



4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Tên thuốc: ^{Rx} Hadupratim 40

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.

1. Thành phần công thức thuốc:

| <i>Thành phần hoạt chất:</i> | <i>Hàm lượng</i> |
|---|------------------|
| Pravastatin natri | 40 mg |
| <i>Thành phần tá dược:</i> Lactose monohydrate, Microcrystalline Cellulose, Povidon K30, Sodium croscarmellose, Magnesium oxide, Magnesium stearate, Màu quinolone yellow lake. | Vừa đủ 1 viên |

2. Dạng bào chế: Viên nén, hình tròn, màu vàng đến cam

3. Chỉ định

- Tăng Cholesterol máu

Điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp khi ăn kiêng và sử dụng các biện pháp không dùng thuốc khác không đáp ứng.

- Phòng ngừa sơ cấp

Giảm tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở bệnh nhân mắc bệnh tim kèm theo tăng cholesterol máu từ vừa đến nặng và có nguy cơ cao bị biến cố tim mạch đầu tiên.

- Phòng ngừa thứ cấp:

Giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc 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 một biện pháp hỗ trợ điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

- Sau cấy ghép

Giảm chứng tăng lipid máu sau ghép ở bệnh nhân điều trị ức chế miễn dịch sau ghép cơ quan.

4. Cách dùng, liều dùng:

4.1. Liều dùng – Cách dùng:

Trước khi bắt đầu sử dụng viên nén Pravastatin, nên loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu và bệnh nhân nên được áp dụng chế độ ăn uống hạ lipid máu tiêu chuẩn, chế độ này nên được tiếp tục trong suốt quá trình điều trị.



Cách dùng:

Dùng đường uống. Uống cùng hoặc không cùng với thức ăn, uống một lần mỗi ngày, tốt nhất là vào buổi tối.

Liều dùng:

- Tăng Cholesterol máu

Khoảng liều khuyến cáo là 10-40mg x 1 lần/ngày. Đáp ứng điều trị đạt được trong vòng một tuần và hiệu quả đạt được đầy đủ trong vòng bốn tuần, do đó cần tiến hành xác định lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Liều tối đa hàng ngày là 40 mg

- Phòng ngừa tim mạch

Liều duy trì: 40mg/lần/ngày

- Liều dùng sau khi cấy ghép

Sau khi cấy ghép nội tạng, liều khởi đầu 20 mg mỗi ngày được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch. Tùy thuộc vào đáp 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 (8-18 tuổi), tăng cholesterol máu gia đình kiểu dị hợp tử.

Khoảng liều khuyến cáo là 10-20mg x 1 lần/ngày từ 8 đến 13 tuổi, liều lớn hơn 20mg chưa được nghiên cứu ở đối tượng này. Liều 10-40mg mỗi ngày từ 14 đến 18 tuổi.

- Bệnh nhân cao tuổi

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

- Suy thận hoặc suy gan

Liều khởi đầu 10 mg một ngày được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc suy gan. Liều lượng nên được điều chỉnh theo đáp ứng của các thông số lipid và dưới sự giám sát y tế.

- Điều trị đồng thời

Tác dụng hạ lipid của Pravastatin natri trên cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol được tăng cường khi kết hợp với nhựa liên kết acid mật (như colestyramin, colestipol). Pravastatin natri nên uống mỗi một giờ trước hoặc ít nhất 4 giờ sau khi dùng nhựa liên kết.

Đối với bệnh nhân dùng ciclosporin cùng hoặc không cùng các sản phẩm thuốc ức chế miễn dịch khác, nên bắt đầu điều trị với 20 mg Pravastatin natri một lần mỗi ngày và nên thận trọng khi điều chỉnh đến 40 mg.

5. Chống chỉ định:

- Quá mẫn với hoạt chất hay bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh gan hoạt động hoặc transaminase huyết thanh tăng dai dẳng mà không giải thích được, vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).
- Phụ nữ có thai và cho con bú

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Pravastatin chưa được đánh giá ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình kiểu đồng hợp tử. Không phù hợp điều trị tăng cholesterol máu do tăng HDL-cholesterol.

Đối với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, không khuyến cáo kết hợp pravastatin với fibrat.

Pravastatin không được dùng đồng thời với các acid fusidic toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng acid fusidic toàn thân được coi là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào như yếu hoặc đau cơ.

Có thể sử dụng lại statin sau 7 ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng.

