây tăng nồng độ thuốc trong huyết tương, như các tương tác thuốc (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác) và các đối tượng bệnh nhân đặc biệt kể cả các bệnh nhân có yếu tố di truyền (xem phần Đặc tính dược động học)

Đối với các trường hợp này, cần cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích của việc điều trị và cần phải theo dõi lâm sàng. Trước khi điều trị cần tiến hành đo nồng độ CK và nếu nồng độ CK ban đầu tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì không nên bắt đầu điều trị bằng Atorvastatin.

Liều pháp Atorvastatin phải tạm ngừng hoặc thôi hẳn ở bất cứ người bệnh nào có biểu hiện bị bệnh cơ cấp và nặng hoặc có yếu tố nguy cơ để bị suy thận cấp do tiêu cơ vân ví dụ như nhiễm khuẩn cấp nặng, hạ huyết áp, phẫu thuật và chấn thương lớn, bất thường về chuyển hóa, nội tiết, điện giải hoặc cơ giết không kiểm soát được.

Phải khuyến người bệnh dùng statin báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ nguyên nhân, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt.

Đo nồng độ Creatine kinase

Không nên đo nồng độ Creatine kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng nồng độ CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể trước khi điều trị (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên thực hiện một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày.

Trong khi điều trị

- Nên yêu cầu bệnh nhân thông báo ngay khi có đau cơ, yếu cơ hay cơ cứng cơ đặc biệt khi có kèm theo mệt mỏi hoặc sốt.
- Nếu các triệu chứng này xảy ra trong khi bệnh nhân dùng atorvastatin, thì cần đo nồng độ CK. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể (> 5 lần giới hạn trên của mức bình thường) thì nên ngừng việc điều trị.

- Nếu các triệu chứng về cơ là nghiêm trọng và gây ra khó chịu hằng ngày, ngay cả khi nồng độ CK ≤ 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, cần xem xét việc ngừng điều trị.
- Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở về bình thường thì nên xem xét việc dùng lại atorvastatin hay một statin khác ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ.
- Phải ngưng dùng atorvastatin nếu nồng độ CK tăng đáng kể về mặt lâm sàng (>10 lần giới hạn trên của mức bình thường), hoặc nếu chẩn đoán hay nghi ngờ chứng tiêu cơ vân.

Điều trị đồng thời cùng với các thuốc khác

Nguy cơ tiêu cơ vân gia tăng khi atorvastatin được dùng đồng thời với các thuốc có thể gây tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương như các chất ức chế mạnh hoặc chất nền CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển (ví dụ colchicin, cyclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV và HCV-protease bao gồm cả ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, v.v). 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. Nguy cơ bệnh cơ có thể cũng gia tăng do việc dùng đồng thời gemfibrozil và các dẫn xuất của acid fibric khác, erythromycin, niacin và ezetimibe. Nếu có thể, cần xem xét các liệu pháp thay thế (không tương tác) thay cho các thuốc này.

Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời các thuốc này cùng với atorvastatin, thì cần thận trọng cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của việc điều trị. Khi bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, thì nên dùng atorvastatin với liều thấp hơn liều tối đa. Ngoài ra, khi dùng các thuốc ức chế mạnh CYP3A4, thì cần dùng atorvastatin với liều khởi đầu thấp hơn và cần tiến hành theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Không nên dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic, do đó cần xem xét việc ngưng sử dụng atorvastatin trong thời gian điều trị bằng acid fusidic (xem phần Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được ghi nhận khi dùng một số statin, đặc biệt là điều trị dài ngày (xem mục Các tác dụng không mong muốn). Biểu hiện thường gặp nhất bao gồm khó thở, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân bị bệnh phổi kẽ, nên ngưng sử dụng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng nồng độ đường huyết ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường, gây tăng đường huyết dẫn đến cần phải điều trị. Tuy nhiên, nguy cơ này không đáng kể so với việc giảm nguy cơ tim mạch của statin và do đó không phải là lý do để ngưng điều trị bằng statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, chỉ số khối cơ thể (BMI) > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo các hướng dẫn quốc gia.

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Độ an toàn khi dùng thuốc cho trẻ em chưa được xác định (xem phần Các tác dụng không mong muốn).

Thời kỳ mang thai

Chỉ dùng atorvastatin cho phụ nữ ở độ tuổi sinh đẻ khi họ chắc chắn không mang thai và chỉ trong trường hợp tăng cholesterol máu rất cao mà không đáp ứng với các thuốc khác.

Tá dược

Torvazin chứa lactose. Bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp khiến không dung nạp được galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên atorvastatin

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) và là một chất nền để vận chuyển protein chẳng hạn chất vận chuyển hấp thu tại gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời các thuốc là các chất ức chế hoặc chất nền (ví dụ colchicin) của CYP3A4 hoặc các protein vận chuyển có thể dẫn đến làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương và làm tăng nguy cơ mắc 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 thuốc giảm cholesterol khác chẳng hạn dẫn xuất của acid fibric và ezetimibe (xem phần 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 đáng kể nồng độ atorvastatin (xem Bảng 1 và thông tin cụ thể dưới đây). Nên tránh dùng đồng thời các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ cyclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol và các chất ức chế HIV và HCV protease bao gồm cả tipranavir + ritonavir, telipravir,

v.v) nếu có thể. Trong các trường hợp không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc ức chế protease cùng với atorvastatin, cần phải dùng thận trọng và nên dùng liều atorvastatin thấp nhất (lopanavir + ritonavir) hoặc dùng không quá 40 mg atorvastatin/ ngày (nelfinavir) hoặc không quá 20mg/ngày (darunavir + ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir + ritonavir, saquinavir + ritonavir) (xem Bảng 1).

Chất ức chế CYP3A4 trung bình (như erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương (xem Bảng 1). Nguy cơ bệnh cơ gia tăng đã được ghi nhận khi sử dụng erythromycin đồng thời với các statin. Nghiên cứu về tương tác thuốc đánh giá ảnh hưởng của amiodaron hoặc verapamil đến atorvastatin chưa được tiến hành. Cả amiodaron và verapamil được biết gây ức chế hoạt động của CYP3A4 và khi dùng đồng thời với atorvastatin có thể gây tăng mức tiếp xúc với atorvastatin. Do đó, nên xem xét dùng atorvastatin với liều thấp hơn liều tối đa và cần theo dõi lâm sàng phù hợp cho bệnh nhân dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc ức chế CYP3A4 mức độ trung bình. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều thuốc ức chế CYP3A4.

