

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Tên thuốc: CHOTATIN

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc:

“Để xa tầm tay của trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

3. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất	Hàm lượng
Pravastatin natri	10 mg
Tá dược vừa đủ	1 viên

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, microcrystallin cellulose, crospovidon, natri croscarmellose, colloidal silicon dioxid, magnesi stearat, povidon K30.

4. Dạng bào chế: Viên nén (Viên nén hình trụ, màu trắng hay vàng nhạt, thành và cạnh viên lành lặn).

5. Chỉ định:

Tăng cholesterol máu:

+ Điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp (Fredrickson Types IIa and IIb) như là hỗ trợ cho liệu pháp ăn uống để giảm nồng độ cholesterol toàn phần (Total-C), lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (ApoB) và triglycerid (TG) và làm tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C).

+ Bổ sung cho chế độ ăn uống để điều trị bệnh nhân tăng nồng độ TG huyết thanh (Fredrickson Type IV).

+ Điều trị bệnh nhân có rối loạn lipid máu (Fredrickson Type III) chủ yếu không đáp ứng liệu pháp ăn uống chuẩn.

+ Như là một là hỗ trợ cho liệu pháp ăn uống và thay đổi lối sống để điều trị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 8 tuổi trở lên nếu sau khi xét nghiệm như sau:

✓ LDL-C $\geq$ 190 mg/dL hoặc

✓ LDL-C $\geq$ 160 mg/dL và gia đình có tiền sử gia đình về bệnh tim mạch sớm (CVD) hoặc có 2 hoặc nhiều hơn các yếu tố nguy cơ tim mạch khác hiện diện trong bệnh nhân.

Dự phòng ban đầu:

Giảm tỷ lệ tử vong và biến cố bệnh tim mạch ở bệnh nhân tăng cholesterol máu vừa và nặng, và có nguy cơ cao về biến cố tim mạch như là một yếu tố bổ sung vào chế độ ăn uống.

Phòng ngừa thứ cấp:

Giảm tỷ lệ tử vong và biến cố bệnh tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định và có mức cholesterol bình thường hoặc tăng, như là một yếu tố bổ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Sau cấy ghép:

Giảm đái tháo đường sau ghép nội tạng trong bệnh nhân đang dùng liệu pháp ức chế miễn dịch sau khi cấy ghép cơ quan.

6. Cách dùng và liều dùng:

Cách dùng:

Trước khi bắt đầu dùng thuốc pravastatin, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát của tăng cholesterol máu và bệnh nhân nên có chế độ ăn giảm lipid, ít cholesterol và phải tiếp tục duy trì chế độ ăn này trong suốt thời gian điều trị.

Thuốc được uống một lần một ngày một lần vào buổi tối. Có thể uống vào bữa ăn hoặc lúc đói.

Liều dùng:

Liều dùng:

Tăng cholesterol máu:

Khoảng liều khuyến cáo là 10 - 40 mg/lần/ngày. Tác dụng điều trị trong vòng 1 tuần và đáp ứng đầy đủ của một hàm lượng nhất định trong vòng 4 tuần, do đó cần phải thực hiện các xét nghiệm lipid định kỳ và điều chỉnh liều tương ứng. Liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Phòng ngừa biến cố bệnh tim mạch:

Duy trì liều 40 mg mỗi ngày.

Sau khi cấy ghép:

Sau khi cấy ghép nội tạng nên dùng liều bắt đầu 20 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch. Tùy thuộc vào phản ứng của các thông số lipid, liều có thể được điều chỉnh lên đến 40 mg dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trẻ em và thanh thiếu niên tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH):

Từ 8-18 tuổi: Khoảng liều khuyến cáo là 10 - 20 mg/ngày

Từ 8 và 13 tuổi: 10 - 20 mg/ngày

Từ 14 đến 18 tuổi: 10 - 40 mg/ngày

Bệnh nhân cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này trừ khi có các yếu tố nguy cơ khác.

Suy thận hoặc suy gan:

Bắt đầu với liều 10 mg một ngày ở những bệnh nhân suy thận vừa và nặng hoặc suy gan nặng.