Trong những trường hợp ngoại lệ, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, như để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, cần nhắc sử dụng đồng thời Pravastatin natri và acid fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Ở trẻ em trước tuổi dậy thì, lợi ích/nguy cơ của việc điều trị nên được bác sĩ đánh giá cẩn thận trước khi bắt đầu điều trị.

Rối loạn gan

Cũng như các thuốc hạ lipid khác, quan sát thấy mức độ transaminase ở gan tăng vừa phải. Trong phần lớn các trường hợp, nồng độ transaminase ở gan đã trở về giá trị ban đầu mà không cần phải ngừng điều trị. Cần lưu ý đặc biệt đối với những bệnh nhân tăng nồng độ transaminase và nên ngừng điều trị nếu tăng alanin aminotransferase (ALT) và

aspartat aminotransferase (AST) vượt quá ba lần giới hạn trên của mức bình thường và kéo dài.

Cần thận trọng khi dùng Pravastatin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

Rối loạn cơ

Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác (statin), pravastatin có liên quan đến việc gây đau cơ, bệnh cơ và rất hiếm khi gây tiêu cơ vân. Bệnh cơ phải được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị bằng statin có các triệu chứng cơ không giải thích được như đau hoặc căng, yếu cơ hoặc chuột rút. Trong những trường hợp như vậy, nên đo nồng độ creatin kinase (CK). Điều trị statin nên tạm thời gián đoạn khi nồng độ CK > 5 x ULN hoặc khi có các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng. Rất hiếm (trong khoảng 1 trường hợp trên 100.000 bệnh nhân/năm) xảy ra tiêu cơ vân, có hoặc không có suy thận thứ phát. Tiêu cơ vân là một tình trạng cấp tính có khả năng gây tử vong, có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị và được đặc trưng bởi sự phá hủy cơ lớn liên quan đến sự gia tăng lớn CK (thường > 30 hoặc 40 x ULN) dẫn đến myoglobin niệu.

Nguy cơ mắc bệnh cơ với statin phụ thuộc vào sự phơi nhiễm và do đó có thể thay đổi theo từng loại thuốc (do tính chất ưa dầu và sự khác biệt về dược động học), bao gồm cả liều lượng và khả năng tương tác thuốc của chúng.

Mặc dù không có chống chỉ định về cơ đối với việc kê đơn statin, một số yếu tố có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc cơ và do đó cần phải đánh giá lợi ích / nguy cơ và theo dõi lâm sàng. Đo CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân này.

Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cơ trong khi điều trị bằng statin sẽ tăng lên khi sử dụng đồng thời các loại thuốc tương tác. Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Nên tránh sử dụng kết hợp statin và fibrat. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời statin và acid nicotinic. Sự gia tăng tỷ lệ bệnh cơ cũng đã được mô tả ở những bệnh nhân dùng statin khác kết hợp với thuốc ức chế chuyển hóa cytochrom P450. Điều này có thể là do các tương tác dược động học chưa được ghi nhận đối với pravastatin. Khi kết hợp với liệu pháp statin, các triệu chứng cơ thường giải quyết sau khi ngừng điều trị bằng statin.

Rất hiếm có báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ gần dai dẳng và tăng creatin kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Đo lường và giải thích Creatin kinase:

Theo dõi thường xuyên nồng độ creatin kinase (CK) hoặc các mức men cơ khác không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không có triệu chứng đang điều trị bằng statin. Tuy nhiên, nên đo CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân có các yếu tố khuynh hướng đặc biệt và ở những bệnh nhân phát triển các triệu chứng về cơ trong khi điều trị bằng statin. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể ở mức ban đầu ($> 5x$ ULN), nên đo lại nồng độ CK khoảng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả. Khi đo, mức CK nên được giải thích trong trường hợp các yếu tố tiềm ẩn khác có thể gây tổn thương cơ thoáng qua, chẳng hạn như tập thể dục gắng sức hoặc chấn thương cơ.

Trước khi bắt đầu điều trị

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

+ Trong quá trình điều trị bằng statin, bệnh nhân cần thông báo khi có các biểu hiện về cơ như đau cơ, cứng cơ, yếu cơ ... Khi có các biểu hiện này, bệnh nhân cần làm xét nghiệm CK để có các biện pháp can thiệp phù hợp.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho không có đờm và

suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã mắc bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết. Bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Đường lactose

Sản phẩm này có chứa đường lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Thời kỳ mang thai

Pravastatin chống chỉ định trong thời kỳ mang thai và chỉ dùng cho phụ nữ có khả năng sinh sản khi những bệnh nhân này không có khả năng thụ thai và đã được thông báo về nguy cơ có thể xảy ra. Nếu bệnh nhân có kế hoạch mang thai hoặc có thai, phải thông báo cho bác sĩ ngay lập tức và nên ngừng sử dụng pravastatin vì nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Một lượng nhỏ pravastatin được bài tiết vào sữa mẹ. Do đó chống chỉ định sử dụng pravastatin trong thời kỳ cho con bú.