Chất gây cảm ứng CYP3A4

Dùng đồng thời atorvastatin với các thuốc cảm ứng cytochrome P450 3A (chẳng hạn efavirenz, rifampin, St. John's Wort) có thể dẫn đến giảm nồng độ atorvastatin trong huyết tương mức độ khác nhau. Do cơ chế tương tác kép của rifampin, (cảm ứng cytochrome P450 3A và ức chế chất vận chuyển hấp thu tế bào gan OATP1B1), nên khuyến nghị việc dùng đồng thời atorvastatin cùng với rifampin, bởi vì dùng atorvastatin sau khi dùng rifampin làm giảm đáng kể nồng độ atorvastatin trong huyết tương. Tuy nhiên, ảnh hưởng của rifampin lên nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan vẫn chưa được biết và nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, cần phải theo dõi bệnh nhân cẩn thận để kiểm soát hiệu quả điều trị.

Các chất ức chế protein vận chuyển

Các chất ức chế protein vận chuyển (ví dụ cyclosporin) có thể làm tăng mức tiếp xúc toàn thân của atorvastatin (xem Bảng 1). Ảnh hưởng của sự ức chế của các chất vận chuyển hấp thu tại gan tới nồng độ atorvastatin ở các tế bào gan chưa được biết. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này thì nên giảm liều và theo dõi lâm sàng để kiểm soát hiệu quả điều trị (xem Bảng 1).

Gemfibrozil / dẫn xuất của acid fibric

Việc sử dụng các fibrat đơn độc đôi khi liên quan đến các biến cố về cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời dẫn xuất của acid fibric và atorvastatin. Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời các thuốc này, nên sử dụng liều atorvastatin thấp nhất để đạt được mục đích điều trị và cần theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Ezetimibe

Việc sử dụng ezetimibe đơn độc có thể gây ra các biến cố liên quan đến cơ, kể cả tiêu cơ vân. Nguy cơ của các biến cố này có thể gia tăng do việc dùng đồng thời ezetimibe và atorvastatin. Cần theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân này.

Colestipol

Nồng độ atorvastatin trong huyết tương và các chất chuyển hóa có hoạt tính thấp hơn (xấp xỉ 25%) khi dùng đồng thời colestipol cùng với atorvastatin. Tuy nhiên, tác dụng giảm lipid lớn hơn khi dùng đồng thời atorvastatin và colestipol so với khi dùng một trong hai thuốc này đơn độc.

Acid fusidic

Các nghiên cứu về sự tương tác với atorvastatin và acid fusidic chưa được tiến hành. Cũng như với các statin khác, các biến cố liên quan đến cơ, kể cả tiêu cơ vân, đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc khi dùng đồng thời atorvastatin và acid fusidic. Cơ chế của sự tương tác này chưa được biết. Cần theo dõi sát bệnh nhân và có thể xem xét việc ngừng điều trị bằng atorvastatin.

Niacin

Nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn trên cơ xương tăng lên khi dùng đồng thời atorvastatin với niacin, cần cân nhắc giảm liều atorvastatin trong trường hợp này (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Diltiazem

Diltiazem làm tăng nồng độ atorvastatin trong huyết tương, làm tăng nguy cơ tiêu cơ vân và suy thận

Ảnh hưởng của atorvastatin lên các thuốc khác dùng đồng thời

Digoxin

Khi dùng đồng thời liều lặp lại digoxin và 10 mg atorvastatin, nồng độ digoxin ở trạng thái ổn định tăng nhẹ. Cần theo dõi bệnh nhân đang dùng digoxin một cách thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống

Việc dùng đồng thời atorvastatin với thuốc tránh thai dùng uống làm tăng nồng độ của norethindrone và ethinyl oestradiol trong huyết tương.

Warfarin

Trong một nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân dùng warfarin kéo dài, sử dụng đồng thời atorvastatin 80 mg mỗi ngày với warfarin gây giảm nhẹ thời gian prothrombin khoảng 1,7 giây trong 4 ngày đầu tiên dùng thuốc, tình trạng này trở lại bình thường trong vòng 15 ngày điều trị bằng atorvastatin. Mặc dù chỉ có rất hiếm các trường hợp tương tác với thuốc chống đông máu có ý nghĩa đáng kể về mặt lâm sàng được báo cáo, nhưng cần xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu điều trị bằng atorvastatin ở bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin và định kỳ trong suốt thời gian đầu của quá trình điều trị để đảm bảo thời gian prothrombin không thay đổi đáng kể. Ngay khi thời gian prothrombin đã ổn định, có thể theo dõi thời gian prothrombin theo khoảng thời gian thường được khuyến cáo cho các bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu coumarin. Nếu thay đổi liều hoặc ngưng dùng atorvastatin, cần phải lập lại quy trình tương tự. Atorvastatin không liên quan đến sự chảy máu hoặc thay đổi thời gian prothrombin ở bệnh nhân không dùng thuốc chống đông máu.

Các nhựa gắn acid mật

Các nhựa gắn acid mật (ví dụ cholestyramin, colestipol) có thể làm giảm rõ rệt sinh khả dụng của statin khi uống cùng nhau. Vì vậy thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Mặc dù không tiến hành các nghiên cứu về tương tác thuốc trong lâm sàng, nhưng không thấy có biểu hiện tương tác có hại có ý nghĩa lâm sàng khi dùng statin cùng với các chất ức chế men chuyển angiotensin, các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci, thuốc lợi tiểu và thuốc chống viêm không steroid.

