R_x

ATORVASTATIN 20 mg

- **Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Để xa tầm tay trẻ em.**
- **Tờ hướng dẫn sử dụng nêu tóm tắt các thông tin quan trọng của thuốc. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat) 20 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, Dicalci phosphat dihydrat, Povidon K30, Natri croscarmellose, Magnesi stearat, Hydroxypropyl methylcellulose 15cP, Hydroxypropyl methylcellulose 6cP, Polyethylen glycol 6000, Talc, Titan dioxid, Màu red iron oxid.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm bên ngoài của thuốc: Viên nén tròn bao phim màu hồng, hai mặt lồi, một mặt viên có khắc vạch, hình ngôi sao và số 4618, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH:

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng trong điều trị cho các bệnh nhân bị tăng cholesterol toàn phần (C-toàn phần), cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), triglycerid (TG) và giúp làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ 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 (nhóm IIa và IIb theo phân loại của *Fredrickson*), tăng triglyceri 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 C-toàn phần và LDL-C ở các bệnh nhân có tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử.

Dự phòng biến chứng tim mạch:

Đối với những bệnh nhân không có biểu hiện bệnh tim mạch (CVD) rõ ràng trên lâm sàng, và những bệnh nhân có hoặc không có rối loạn lipid máu, nhưng có các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch vành (CHD) như: Hút thuốc, tăng huyết áp, đái tháo đường, HDL-C thấp hoặc những bệnh nhân tiến 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.

Ở trẻ em (10 – 17 tuổi):

Atorvastatin được chỉ định hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm làm giảm cholesterol toàn phần, LDL-C, và apo B ở trẻ em trai và trẻ em gái đã có kinh nguyệt t�couy 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.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Luôn dùng thuốc đúng liều lượng trong đơn thuốc.

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. Liều dùng khởi đầu và duy trì nên được cụ thể hóa cho từng bệnh nhân tùy theo mức LDL-C ban đầu, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Sau khi khởi đầu điều trị và/hoặc trong quá trình chuẩn liều của atorvastatin, cần phân tích nồng độ lipid trong vòng từ 2 đến 4 tuần và theo đó điều chỉnh liều cho phù hợp.

Tăng cholesterol máu nguyên phát và tăng lipid máu phối hợp (hỗn hợp):

Phần lớn các bệnh nhân đều được kiểm soát với liều 10 mg atorvastatin một lần mỗi ngày. Đáp ứng điều trị xuất hiện rõ ràng trong vòng 2 tuần và đáp ứng tối đa thường đạt được trong vòng 4 tuần. Đáp ứng này được duy trì trong quá trình sử dụng lâu dài.

Tăng cholesterol máu có tính gia đình đồng hợp tử:

Hiện chỉ có dữ liệu giới hạn

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.

- Việc sử dụng thuốc trên bệnh nhi chỉ nên được thực hiện bởi các bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu ở bệnh nhi và cần thường xuyên đánh giá tiến trình điều trị.
- Với các bệnh nhân bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử từ 10 tuổi trở lên, liều khởi đầu khuyến cáo của atorvastatin là 10 mg/ngày (*xem phần Đặc tính dược lực học*). Có thể tăng liều hàng ngày lên đến 80 mg theo mức đáp ứng và khả năng dung nạp thuốc.
- Cần điều chỉnh liều dùng trên từng đối tượng bệnh nhân theo mục tiêu điều trị khuyến cáo. Các đợt điều chỉnh phải được thực hiện theo các khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Việc điều chỉnh liều dùng đến 80 mg/ngày được cân 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.
- 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 nhân mở. Atorvastatin không được chỉ định điều trị cho bệnh nhân dưới 10 tuổi. Các dạng bào chế/hàm lượng khác có thể thích hợp cho nhóm bệnh nhân này.

Sử dụng trên bệnh nhân suy gan:

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

Sử dụng 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 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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 Đặc tính dược động học: Các nhóm đối tượng đặc biệt*).