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

Pravastatin không có hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, khi điều khiển phương tiện giao thông hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng có thể xảy ra chóng mặt và rối loạn thị giác trong quá trình điều trị.

9. Tương tác thuốc, tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

- Các chất ức chế protease có tương tác:

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

Darunavir + Ritonavir

Lopinavir + Ritonavir

Không hạn chế về liều dùng

- 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

- Nguy cơ mắc bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này.

- Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị Pravastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic

- Fibrat

Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Đã có báo cáo về việc tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng phụ liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân khi dùng chung fibrat với các statin khác. Không thể loại trừ những tác dụng ngoại ý này với pravastatin, do đó nên tránh sử dụng kết hợp pravastatin và fibrat (ví dụ gemfibrozil, fenofibrat). Nếu sự kết hợp này được coi là cần thiết, cần theo dõi lâm sàng và CK cẩn thận đối với bệnh nhân theo phác đồ đó

- Colestyramin/Colestipol

Dùng đồng thời làm giảm sinh khả dụng của pravastatin khoảng 40 đến 50%. Không có sự giảm đáng kể sinh khả dụng hoặc hiệu quả điều trị về mặt lâm sàng khi pravastatin được dùng một giờ trước hoặc bốn giờ sau Colestyramin và một giờ trước colestipol.

- Ciclosporin

Dùng đồng thời pravastatin và ciclosporin làm tăng khoảng 4 lần phơi nhiễm toàn thân với pravastatin. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, sự gia tăng phơi nhiễm pravastatin có thể lớn hơn. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng và sinh hóa của bệnh nhân dùng phối hợp này.

- Các sản phẩm được chuyển hóa bởi cytochrome P450

Không có tương tác dược động học quan trọng giữa pravastatin với một vài sản phẩm, đặc biệt với những chất nền/những chất ức chế CYP3A4 như diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, chất ức chế protease, nước bưởi và chất ức chế CYP2C9 (ví dụ như fluconazol).

Một trong 2 nghiên cứu tương tác giữa pravastatin và erythromycin cho thấy có sự gia tăng đáng kể về AUC (70%) và C_{max} (121%) của pravastatin. Tương tự nghiên cứu với clarithromycin cho thấy có sự gia tăng AUC (110%) và C_{max} (127%). Do đó, nên thận trọng khi dùng pravastatin với erythromycin hoặc clarithromycin.

Các thuốc khác: trong các nghiên cứu tương tác, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sinh khả dụng khi dùng pravastatin với acid acetylsalicylic, thuốc kháng acid (khi dùng một giờ trước pravastatin), acid nicotinic hoặc probucol.

- Thuốc đối kháng vitamin K

Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase khác, việc bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều lượng Pravastatin ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ như warfarin hoặc một chất chống đông coumarin khác) có thể làm tăng tỷ lệ chuẩn hóa quốc tế (INR). Ngừng hoặc giảm Pravastatin có thể làm giảm INR. Trong những tình huống như vậy, cần theo dõi INR thích hợp.

- Warfarin và thuốc chống đông máu đường uống khác

Các thông số sinh khả dụng đối với pravastatin không bị thay đổi sau khi dùng warfarin. Liều dùng của hai sản phẩm không tạo ra bất kỳ thay đổi nào trong hoạt động chống đông máu của warfarin.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tần suất của các tác dụng ngoại ý được xếp hạng theo sau: Rất phổ biến (> 1/10), Thường gặp ($\geq 1/100$, <1/10), Không phổ biến ($\geq 1/1000$, <1/100), Hiếm ($\geq 1 / 10.000$, <1/1000), Rất hiếm (<1 / 10.000)

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: chóng mặt, nhức đầu, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ. Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)

Rối loạn mắt

Không phổ biến: rối loạn thị lực (bao gồm nhìn mờ và nhìn đôi)

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: khó tiêu/ợ chua, đau bụng, buồn nôn/nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: ngứa, phát ban, nổi mào đay, bất thường về da đầu/tóc (kể cả rụng tóc), viêm da cơ

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: đi tiểu bất thường (bao gồm tiểu khó, tiểu nhiều lần, tiểu đêm)

Hệ thống sinh sản và rối loạn vú

Không phổ biến: rối loạn chức năng tình dục

Rối loạn chung

Không phổ biến: mệt mỏi

Các đặc điểm lâm sàng đặc biệt quan tâm.