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

Thuốc dùng đồng thời và chế độ liều	Atorvastatin		
	Liều dùng (mg)	Thay đổi về AUC ²	Khuyến nghị lâm sàng [#]
Tipranavir 500 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 200 mg ngày 2 lần, 8 ngày (các ngày 14 đến 21)	40 mg vào ngày 1, 10 mg vào ngày 20	↑ 9,4 lần	Tránh sử dụng atorvastatin
Cyclosporin 5,2 mg/kg/ngày, liều ổn định	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 8,7 lần	
Lopinavir 400 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	20 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 5,9 lần	Trong các trường hợp cần thiết phải dùng đồng thời, nên dùng liều duy trì atorvastatin thấp nhất. Khi dùng atorvastatin với liều lớn hơn 20 mg, cần theo dõi lâm sàng ở các bệnh nhân này.
Clarithromycin 500 mg ngày 2 lần, 9 ngày	80 mg ngày 1 lần trong 8 ngày	↑ 4,4 lần	
Saquinavir 400 mg ngày 2 lần/ Ritonavir (300 mg ngày 2 lần từ ngày 5-7, tăng lên 400 mg ngày 2 lần vào ngày 8), ngày 5-18: 30 phút sau khi dùng atorvastatin	40 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 3,9 lần	
Darunavir 300 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 9 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 3,3 lần	
Itraconazole 200 mg ngày 1 lần, 4 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3,3 lần	
Fosamprenavir 700 mg ngày 2 lần/ Ritonavir 100 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,5 lần	
Fosamprenavir 1400 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 4 ngày	↑ 2,3 lần	
Nelfinavir 1250 mg ngày 2 lần, 14 ngày	10 mg ngày 1 lần trong 28 ngày	↑ 1,7 lần [^]	Không quá 40 mg atorvastatin/ ngày
Telapravir	Không có dữ liệu	Không có dữ liệu	Tránh sử dụng Atorvastatin
Nước ép bưởi, 240 mL Ngày 1 lần *	40 mg, liều duy nhất	↑ 37%	Tránh dùng lượng lớn nước ép bưởi đồng thời với Atorvastatin

Diltiazem 240 mg ngày 1 lần, 28 ngày	40 mg, liều duy nhất	↑ 51%	Sau khi bắt đầu hoặc sau khi điều chỉnh liều diltiazem, cần theo dõi lâm sàng thích hợp ở các bệnh nhân này.
Erythromycin 500 mg ngày 4 lần, 7 ngày	10 mg, liều duy nhất	↑ 33% ^	Dùng liều thấp hơn liều tối đa và theo dõi lâm sàng cho các bệnh nhân này.
Amlodipin 10 mg, liều duy nhất	80 mg, liều duy nhất	↑ 18%	Không có khuyến nghị đặc biệt.
Cimetidin 300 mg ngày 4 lần, 2 tuần	10 mg ngày 1 lần trong 4 tuần	↓ nhỏ hơn 1% ^	Không có khuyến nghị đặc biệt.
Hỗn dịch kháng acid chứa magesi và nhôm hydroxyd, 30 mL ngày 4 lần, 2 tuần	10 mg ngày 1 lần trong 4 tuần	↓ 35% ^	Không có khuyến nghị đặc biệt.
Efavirenz 600 mg ngày 1 lần, 14 ngày	10 mg trong 3 ngày	↓ 41%	Không có khuyến nghị đặc biệt.
Rifampin 600 mg ngày 1 lần, 7 ngày (được dùng đồng thời)	40 mg liều duy nhất	↑ 30%	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời, khuyến nghị việc dùng đồng thời atorvastatin với rifampin, kết hợp với theo dõi lâm sàng.
Rifampin 600 mg ngày 1 lần, 5 ngày (liều cách nhau)	40 mg liều duy nhất	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg ngày 2 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 35%	Dùng liều khởi đầu thấp và theo dõi lâm sàng cho các bệnh nhân này.
Fenofibrat 160 mg ngày 1 lần, 7 ngày	40 mg liều duy nhất	↑ 3%	Dùng liều khởi đầu thấp và theo dõi lâm sàng cho các bệnh nhân này.

ε Số liệu cho biết mức thay đổi x-lần biểu thị tỷ lệ đơn giản giữa việc dùng đồng thời và dùng atorvastatin đơn độc (tức là, 1-lần = không thay đổi). Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin đơn độc (tức là, 0% = không thay đổi).

Xem các phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng và Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác về biến đổi lâm sàng.

* Chưa một hoặc nhiều thành phần ức chế CYP3A4 và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Uống một cốc dung tích 240ml nước ép bưởi cũng dẫn đến làm giảm 20,4% AUC của chất chuyển hóa có hoạt tính orthohydroxy. Lượng lớn nước ép bưởi (trên 1,2 L hằng ngày trong 5 ngày) làm tăng AUC của atorvastatin 2,5 lần và AUC của chất có hoạt tính (atorvastatin và các chất chuyển hóa).

^ Hoạt động tương đương của atorvastatin tổng số

Sự tăng được biểu thị bởi "↑", giảm biểu thị bởi "↓".

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

Atorvastatin và chế độ liều	Thuốc dùng đồng thời		
	Thuốc/ Liều (mg)	Thay đổi về AUC ^b	Khuyến nghị lâm sàng
80 mg ngày 1 lần trong 10 ngày	Digoxin 0,25 mg ngày 1 lần, 20 ngày	↑ 15%	Cần theo dõi bệnh nhân dùng digoxin một cách thích hợp.
40 mg ngày 1 lần trong 22 ngày	Thuốc tránh thai dùng đường uống ngày 1 lần, 2 tháng - norethindrone 1 mg - ethinyl estradiol 35 µg	↑ 28%	Không có khuyến nghị đặc biệt
		↑ 19%	
80 mg ngày 1 lần trong 15 ngày	* Phenazone, 600 mg liều duy nhất	↑ 3%	Không có khuyến nghị đặc biệt.

- ⊖ Số liệu biểu thị bằng % thay đổi cho biết % khác biệt so với dùng atorvastatin đơn độc (tức là, 0% = không thay đổi).
- * Việc dùng đồng thời liều lặp lại atorvastatin và phenazone cho thấy ảnh hưởng rất nhỏ hoặc không phát hiện được đến thành thái phenazone.

Sự tăng được biểu thị bởi "↑", giảm biểu thị bởi "↓"

Sử dụng thuốc cho trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc mới chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ các tương tác khi sử dụng thuốc cho trẻ em chưa được biết đến. Các tương tác đề cập ở trên đối với người lớn và các cảnh báo khi dùng thuốc nên được xem xét khi sử dụng thuốc cho trẻ em.

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng có thai

Phụ nữ có khả năng có thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị (xem phần Chống chỉ định).

Phụ nữ có thai

Không dùng Torvazin trong thời kỳ mang thai (xem phần Chống chỉ định). Độ an toàn của thuốc khi dùng cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Chưa có các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về sử dụng atorvastatin cho phụ nữ có thai. Đã có các báo cáo hiếm gặp về dị tật bẩm sinh sau khi tiếp xúc với các chất ức chế HMG-CoA reductase trong tử cung. Nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính của thuốc đối với sinh sản (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Điều trị cho người mẹ bằng atorvastatin có thể làm giảm nồng mevalonat- một tiền chất của sinh tổng hợp cholesterol- của thai nhi. Chứng vữa xơ động mạch là một quá trình mãn tính, và thông thường việc ngưng dùng các thuốc hạ lipid trong thời kỳ mang thai sẽ có tác động nhỏ đến các nguy cơ dài hạn của tăng cholesterol máu nguyên phát.