Liều lượng cần được điều chỉnh theo đáp ứng của các thông số lipid và dưới sự giám sát y tế.

7. Chống chỉ định:

Quá mẫn với các chất ức chế HMG - CoA reductase hoặc với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm.

Bệnh gan hoặc tăng nồng độ transaminase trong huyết thanh vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Thời kỳ mang thai hoặc cho con bú.

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

- Do trong thành phần của thuốc có lactose nên bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt *lactase* Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

- Cần làm xét nghiệm men gan trước khi bắt đầu điều trị bằng pravastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

- Cần nhắc theo dõi creatin kinase (CK) trong trường hợp:

+ Trước khi điều trị, xét nghiệm CK nên được tiến hành 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 bệnh gan và/hoặc uống nhiều rượu, bệnh nhân cao tuổi (> 70 tuổi) có những yếu tố nguy cơ bị tiêu cơ vân, 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 khi điều trị bằng

pravastatin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng pravastatin.

+ Trong quá trình điều trị bằng pravastatin, 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.

- Trước khi bắt đầu điều trị với pravastatin natri, cần phải loại trừ các nguyên nhân gây tăng cholesterol máu (thí dụ đái tháo đường kém kiểm soát, thiếu năng giáp, hội chứng thận hư, rối loạn protein máu, bệnh gan tắc mật, do dùng một số thuốc khác, nghiện rượu) và cần định lượng cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, cholesterol HDL và triglycerid. Phải tiến hành định lượng lipid định kỳ, với khoảng cách không dưới 4 tuần, và điều chỉnh liều lượng theo đáp ứng của người bệnh với thuốc. Mục tiêu điều trị là giảm cholesterol LDL vì vậy phải 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.

- Liều pháp pravastatin natri 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 dễ bị suy thận cấp do tiêu cơ vân, thí 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 giật không kiểm soát được.

- Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số thuốc nhóm statin, đặc biệt là với điều trị dài hạn. Các triệu chứng có thể bao gồm thở dốc, ho khan và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, giảm cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã có triệu chứng bệnh phổi kẽ, nên ngưng dùng thuốc nhóm statin.

- Đái tháo đường: Một số bằng chứng cho thấy rằng nhóm thuốc statin như một loại tăng glucose máu và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường. Tuy nhiên, nguy cơ này cần được đánh giá và không nên là lý do để dùng điều trị bằng thuốc nhóm statin. Các bệnh nhân có nguy cơ (glucose 5,9 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, cao huyết áp) nên được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn.

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

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Chống chỉ định pravastatin trong thời kỳ mang thai. 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 nguy cơ có thể xảy ra đối với phôi thai. Nếu bệnh nhân dự định mang thai hoặc mang thai, thông báo ngay lập tức cho bác sỹ và nên ngừng sử dụng pravastatin.

- Sử dụng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú:

Một lượng nhỏ pravastatin được bài tiết trong sữa mẹ vì vậy pravastatin chống chỉ định cho phụ nữ đang cho con bú.

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

Pravastatin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần phải tỉnh đến tác dụng không mong muốn như chóng mặt và rối loạn thị giác có thể xảy ra trong quá trình điều trị.

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- + Gemfibrozil
- + Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- + Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- + Colchicin

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

Pravastatin natri phối hợp với Darunavir + Ritonavir; Lopinavir + Ritonavir: Không hạn chế về liều dùng

Pravastatin natri có thể làm tăng tác dụng của warfarin. Phải xác định thời gian prothrombin trước khi bắt đầu dùng pravastatin natri và theo dõi thường xuyên trong giai đoạn đầu điều trị để bảo đảm không có thay đổi nhiều về thời gian prothrombin.

Các nhựa gắn acid mật (Colestyramin/ Colestipol): sử dụng đồng thời với pravastatin natri làm giảm khoảng 40 đến 50% tính sinh khả dụng của pravastatin. Tránh dùng thuốc đồng thời hay thời gian dùng 2 thuốc này phải cách xa nhau.