Cơ xương: Các tác động lên cơ xương, ví dụ như đau cơ xương bao gồm đau khớp, chuột rút cơ, đau cơ, yếu cơ và tăng nồng độ CK đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ đau cơ (1,4% pravastatin so với 1,4% giả dược) và yếu cơ (0,1% pravastatin so với < 0,1% giả dược) và tỉ lệ mức CK > 3xULN và > 10xULN (1,6% pravastatin so với 1,6% giả dược và 1,0% pravastatin so với 1,0% giả dược tương ứng)

Tác dụng trên gan: Đã có báo cáo về việc tăng transaminase huyết thanh. Trong ba thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng với giả dược CARE, WOSCOPS và LIPID, các bất thường rõ rệt về ALT và AST (> 3xULN) xảy ra với tần suất tương tự ($\leq 1,2\%$) ở cả 2 nhóm điều trị.

Ngoài những trường hợp trên, các tác dụng phụ sau đây cũng đã được báo cáo trong quá trình sử dụng pravastatin:

Rối loạn hệ thần kinh

Rất hiếm: bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, đặc biệt nếu sử dụng trong thời gian dài, dị cảm

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Rất hiếm: Phản ứng quá mẫn như phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ

Rối loạn tiêu hóa

Rất hiếm: viêm tụy

Rối loạn gan mật

Rất hiếm: vàng da, viêm gan, hoại tử gan.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm: tiêu cơ vân, có thể kết hợp với suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, bệnh cơ, viêm cơ, viêm da cơ

Tần suất không xác định: bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Rối loạn nội tiết

Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có hay không của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

Cho đến nay, có rất ít kinh nghiệm về quá liều Pravastatin.

11.2. Xử trí:

Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được điều trị triệu chứng và tiến hành các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu.

12. Đặc tính dược lực học

- Nhóm dược lý: Thuốc hạ lipid huyết thanh/ thuốc giảm cholesterol và chất béo trung tính/ thuốc ức chế men khử HMG-CoA

- Mã ATC: C10AA03

- Cơ chế hoạt động:

Pravastatin natri thuộc nhóm statin, hạ lipid máu, làm giảm sinh tổng hợp cholesterol.

Pravastatin là chất ức chế thuận nghịch enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA), là enzyme xúc tác chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, tham gia vào các bước đầu tiên của quá trình tổng hợp cholesterol và cho hiệu quả hạ lipid máu theo 2 cách:

+ Thứ nhất: do ức chế cạnh tranh đặc hiệu và thuận nghịch enzym HMG-CoA nên gây ra sự sụt giảm cholesterol vừa phải trong quá trình tổng hợp của tế bào.

+ Thứ hai: Pravastatin ức chế gan tổng hợp nên làm giảm Cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol (low-density lipoprotein cholesterol), apolipoprotein B,

VLDL-cholesterol (very low-density lipoprotein cholesterol) và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol (high-density lipoprotein cholesterol), apolipoprotein A.

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thụ:

Pravastatin được dùng bằng đường uống ở dạng có hoạt tính. Nó được hấp thụ nhanh chóng; nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được từ 1 đến 1,5 giờ sau khi uống. Trung bình 34% liều dùng đường uống được hấp thụ, với sinh khả dụng tuyệt đối là 17%.

Sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa dẫn đến giảm sinh khả dụng, nhưng tác dụng hạ cholesterol của pravastatin là tương tự nhau dù dùng trước hoặc sau khi ăn 1 giờ.

Nồng độ pravastatin, bao gồm cả diện tích dưới đường cong (AUC), nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và nồng độ tối thiểu (C_{min}) tỉ lệ thuận với liều dùng. Sinh khả dụng của pravastatin uống trước khi ngủ giảm 60% so với uống vào buổi sáng. Mặc dù làm giảm sinh khả dụng toàn thân, nhưng hiệu quả của pravastatin khi dùng mỗi ngày một lần vào buổi tối lại phần nào có hiệu quả hơn (dù không có ý nghĩa thống kê) so với dùng thuốc vào buổi sáng.

Hệ số biến thiên, dựa trên thay đổi giữa các đối tượng, khoảng 50% đến 60% đối với AUC. Trạng thái ổn định của AUC, C_{max} và C_{min} trong huyết tương cho thấy không có bằng chứng về tích lũy pravastatin sau một hoặc 2 lần uống mỗi ngày.