Vi những lý do này, không nên sử dụng Torvazin cho phụ nữ đang có thai, đang dự định có thai hoặc nghi ngờ đang mang thai. Nên tạm đình ngừng điều trị bằng Torvazin trong thời gian mang thai hoặc cho đến khi xác định được rằng người phụ nữ không mang thai (xem phần Chống chỉ định)

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết được liệu atorvastatin hoặc các chất chuyển hóa của nó có được tiết vào sữa mẹ hay không. Ở chuột cống, nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó trong huyết tương tương tự như trong sữa chuột mẹ (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Do khả năng xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng, nên phụ nữ đang dùng Torvazin không nên cho con bú (xem phần Chống chỉ định). Atorvastatin được chống chỉ định trong suốt thời kỳ cho con bú (xem phần Chống chỉ định).

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu trên động vật, atorvastatin không ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của động vật thí nghiệm đực và cái (xem phần Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

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

Các tác dụng không mong muốn

Nói chung, statin dung nạp tốt, tỷ lệ phải ngừng thuốc thấp hơn so với các thuốc hạ lipid khác. Tần số tác dụng không mong muốn ở mọi statin tương tự nhau.

Trong cơ sở dữ liệu của thử nghiệm lâm sàng atorvastatin có kiểm soát giả được trên 16.066 (8755 atorvastatin so với 7311 giả được) bệnh nhân được điều trị trong thời gian trung bình 53 tuần, có 5,2% bệnh nhân dùng atorvastatin phải ngưng dùng thuốc do các phản ứng có hại so với 4,0% bệnh nhân dùng giả được.

Dựa trên số liệu từ các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm khi đưa thuốc ra sử dụng rộng rãi, bảng sau đây thể hiện sự mô tả phản ứng có hại khi dùng atorvastatin.

Tần suất xảy ra các tác dụng không mong muốn được phân loại như sau: thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); không thường gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); không biết (không thể ước lượng từ các dữ liệu hiện có).

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Thường gặp: viêm mũi - họng

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

Hiếm gặp: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

Thường gặp: phản ứng dị ứng.

Rất hiếm gặp: phản ứng phản vệ.

Rối loạn hệ chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: tăng đường huyết

Không thường gặp: giảm đường huyết, tăng cân, chán ăn

Rối loạn tâm thần

Không thường gặp: gặp ác mộng, mất ngủ

Không biết: Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: nhức đầu,

Không thường gặp: chóng mặt, dị cảm, giảm độ nhạy cảm, rối loạn vị giác, hay quên

Hiếm gặp: bệnh thần kinh ngoại biên

Rối loạn ở mắt

Không thường gặp: nhìn mờ

Hiếm gặp: rối loạn thị giác

Rối loạn tai và mê đạo

Không thường gặp: ù tai

Rất hiếm gặp: giảm thính giác

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

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

Rối loạn tiêu hóa

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

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

Rối loạn gan mật

Không thường gặp: viêm gan

Hiếm gặp: ứ mật

Rất hiếm gặp: suy gan

Rối loạn da và mô dưới da

Không thường gặp: mề đay, phát ban, ngứa, rụng tóc

Hiếm gặp: phù mạch thần kinh, viêm da bóng nước kể cả ban đỏ đa dạng, hội chứng Stevens- Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ, đau khớp, đau ở đầu chi, cơ thất cơ, sưng khớp, đau lưng

Không thường gặp: đau cổ, mỏi cơ

Hiếm gặp: bệnh cơ, chứng viêm cơ, tiêu cơ vân, bệnh về gân, đôi khi biến chứng đứt gân.

Rối loạn vú và hệ thống sinh sản

Rất hiếm gặp: chứng to vú ở đàn ông

Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc

Không thường gặp: yếu, suy nhược, đau ngực, phù ngoại vi, mệt mỏi, sốt

Ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm

Thường gặp: kết quả thử chức năng gan bất thường, tăng nồng độ Creatine kinase trong máu

Không thường gặp: có tế bào bạch cầu trong nước tiểu.

Không biết: tăng HbA1c.

Cũng như với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, tăng nồng độ các transaminase trong huyết tương đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng atorvastatin. Những thay đổi này thường nhẹ, thoáng qua, và không cần phải ngừng điều trị. Sự tăng đáng kể có ý nghĩa lâm sàng (>3 lần giới hạn trên của mức bình thường) của nồng độ transaminase trong huyết thanh được ghi nhận ở 0,8% số bệnh nhân dùng atorvastatin. Sự tăng này liên quan đến liều dùng và có thể hồi phục ở tất cả các bệnh nhân.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, nồng độ Creatine kinase (CK) trong huyết thanh tăng cao hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 2,5% số bệnh nhân dùng atorvastatin, tương tự như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác. Nồng độ CK cao hơn 10 lần giới hạn trên của mức bình thường xảy ra ở 0,4% số bệnh nhân điều trị bằng atorvastatin (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Các ảnh hưởng theo nhóm:

- Rối loạn chức năng tình dục

- Trầm cảm
- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là điều trị dài hạn (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng)
- Đái tháo đường: tần số sẽ phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (nồng độ đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, chỉ số khối cơ thể >30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn của 249 bệnh nhân trẻ em dùng atorvastatin, trong đó có 7 bệnh nhân < 6 tuổi, 14 bệnh nhân là trong độ tuổi từ 6 đến 9 và 228 bệnh nhân trong độ tuổi từ 10 đến 17.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Đau bụng

Kết quả xét nghiệm

Thường gặp: tăng Alanine aminotransferase, tăng creatine phosphokinase trong máu.

Dựa trên các dữ liệu đã có, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em được dự kiến là giống ở người lớn. Cho đến nay, các dữ liệu an toàn dài hạn khi sử dụng thuốc cho trẻ em còn hạn chế.