Ciclosporin: Dùng đồng thời pravastatin và ciclosporin làm tăng khoảng 4 lần nồng độ pravastatin. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, sự gia tăng liều pravastatin có thể lớn hơn. Nên theo dõi lâm sàng và sinh hóa cho bệnh nhân khi kết hợp.

Nên thận trọng khi kết hợp pravastatin với erythromycin hoặc clarithromycin.

Hạn chế phối hợp pravastatin natri với các thuốc hạ lipid khác vì khả năng tăng nguy cơ bệnh cơ.

Tương kỵ của thuốc: Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Thường gặp (ADR > 1/100)

Trên hệ thần kinh: Đau đầu (4 - 9%), chóng mặt (3 - 5%), nhìn mờ (1 - 2%), mất ngủ, suy nhược.

Trên hệ tiêu hóa: Ía chảy, táo bón, đầy hơi, đau bụng, và buồn nôn, gặp ở khoảng 5% bệnh nhân.

Trên gan: Các kết quả thử nghiệm chức năng gan tăng hơn 3 lần giới hạn trên của bình thường, ở 2% người bệnh, nhưng phần lớn là không có triệu chứng và hồi phục khi ngừng thuốc.

Trên cơ và khớp: Đau cơ, đau khớp.

Ít gặp (1/100 > ADR > 1/1000)

Trên hệ thần kinh: Chóng mặt, mệt mỏi, nhức đầu hoặc rối loạn giấc ngủ (bao gồm mất ngủ).

Trên mắt: Nhìn mờ hoặc nhìn đôi.

Trên hệ tiêu hóa: Khó tiêu, buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy, táo bón, đầy hơi.

Trên da và tóc: Ngứa, mụn nhọt, nổi mề đay, mẩn ngứa, triệu chứng về da đầu (bao gồm cả rụng tóc).

Trên tiết niệu và sinh dục: Có thể gặp vấn đề về bàng quang (tiểu đau hoặc tiểu nhiều lần vào ban đêm), gặp khó khăn trong đời sống tình dục.

Trên cơ và khớp: Đau cơ và khớp.

Hiếm gặp (ADR < 1/10.000)

Trên hệ thần kinh: Tổn thương thần kinh gây ra vấn đề về khả năng cảm ứng với cảm giác nóng, cảm giác ngứa hoặc tê.

Trên da: Tổn thương da nghiêm trọng (hội chứng lupus ban đỏ).

Trên gan: Viêm gan hoặc tụy, vàng da, hoại tử gan kịch phát.

Trên cơ và xương: Viêm cơ gây đau cơ, yếu cơ, viêm gân.

Xét nghiệm máu: Tăng men gan transaminase.

Các tác dụng không mong muốn có thể gặp khác:

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

Ác mộng

Trầm cảm

Viêm phổi kẽ (đặc biệt với điều trị kéo dài)

Gây dị ứng đường

- Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Ngừng sử dụng thuốc khi gặp các tác dụng không mong muốn trên, hỏi ý kiến của bác sỹ hay dược sỹ và đến trung tâm y tế gần nhất.

Các thay đổi nồng độ enzym gan trong huyết thanh thường xảy ra ở những tháng đầu điều trị bằng pravastatin natri. Người bệnh nào có nồng độ aminotransferase huyết thanh cao phải theo dõi xét nghiệm chức năng gan lần thứ hai để xác nhận kết quả và theo dõi điều trị cho tới khi các bất thường trở về bình thường. Nếu nồng độ aminotransferase (transaminase) huyết thanh AST (SGOT) hoặc ALT (SGPT) dai dẳng lên quá 3 lần giới hạn trên của bình thường, thì phải ngừng điều trị bằng pravastatin natri.

Phải khuyên người bệnh dùng pravastatin natri báo cáo ngay bất kỳ biểu hiện nào như đau cơ không rõ lý do, nhạy cảm đau và yếu cơ, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt. Phải ngừng liệu pháp pravastatin natri nếu nồng độ CPK tăng rõ rệt, cao hơn 10 lần giới hạn trên của bình thường và nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ là bệnh cơ.

13. Quá liều và xử trí:

Chưa có thông tin liên quan đến quá liều.