Dùng phối hợp với các thuốc khác:

- Ở bệnh nhân dùng ciclosporin hoặc chất ức chế protease HIV (tipranavir và ritonavir) hoặc chất ức chế protease viêm gan C (telaprevir), nên tránh điều trị bằng atorvastatin.
- Ở bệnh nhân bị HIV dùng lopinavir kết hợp với ritonavir, nên thận trọng khi kê đơn atorvastatin và sử dụng liều cần thiết thấp nhất.
- Ở bệnh nhân dùng clarithromycin, itraconazol, hoặc ở bệnh nhân bị HIV dùng kết hợp saquinavir và ritonavir, darunavir và ritonavir, fosamprenavir, hoặc fosamprenavir và ritonavir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 20 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất.
- Ở bệnh nhân dùng chất ức chế protease HIV là nelfinavir hoặc chất ức chế protease viêm gan C là boceprevir, điều trị bằng atorvastatin nên giới hạn ở liều 40 mg, và nên có đánh giá lâm sàng thích hợp để đảm bảo sử dụng liều atorvastatin cần thiết thấp nhất (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc: Ảnh hưởng trên cơ xương và phần Tương tác, tương ky của thuốc*).

Cách dùng: Dùng uống. Có thể sử dụng các liều atorvastatin vào bất kỳ thời gian nào trong ngày, có kèm theo hay không kèm theo thức ăn.

- Trường hợp quên uống một liều dùng: Hãy uống ngay khi nhớ ra. Nếu thời gian gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều đã quên và hãy dùng liều tiếp theo vào thời gian thường lệ. Không dùng liều gấp đôi để bù vào liều đã quên.
- Trường hợp uống quá nhiều viên thuốc: Hãy gặp ngay bác sỹ hoặc tới khoa Hồi sức - Cấp cứu của bệnh viện gần nhất.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Chống chỉ định atorvastatin ở các bệnh nhân có:

- Quá mẫn 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.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

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

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 Tác dụng không mong muốn của thuốc*).
- Nên thận trọng khi sử dụng atorvastatin ở các bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử của bệnh gan. Chống chỉ định sử dụng atorvastatin cho các bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hay tăng transaminase dai dẳng không giải thích được (*xem phần Chống chỉ định*).

Ảnh hưởng trên cơ xương:

Đã có báo cáo đau cơ ở các bệnh nhân sử dụng atorvastatin (*xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 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 nay sẽ tăng lên khi dùng đồng thời với ciclosporin, 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. CYP3A4 là isozym đầu tiên của gan được biết có tham gia chuyển hóa sinh học atorvastatin. Các bác sỹ khi xem xét việc điều trị phối hợp giữa atorvastatin và các dẫn chất acid fibric, gemfibrozil, erythromycin, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng nấm nhóm azol, hay sử dụng thuốc hạ lipid máu niacin liều cao (> 1 g/ngày), colchicin cần cân nhắc thận trọng các lợi ích và rủi ro có thể có và cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của đau cơ, nhạy cảm đau hay yếu cơ, đặc biệt là trong những tháng đầu của đợt điều trị và trong bất kỳ giai đoạn điều chỉnh liều tăng lên nào của cả hai thuốc. Do vậy, cần phải cân nhắc liều khởi đầu và liều duy trì thấp hơn khi chỉ định đồng thời atorvastatin với các thuốc 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 Tương tác, tương ky của thuốc*). Trong các tình huống nay, có thể cân nhắc việc xác định định kỳ creatin phosphokinase (CPK), nhưng không có đảm bảo chắc chắn rằng việc theo dõi như vậy sẽ giúp ngăn ngừa được bệnh cơ trầm trọng. Atorvastatin có thể gây tăng creatin phosphokinase (*xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Cũng như các thuốc khác trong nhóm nay, 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 nay. 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 hoá, nội tiết và điện giải nặng và các cơn động kinh không được kiểm soát).