Thông báo cho bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải trong quá trình sử dụng thuốc

Quá liều

Chưa có biện pháp giải độc đặc hiệu khi dùng quá liều Torvazin. Nếu xảy ra tình trạng quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Cần xét nghiệm chức năng gan và theo dõi nồng độ CK trong huyết thanh. Do atorvastatin được gắn kết nhiều với protein huyết tương, lọc máu không giúp được nhiều trong việc loại bỏ atorvastatin khỏi cơ thể.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc điều hòa lipid, ức chế men HMG-CoA-reductase,

Mã ATC: C10AA05

Cơ chế tác dụng

Atorvastatin là một chất ức chế chọn lọc và cạnh tranh HMG-CoA reductase, enzym giới hạn tốc độ có vai trò trong việc biến đổi 3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A thành mevalonat, một tiền chất của các sterol bao gồm cả cholesterol. Các triglycerid và cholesterol trong gan được kết hợp với lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) và được giải phóng vào huyết tương để phân phối đến các mô ngoại biên. Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) được tạo ra từ VLDL và bị dị hóa chủ yếu thông qua các thụ thể có ái lực cao đối với LDL (thụ thể LDL).

Atorvastatin làm giảm nồng độ cholesterol và lipoprotein huyết thanh bằng cách ức chế HMG-CoA reductase và sau đó là quá trình sinh tổng hợp cholesterol tại gan và làm tăng số lượng các thụ thể LDL trong gan trên bề mặt tế bào giúp tăng cường hấp thu và dị hóa LDL.

Atorvastatin làm giảm sự tạo thành LDL và số lượng các tiểu phân LDL. Atorvastatin tạo ra sự gia tăng hoàn toàn và bền vững trong hoạt động của thụ thể LDL cùng với sự thay đổi có lợi về chất lượng của của các hạt LDL tuần hoàn. Atorvastatin có hiệu quả trong việc làm giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, đối tượng bệnh nhân mà thường không đáp ứng với các thuốc hạ lipid.

Trong một nghiên cứu về đáp ứng liều dùng thuốc, Atorvastatin đã được chứng minh làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%), và các triglycerid (14%-33%) trong khi tạo ra các mức tăng khác nhau về HDL-C và apolipoprotein A1.

Thuốc cũng có tác dụng đối với bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử, tăng cholesterol máu không có tính gia đình, và tăng lipid máu hỗn hợp, kể cả bệnh nhân đái tháo đường không phụ thuộc insulin.

Sự giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, và apolipoprotein B đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ các tai biến tim mạch và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch gây ra.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử

Trong một nghiên cứu đa trung tâm kéo dài 8 tuần trên 335 bệnh nhân, 89 bệnh nhân trong số đó được xác định tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử. Ở 89 bệnh nhân này, nồng độ LDL-C giảm trung bình khoảng 20%. Atorvastatin được dùng ở các liều lên đến 80 mg/ngày.

Xa vữa động mạch



Trong nghiên cứu điều trị xơ vữa động mạch bằng tích cực giảm lipid (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)) được tiến hành với thuốc phát minh, tác dụng hạ lipid mạnh bằng atorvastatin 80 mg và mức độ hạ lipid chuẩn bằng pravastatin 40 mg trên xơ vữa động mạch vành được đánh giá bằng siêu âm nội mạch (IVUS), trong khi chụp mạch, ở bệnh nhân mắc bệnh mạch vành. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù kép, đa trung tâm, có kiểm soát này, siêu âm nội mạch được thực hiện khi bắt đầu và sau 18 tháng ở 502 bệnh nhân. Ở nhóm dùng atorvastatin (N=253), không có sự tiến triển của xơ vữa động mạch.

Thể tích mảng xơ vữa (chỉ tiêu chính của nghiên cứu) giảm 0,4% (p=0,98) trong nhóm dùng atorvastatin và tăng 2,7% (p=0,001) ở nhóm dùng pravastatin (n=249) so với khi bắt đầu điều trị. Khi so sánh với pravastatin, tác dụng của atorvastatin có ý nghĩa thống kê (p=0,02). Tác dụng hạ lipid mạnh đến các chỉ tiêu tim mạch (ví dụ cần thiết phải tái tạo mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, tử vong do bệnh mạch vành) không được khảo sát trong nghiên cứu này.

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

Kết quả nghiên cứu thu được với mức liều 80 mg. Do đó, các kết quả không thể ngoại suy cho các liều thấp hơn.

Các thông số về sự an toàn và khả năng dung nạp của hai nhóm điều trị đã được so sánh.

Tác dụng của giảm mạnh nồng độ lipid đến các chỉ tiêu tim mạch chính đã không được khảo sát trong nghiên cứu này. Vì vậy, ý nghĩa lâm sàng của những kết quả liên quan đến phòng ngừa các tai biến tim mạch nguyên phát và thứ phát chưa được biết.

Hội chứng mạch vành cấp

Trong nghiên cứu MIRACL, được tiến hành với thuốc phát minh, tác dụng của atorvastatin 80 mg được đánh giá ở 3.086 bệnh nhân (atorvastatin n=1.538; giả được n=1.548) mắc hội chứng mạch vành cấp (nhồi máu cơ tim không có sóng Q hoặc đau thắt ngực không ổn định). Việc điều trị đã được triển khai trong giai đoạn cấp sau khi nhập viện và kéo dài trong 16 tuần. Điều trị bằng atorvastatin 80 mg/ngày làm kéo dài thời gian đến khi xuất hiện các tiêu chí sơ cấp hỗn hợp, được xác định là tử vong do nguyên nhân bất kỳ, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, ngừng tim được hồi sức, hoặc đau thắt ngực với biểu hiện thiếu máu cục bộ cơ tim cần nhập viện, cho thấy mức giảm nguy cơ đạt 16% (p=0,048). Điều này chủ yếu là do mức giảm 26% khi tái nhập viện do đau thắt ngực với biểu hiện thiếu máu cục bộ cơ tim (p=0,018). Các tiêu chí đánh giá thứ cấp khác không có ý nghĩa thống kê (tổng thể: giả được: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Dữ liệu an toàn của atorvastatin trong nghiên cứu MIRACL là phù hợp với những gì được mô tả trong phần Các tác dụng không mong muốn

Phòng ngừa bệnh tim mạch

Tác dụng của atorvastatin đến bệnh mạch vành có và không gây tử vong được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù kép, có kiểm soát giả được (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)), được thực hiện với thuốc phát minh. Bệnh nhân bị tăng huyết áp, từ 40-79 tuổi, chưa từng bị nhồi máu cơ tim hoặc chưa điều trị đau thắt ngực, và có nồng độ cholesterol toàn phần ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl).