Nếu xảy ra quá liều, chuyển ngay đến cơ sở y tế, cần điều trị triệu chứng và hỗ trợ khi cần thiết.

14. Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: C10AA03.

Pravastatin natri là chất ức chế cạnh tranh với hydroxymethylglutaryl coenzyme (HMG - CoA) reductase, làm ngăn cản chuyển HMG - CoA thành mevalonat, tiền chất của cholesterol. Pravastatin natri ức chế sinh tổng hợp cholesterol, làm giảm cholesterol trong tế bào gan, kích thích tổng hợp thụ thể LDL (lipoprotein tỷ trọng thấp) và qua đó làm tăng vận chuyển LDL từ máu, ngoài ra còn làm giảm VLDL (lipoprotein tỷ trọng rất thấp), TG (triglycerid) và tăng HDL-C (cholesterol HDL). Kết quả cuối cùng của quá trình hóa sinh này là giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương. Ở liều bình thường, HMG - CoA reductase không bị ức chế hoàn toàn, do đó vẫn có đủ acid mevalonic cho nhiều quá trình chuyển hóa.

15. Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Pravastatin được hấp thu nhanh chóng. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được từ 1 đến 1,5 giờ sau khi ăn. Trung bình 34% liều dùng qua đường uống được hấp thu, với sinh khả dụng tuyệt đối là 17%.

Sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa dẫn đến giảm khả dụng của thuốc, nhưng hiệu quả của việc sử dụng pravastatin trong giảm cholesterol giống nhau cho dù uống thuốc cùng với thức ăn hay không.

Sau khi hấp thu, 66% pravastatin trải qua quá trình chuyển hóa qua gan đầu tiên, đây là vị trí đầu tiên của hoạt động và là nơi đầu tiên để tổng hợp cholesterol và làm giảm cholesterol LDL.

Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng.

Phân bố:

Khoảng 50% pravastatin liên kết với protein huyết tương. Thể tích phân bố khoảng 0,5 lít/kg. Một lượng nhỏ pravastatin đi vào sữa mẹ.

Chuyển hóa:

Pravastatin không được chuyển hóa đáng kể bởi cytochrom P450, cũng không phải là chất nền hoặc chất ức chế p-glycoprotein mà là chất nền của các protein vận chuyển khác.

Sản phẩm chuyển hóa chính của pravastatin là chất đồng phân 3- α -hydroxy. Chất chuyển hóa này có hoạt tính bằng 1/10 đến 1/40 hoạt tính ức chế HMG-CoA reductase của hợp chất gốc.

Thải trừ:

Sau khi uống, 20% liều ban đầu được thải trừ qua nước tiểu và 70% trong phân. Thời gian bán thải của pravastatin uống là 1,5 đến 2 giờ.

Dược động học các đối tượng bệnh nhân:

Trẻ em: Giá trị trung bình của pravastatin C_{max} và AUC đối với trẻ em được tương tự như những giá trị được xác định được ở người lớn sau liều uống 20 mg.

Suy gan: Nồng độ pravastatin và các chất chuyển hóa trong cơ thể ở bệnh nhân xơ gan do rượu được tăng lên khoảng 50% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Suy thận: Không có thay đổi đáng kể ở những bệnh nhân suy thận nhẹ. Tuy nhiên suy thận nặng và trung bình có thể dẫn đến tăng gấp hai lần nồng độ pravastatin và các chất chuyển hóa trong tuần hoàn.

16. Qui cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 3 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 5 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (nhôm-PVC) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 2 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 3 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 5 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

Hộp 10 vỉ (nhôm-nhôm) x 10 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

- **Điều kiện bảo quản:** Nơi khô, nhiệt độ dưới 30°C.

- **Hạn dùng:** 24 tháng tính từ ngày sản xuất.

- **Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

18. Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM THÀNH PHÁT

Địa chỉ: Lô CN1-6, khu công nghiệp Phú Nghĩa, xã Phú Nghĩa, huyện Chương Mỹ, thành phố Hà Nội, Việt Nam.

Số điện thoại: 024.32009142.