Đột quỵ xuất huyết:

Phân tích post-hoc của một nghiên cứu lâm sàng trên 4731 bệnh nhân không có bệnh mạch vành, đã bị đột quỵ hay có cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (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 đường như có nguy cơ tăng đột quỵ xuất huyết tất 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 quỵ nào (265 so với 311) và bệnh mạch vành (123 so với 204) đều ít gặp hơn.

Chức năng nội tiết:

- Đã có báo cáo về tăng mức độ hemoglobin A1c (HbA1c) và đường huyết khi đói với các thuốc ức chế men khử 3-hydroxy-methylglutaryl-coenzym 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 cần đến tốn 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 có khả năng xảy ra tương tác thuốc và trên một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt. Trong những trường hợp nay 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 sỹ khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ... Khi có các biểu hiện nay, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

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, ezetimib, telaprevir, hoặc kết hợp tipranavir/ritonavir. Nếu có thể nên xem xét các liệu pháp khác (không tương tác) thay vì các thuốc nay.
- Trong các trường hợp cần cho dùng đồng thời các thuốc nay 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 nay (*xem phần Tương tác, tương ky của thuốc*).
- 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 Tương tác, tương ky của thuốc*). Khuyên 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 kích tiếp xúc).
- Điều trị bằng statin có thể được tiếp tục 7 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 khuẩn nặng, chỉ nên cân nhắc dùng đồng thời atorvastatin 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 đưa 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 Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Bệnh phối kết:

Các trường hợp đặc biệt bị bệnh phối kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị kéo dài (*xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*). 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 phối kẽ, nên ngưng dùng statin.

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

- Thời kỳ mang thai: 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 nay chắc chắn không có thai và sau khi đã được thông báo về các rủi ro có thể xảy ra đối với phôi thai.

- Thời kỳ cho con bú: Chống chỉ định atorvastatin trong thời gian cho con bú. Còn chưa biết liệu thuốc nay 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.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

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 thu của tế bào gan OATP1B1. Việc dùng đồng thời với các thuốc là thuốc 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 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 fibric và ezetimib (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

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 chất 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 nay với atorvastatin, nên xem xét giảm liều khởi đầu, liều tối đa và theo dõi lâm sàng thích hợp cho các bệnh nhân (*xem Bảng 1*).
- Các chất ức chế CYP3A4 trung bình (ví dụ: erythromycin, diltiazem, verapamil và fluconazol) có thể làm 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 nhiễm 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 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 fibric:

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

Ezetimib:

Việc sử dụng đơn độc ezetimib có thể dẫn đến các biến cố liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân. Do đó nguy cơ gặp các biến cố nay có thể tăng lên khi dùng đồng thời với ezetimib và atorvastatin. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân nay 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 atorvastatin. Tuy nhiên, ảnh hưởng lên lipid cao hơn khi dùng đồng thời colestipol với atorvastatin so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc nay.

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 nay (dù đó là dược lực học hay dược 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 nay. 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 Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Colchicin:

Mặc dù các nghiên cứu tương tác giữa atorvastatin với 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 đơn 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 digoxin nên được theo dõi thích hợp.

Thuốc tránh thai dùng đường uống:

Cho dùng đồng thời atorvastatin 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/ngày với warfarin làm giảm khoảng 1,7 giây thời gian prothrombin trong 4 ngày đầu dùng thuốc, mức nay 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 lập 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 *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* cần được xem xét ở bệnh nhi.

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[a]	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 dùng đồng thời với atorvastatin, không dùng quá 10 mg atorvastatin mỗi ngày. Nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân nay.
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 nay.
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 dùng đồng thời với atorvastatin, nên giảm liều duy trì của atorvastatin. Ở các liều atorvastatin quá 40 mg, nên theo dõi lâm sàng các bệnh nhân nay.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ngày	10 mg OD trong 4 ngày	3,4	
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, S