Tất cả bệnh nhân có ít nhất 3 trong số các yếu tố nguy cơ tim mạch: nam giới, tuổi ≥ 55, hút thuốc, mắc bệnh tiểu đường, tiền sử bệnh mạch vành ở giai đoạn đầu, tỷ lệ cholesterol toàn phần: HDL-C > 6, bệnh mạch máu ngoại biên, phì đại thất trái, có tiền sử tai biến mạch máu não, bất thường điện tâm đồ đặc trưng, protein niệu/albumin niệu. Không phải tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá là có nguy cơ cao đối với tai biến tim mạch lần đầu.

Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống tăng huyết áp (amlodipine hoặc atenolol) và atorvastatin 10 mg mỗi ngày (n=5.168) hoặc giả được (n=5.137).

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

Biến cố	Giảm nguy cơ tương đối (%)	Số lượng biến cố (atorvastatin so với giả được)	Giảm nguy cơ tuyệt đối (%)	Giá trị p
Bệnh mạch vành gây tử vong cùng với nhồi máu cơ tim không gây tử vong	36	100 so với 154	1,1	0,0005
Tổng số biến cố tim mạch và quy trình tái tạo những mạch máu mới	20	389 so với 483	1,9	0,0008

Tổng số biến cố động mạch vành	29	178 so với 247	1,4	0,0006
--------------------------------	----	----------------	-----	--------

¹ Dựa trên sự chênh lệch về tỷ lệ các biến cố chưa phát triển xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình 3,3 năm.

Tổng số trường hợp tử vong và tử vong do bệnh tim mạch không giảm đáng kể (185 so với 212 biến cố, $p=0,17$ và 74 so với 82 biến cố, $p=0,51$). Trong các phân tích nhóm theo giới tính (81% nam giới, 19% nữ giới), tác dụng có lợi của atorvastatin được tìm thấy ở nam giới nhưng không thấy ở nữ giới, có thể do tỷ lệ biến cố thấp trong các nhóm nữ. Tổng số ca tử vong và tử vong do bệnh tim mạch cao hơn ở bệnh nhân nữ (38 so với 30 và 17 so với 12), nhưng điều này không có ý nghĩa thống kê. Điều trị tăng huyết áp có tương tác đáng kể đến quá trình điều trị. Tiêu chí đánh giá chính (bệnh mạch vành gây tử vong cùng với nhồi máu cơ tim không gây tử vong) giảm đáng kể do tác dụng của atorvastatin ở các bệnh nhân điều trị bằng amlodipin (HR 0,47 [0,32-0,69], $p=0,00008$), nhưng không xảy ra ở các bệnh nhân điều trị bằng atenolol (HR 0,83 [0,59-1,17], $p=0,287$).

Ảnh hưởng của atorvastatin đối với bệnh tim mạch gây tử vong và không gây tử vong cũng được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù kép, đa trung tâm, có kiểm soát giả được (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)), được tiến hành đối với thuốc phát minh, trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, từ 40 đến 75 tuổi, không có tiền sử về bệnh tim mạch và có nồng độ LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) và triglyceride $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl).

Tất cả các bệnh nhân có ít nhất 1 trong những yếu tố nguy cơ sau đây: tăng huyết áp, hút thuốc, bệnh vông mạc, albumin niệu vi thể hoặc albumin niệu đại thể.

Bệnh nhân được điều trị bằng hoặc atorvastatin 10 mg mỗi ngày ($n=1.428$) hoặc giả được ($n=1.410$) trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm.

Tác dụng giảm nguy cơ tuyệt đối và tương đối của atorvastatin như sau:

Biến cố	Giảm nguy cơ tương	Số lượng biến cố	Giảm nguy cơ tuyệt	giá trị p
	đối (%)	(atorvastatin so với giả được)	đối ¹ (%)	
Các biến cố tim mạch chính (nhồi máu cơ tim cấp gây tử vong và không gây tử vong, nhồi máu cơ tim không có triệu chứng, tử vong do bệnh mạch vành cấp, đau thắt ngực không ổn định, bắc cầu động mạch vành, nong rộng động mạch vành qua da, tái tạo những mạch máu mới, đột quy)	37	83 so với 127	3,2	0,0010
Nhồi máu cơ tim (nhồi máu cơ tim cấp gây tử vong và không gây tử vong, nhồi máu cơ tim không có triệu chứng)	42	38 so với 64	1,9	0,0070
Đột quy (gây tử vong và không gây tử vong)	48	21 so với 39	1,3	0,0163

¹ Dựa trên sự chênh lệch về tỷ lệ các biến cố chưa phát triển xảy ra trong thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm.

Không có bằng chứng về sự khác biệt trong hiệu quả điều trị theo giới tính, tuổi tác, hoặc nồng độ LDL-C ban đầu.

Một xu hướng có lợi về tỷ lệ tử vong đã được ghi nhận (82 trường hợp tử vong trong nhóm dùng giả được so với 61 trường hợp tử vong trong nhóm dùng atorvastatin; $p=0,0592$).

Đột quy tái phát

Trong nghiên cứu phòng ngừa đột quy bằng cách tích cực giảm nồng độ cholesterol (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)), ảnh hưởng của việc dùng atorvastatin 80 mg mỗi ngày hoặc giả được đối với nguy cơ đột quy được đánh giá ở 4731 bệnh nhân bị đột quy hoặc cơn nhồi máu cục bộ thoáng qua (TIA) trong vòng 6 tháng và không có tiền sử bệnh mạch vành tim (CHD). Có khoảng 60% bệnh nhân nam từ 21-92 tuổi (trung bình 63 tuổi) và có nồng độ LDL ban đầu trung bình 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Nồng độ LDL-C trung bình 1,9 mmol/l (73 mg/dl) trong suốt thời gian điều trị bằng atorvastatin và 3,3 mmol/l (129 mg/dl) trong suốt thời gian điều trị bằng giả được. Thời gian theo dõi trung bình là 4,9 năm.

Atorvastatin 80 mg làm giảm 15% nguy cơ biến cố chính đột quỵ gây tử vong hoặc không gây tử vong (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ hoặc 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ sau khi điều chỉnh các yếu tố ban đầu) so với giả dược. Tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân là 9,1% (216/2.365) ở atorvastatin so với 8,9% (211/2.366) ở giả dược.