Phân bố

Khoảng 50% pravastatin được gắn với protein huyết tương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 0,5 l/kg. Một lượng nhỏ pravastatin tiết vào sữa mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ

Pravastatin không được chuyển hóa qua hệ enzyme microsom cytochrom P₄₅₀ (CYP) cũng như không phải là chất nền hay chất ức chế p-glycoprotein mà là chất nền của các protein vận chuyển khác.

Pravastatin trải qua chuyển hóa lần đầu ở gan (tỉ lệ đạt 0,66)

Sau khi uống, 20% liều ban đầu được thải trừ qua nước tiểu và 70% qua phân. Nửa đời thải trừ trong huyết tương của pravastatin đường uống là 1,5 đến 2 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, 47% liều dùng được thải trừ qua thận và 53% qua bài tiết qua mật và chuyển hóa sinh học. Sản phẩm thoái hóa chính của pravastatin là chất chuyển

hóa đồng phân 3- α - hydroxy. Chất chuyển hóa này có hoạt tính ức chế men khử HMG-CoA của hợp chất gốc từ 1/10 đến 1/4.

Độ thanh thải toàn thân của pravastatin là 0,8 l/h/kg và độ thanh thải qua thận là 0,38 l/h/kg cho thấy sự bài tiết qua ống thận

Dược động học của các đối tượng đặc biệt

Dược động học ở người suy thận

Uống liều duy nhất 20mg pravastatin ở 24 bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau (được xác định theo độ thanh thải creatinin), không thấy ảnh hưởng trên dược động học của pravastatin hoặc chất chuyển hóa đồng phân 3 α -hydroxy pravastatin. So với người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, bệnh nhân suy thận nặng có AUC và C_{max} cao hơn tương ứng là 69% và 37%, $t_{1/2}$ khoảng 0,61 giờ ngắn hơn tác động chuyển hóa enzym của vòng hydroxyl

Dược động học ở người suy gan

Trong một nghiên cứu so sánh động học của pravastatin ở những bệnh nhân xơ gan (N=7) và các đối tượng bình thường (N=7), AUC trung bình thay đổi gấp 18 lần ở bệnh nhân xơ gan và gấp 5 lần ở những người khỏe mạnh. Tương tự như vậy, các giá trị đỉnh pravastatin khác nhau gấp 47 lần cho bệnh nhân xơ gan so với 6 lần cho các đối tượng khỏe mạnh.

Dược động học ở bệnh nhân lớn tuổi

Trong một nghiên cứu ở nam giới lớn tuổi (65-75 tuổi) sử dụng liều duy nhất 20mg pravastatin, AUC trung bình của pravastatin lớn hơn khoảng 27% và bài tiết qua nước tiểu tích lũy trung bình thấp hơn khoảng 19% so với những người nam trẻ tuổi (19-31 tuổi). Tương tự, AUC trung bình của pravastatin cao hơn khoảng 46% và CUE trung bình thấp hơn khoảng 18% ở những phụ nữ lớn tuổi (65-78%) so với những phụ nữ trẻ (18-38 tuổi). Trong cả hai nghiên cứu, các giá trị C_{max} , T_{max} và $T_{1/2}$ tương tự nhau ở những người cao tuổi và trẻ tuổi.

Dược động học trẻ em

Sau 2 lần uống 20 mg pravastatin một lần mỗi ngày, các giá trị trung bình của AUC là 80,7 ng giờ/ml (CV 44%) ở trẻ em (8-11 tuổi, N=14) và 44,8 ng giờ/ml (CV 89%) ở thanh thiếu niên (12-16 tuổi, N=10), ứng với C_{max} là 42,4 ng/ml (CV 54%) và 18,6 ng/ml

(CV 100%) cho trẻ em và thanh thiếu niên. Chưa thể kết luận dựa trên những phát hiện này do số lượng mẫu nhỏ và biến đổi lớn.

14. Quy cách đóng gói:

Hộp 03 vỉ, 06 vỉ x 10 viên, kèm hướng dẫn sử dụng.

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

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.
- *Hạn dùng:* 36 tháng kể từ ngày sản xuất
- *Tiêu chuẩn chất lượng:* TCCS

16. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Nhà máy HDPHARMA EU-

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VẬT TƯ Y TẾ HẢI DƯƠNG

***Đ/c: Tầng 2, tòa nhà 4A, Thửa đất số 307, cụm Công nghiệp Cẩm Thượng, phường
Cẩm Thượng, TP Hải Dương, tỉnh Hải Dương***

ĐT: 0220.3853848