Trong một phân tích hậu nghiệm, atorvastatin 80 mg làm giảm tỷ lệ đột quỵ nhồi máu (218/2.365), 9,2% so với 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$ và làm giảm tỷ lệ đột quỵ xuất huyết (55/2.365, 2,3% so với 33/2.366, 1,4%, $p=0,02$) so với giả dược.

- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết gia tăng ở bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết (7/45 đối với atorvastatin so với 2/48 với giả dược; HR 4,06; 95%CI, 0,84-19,57) và nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ là tương tự giữa các nhóm (3/45 đối với atorvastatin so với 2/48 với giả dược; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Nguy cơ đột quỵ xuất huyết gia tăng ở bệnh nhân đã từng bị nhồi máu ổ khuyết trước đó (20/708 đối với atorvastatin so với 4/701 với giả dược; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), nhưng nguy cơ đột quỵ thiếu máu cục bộ cũng được giảm ở những bệnh nhân này (79/708 đối với atorvastatin so với 102/701 với giả dược; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Có thể là nguy cơ đột quỵ hệ thống được tăng lên ở bệnh nhân đã từng bị nhồi máu ổ khuyết sử dụng atorvastatin 80 mg/ngày.

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 15,6% (7/45) đối với atorvastatin so với 10,4% (5/48) trong các phân nhóm bệnh nhân đã từng bị đột quỵ xuất huyết trước đó. Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là 10,9% (77/708) đối với atorvastatin so với 9,1% (64/701) với giả dược trong phân nhóm bệnh nhân đã từng bị nhồi máu ổ khuyết trước đó.

Sử dụng thuốc ở trẻ em

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử ở bệnh nhân trẻ em có độ tuổi 6-17 tuổi

Nghiên cứu mở nhãn trong 8 tuần để đánh giá được động học, được lực học, và tính an toàn và khả năng dung nạp của atorvastatin đã được thực hiện ở trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử được khẳng định về mặt di truyền và nồng độ LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L. Tổng số 39 trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 đến 17 tuổi đã tham gia vào nghiên cứu. Nhóm A gồm 15 trẻ em từ 6 đến 12 tuổi và ở giai đoạn Tanner 1. Nhóm B gồm 24 trẻ em ở 10 đến 17 tuổi và ở giai đoạn Tanner ≥ 2 .

Liều khởi đầu của atorvastatin là một viên nén nhai 5 mg mỗi ngày cho nhóm A và một viên nén 10 mg mỗi ngày cho nhóm B. Liều atorvastatin được phép tăng gấp đôi nếu bệnh nhân không đạt được mục tiêu nồng độ LDL-C $< 3,35$ mmol/L tại tuần 4 và nếu atorvastatin được dung nạp tốt.

Giá trị trung bình của LDL-C, cholesterol toàn phần, VLDL-C, và Apo B giảm xuống vào tuần thứ 2 ở tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Đối với các bệnh nhân cần tăng gấp đôi liều dùng, còn quan sát thấy sự giảm hơn nữa, trước thời gian 2 tuần, tại thời điểm đánh giá lần đầu sau khi tăng liều. Tỷ lệ phần trăm giảm trung bình về các thông số lipid là tương tự nhau đối với cả hai nhóm, kể cả bệnh nhân vẫn đang dùng liều ban đầu hoặc tăng gấp đôi liều ban đầu. Tại tuần 8, bình quân tỷ lệ phần trăm LDL-C và cholesterol toàn phần thay đổi so với nồng độ ban đầu đạt xấp xỉ tương ứng là 40% và 30% trên khoảng mức tiếp xúc.

Tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử ở các bệnh nhân trẻ em có độ tuổi 10-17 tuổi

Trong một nghiên cứu giả dược có kiểm soát, mù kép tiếp sau giai đoạn mở nhãn, 187 bé trai và bé gái sau khi có kinh nguyệt từ 10-17 tuổi (trung bình 14,1 tuổi) tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (FH) hoặc tăng cholesterol máu trầm trọng được chọn ngẫu nhiên để dùng atorvastatin ($n=140$) hoặc giả dược ($n=47$) trong thời gian 26 tuần và sau đó tất cả dùng atorvastatin trong 26 tuần. Liều lượng atorvastatin (1 lần/ngày) là 10 mg trong 4 tuần đầu tiên và tăng liều đến 20 mg nếu nồng độ LDL-C $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatin giảm đáng kể nồng độ cholesterol toàn phần, LDL-C, các triglycerid và apolipoprotein B trong huyết tương trong giai đoạn mù kép kéo dài 26 tuần. Nồng độ LDL-C đạt được trung bình là 3,38 mmol/l (khoảng: 1,81-6,26 mmol/l) trong nhóm dùng atorvastatin so với 5,91 mmol/l (khoảng: 3,93-9,96 mmol/l) trong nhóm dùng giả dược trong giai đoạn mù kép kéo dài 26 tuần.

Một nghiên cứu ở trẻ em khác về atorvastatin so với colestipol ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có độ tuổi 10-18 đã chứng minh rằng atorvastatin ($N=25$) gây ra sự giảm đáng kể về nồng độ LDL-C tại tuần 26 ($p<0,05$) so với colestipol ($N=31$).

Một nghiên cứu ở bệnh nhân tăng cholesterol máu trầm trọng (bao gồm cả tăng cholesterol máu đồng hợp tử) trên 46 bệnh nhân trẻ em được điều trị bằng atorvastatin với liều được tăng theo đáp ứng của cơ thể (một số bệnh nhân dùng 80 mg atorvastatin mỗi ngày). Nghiên cứu này kéo dài 3 năm: nồng độ LDL-cholesterol giảm 36%.

Hiệu quả lâu dài của liệu pháp điều trị bằng atorvastatin ở trẻ em để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong ở tuổi trưởng thành đến nay vẫn chưa được xác định.

Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu đã bỏ quy định yêu cầu cung cấp các kết quả nghiên cứu Torvazin (atorvastatin) ở trẻ em dưới 6 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu dị hợp tử và ở trẻ em dưới 18 tuổi trong điều trị tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử, tăng cholesterol máu hỗn hợp, tăng cholesterol máu nguyên phát và trong phòng ngừa các tai biến tim mạch (xem phần Liều lượng và cách dùng cho trẻ em).

Đặc tính được động học

Hấp thu

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Budapest - Hungary



Atorvastatin được hấp thụ nhanh chóng sau khi uống; nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong vòng 1 đến 2 giờ. Mức độ hấp thụ tăng tương ứng với liều atorvastatin. Sau khi uống, viên nén bao phim atorvastatin có sinh khả dụng đạt 95% đến 99% so với dung dịch uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của atorvastatin đạt xấp xỉ 12% và sinh khả dụng toàn thân của hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase đạt xấp xỉ 30%. Sinh khả dụng toàn thân thấp là do thanh thải trước khi hấp thụ toàn thân trong niêm mạc đường tiêu hóa và/hoặc sự chuyển hóa ban đầu ở gan.

Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của atorvastatin đạt xấp xỉ 381 L. Có $\geq 98\%$ atorvastatin gắn kết với các protein huyết tương.

Chuyển hóa

Atorvastatin được chuyển hóa bởi cytochrome P450 3A4 thành các dẫn xuất ortho và parahydroxylat hóa và các sản phẩm beta-oxy hóa khác nhau. Các sản phẩm này còn được tiếp tục chuyển hóa thông qua quá trình glucuronid hóa. Trong *in vitro*, tác dụng ức chế HMG-CoA reductase của chất chuyển hóa ortho và parahydroxylat hóa tương đương với atorvastatin. Khoảng 70% hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase là của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Thải trừ

Atorvastatin được thải trừ chủ yếu qua mật sau quá trình chuyển hóa trong gan và/hoặc ngoài gan. Tuy nhiên, atorvastatin không tham gia đáng kể vào vòng tuần hoàn gan ruột. Thời gian bán thải trung bình của atorvastatin trong huyết tương người xấp xỉ 14 giờ. Thời gian bán thải của hoạt động ức chế HMG-CoA reductase khoảng 20 đến 30 giờ do sự tham gia của các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Người già:

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính trong huyết tương cao hơn ở người già khỏe mạnh so với người trẻ tuổi trong khi các tác dụng đối với lipid thì tương tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em:

Theo một nghiên cứu mở nhãn kéo dài 8 tuần, giai đoạn Tanner 1 (N=15) và giai đoạn Tanner ≥ 2 (N=24) bệnh nhân trẻ em (có tuổi từ 6-17) tăng cholesterol gia đình kiểu dị hợp tử và nồng độ LDL-C ban đầu ≥ 4 mmol/L được điều trị với viên nén nhai atorvastatin 5 hoặc 10 mg hoặc viên nén bao phim atorvastatin 10 hoặc 20 mg, một lần mỗi ngày. Trọng lượng cơ thể chỉ là một hiệp biến quan trọng trong mô hình PK của người sử dụng atorvastatin. Thanh thải đường uống biểu kiến của atorvastatin ở trẻ em tương tự như ở người lớn khi so sánh theo khối lượng cơ thể.

Mức giảm phù hợp về nồng độ LDL-C và cholesterol toàn phần đã quan sát được trên khắp khoảng tiếp xúc của atorvastatin và o-hydroxyatorvastatin.

Giới tính:

Nồng độ atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính ở nữ giới khác với ở nam giới (nữ giới: C_{max} cao hơn xấp xỉ 20% và AUC thấp hơn xấp xỉ 10%).

Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể, dẫn đến không có khác biệt có ý nghĩa về mặt lâm sàng trong tác dụng đối với lipid giữa nam giới và nữ giới.

Suy thận:

Bệnh thận không ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương hoặc tác động đối với lipid của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính.

Suy gan:

Nồng độ trong huyết tương của atorvastatin và các chất chuyển hóa có hoạt tính tăng đáng kể (C_{max} tăng xấp xỉ 16 lần và AUC tăng xấp xỉ 11 lần) ở bệnh nhân mắc bệnh gan mãn tính do rượu (Child-Pugh nhóm B).

Hiện tượng đa hình SLC1B1:

Sự hấp thụ tại gan của tất cả các chất ức chế HMG-CoA reductase bao gồm cả atorvastatin liên quan đến chất vận chuyển OATP1B1. Ở bệnh nhân đa hình SLC1B1, có nguy cơ gia tăng tiếp xúc với atorvastatin, có thể dẫn đến tăng nguy cơ tiêu cơ vân (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng). Hiện tượng đa hình trong mã hóa gen OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) có liên quan đến mức tiếp xúc của atorvastatin (AUC) cao hơn gấp 2,4 lần so với ở các đối tượng không có kiểu gen biến thể này (c.521TT). Sự hấp thụ tại gan bị suy giảm do di truyền của atorvastatin cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân này. Kết quả của sự ảnh hưởng này vẫn chưa được biết.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Trong một tập hợp gồm 4 thử nghiệm *in vitro* và 1 thử nghiệm *in vivo*, atorvastatin không có khả năng gây đột biến và gây phá vỡ nhiễm sắc thể. Atorvastatin được xác định không gây ung thư ở chuột cống, nhưng liều cao ở chuột nhắt (ngày AUC_{0-24h} cao gấp 6-11 lần mức đạt được ở người khi dùng liều khuyến cáo cao nhất) cho thấy biểu hiện của bệnh u tuyến tế bào gan ở chuột nhắt đực và ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột nhắt cái. Các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật chứng minh rằng các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể

gây ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi thai hoặc bào thai. Ở chuột cống, thỏ và chó, atorvastatin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản và không gây quái thai, tuy nhiên, ở các liều lượng gây độc cho động vật mẹ thì phát hiện thấy độc tính đối với thai nhi ở chuột cống và thỏ. Chậm phát triển bào thai và giảm tỷ lệ sống sót sau khi sinh được ghi nhận trong thời gian tiếp xúc của động vật mẹ với liều cao atorvastatin. Ở chuột cống, có bằng chứng về việc thuốc đi qua hàng rào nhau thai. Nồng độ atorvastatin trong huyết tương chuột cống tương tự như trong sữa chuột mẹ. Chưa biết được liệu atorvastatin và các chất chuyển hóa của nó có được tiết vào sữa người mẹ hay không.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

Tính tương kỵ

Không áp dụng

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Giữ thuốc trong bao bì gốc.

Đóng gói

10 viên nén bao phim đóng trong vỉ DPA/Al/PVC//Al. Mỗi hộp giấy chứa 3 vỉ cùng tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

NHÀ SẢN XUẤT

EGIS PHARMACEUTICALS PLC

Trụ sở: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary

Nhà máy: 1165 Budapest, Bökényföldi út 118-120., Hungary

EGIS PHARMACEUTICALS PLC
Budapest - Hungary



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

