



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

HAVAS 30

Pravastatin sodium 30,00 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần dược chất: Pravastatin sodium 30,00 mg.

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate (GranuLac® 200); Microcrystalline Cellulose Type 101 (HEWETEN® 101); Sodium Bicarbonate; Màu 17045 Red Iron Oxide; Povidone K30 (Plasdone K-29/32); Croscarmellose Sodium Type A (Solutab Type A); Colloidal Silicon Dioxide (AEROSIL® 200); Magnesium Stearate.

2. Dạng bào chế

Viên nén.

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình tròn, màu hồng, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lạnh lặn.

3. Chỉ định

Tăng cholesterol máu

Điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng, khi đáp ứng không đủ với chế độ ăn kiêng và các phương pháp điều trị không dùng thuốc khác (ví dụ như tập thể dục, giảm cân).

Phòng ngừa tiên phát

Giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tim mạch ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu vừa hoặc nặng và có nguy cơ cao xảy ra biến cố tim mạch đầu tiên, như một liệu pháp bổ trợ bên cạnh chế độ ăn uống.

Phòng ngừa thứ cấp

Giảm tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh tim mạch ở những 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 để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Sau khi ghép tạng

Giảm tình trạng tăng lipid máu sau cấy ghép ở những bệnh nhân được điều trị ức chế miễn dịch sau ghép tạng rắn.

4. Cách dùng, liều dùng

Cách dùng: Pravastatin được dùng bằng đường uống theo liều lượng chỉ định, tốt nhất là vào buổi tối, thời điểm dùng thuốc không phụ thuộc bữa ăn.

Liều lượng:

Trước khi bắt đầu dùng thuốc này, nên loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu, bệnh nhân nên áp dụng chế độ ăn kiêng giảm lipid tiêu chuẩn và tiếp tục trong suốt quá trình điều trị.

Tăng cholesterol máu: Khoảng liều khuyến cáo là 10 mg mỗi ngày một lần. Đáp ứng điều trị được thấy trong vòng một tuần và tác dụng đầy đủ của một liều xảy ra trong vòng bốn tuần, do đó cần thực hiện việc xác định lipid định kỳ và điều chỉnh liều lượng cho phù hợp. Liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Phòng ngừa bệnh tim mạch: Trong tất cả các thử nghiệm tỷ lệ dự phòng mắc bệnh và tử vong, liều khởi đầu và liều duy trì được nghiên cứu duy nhất là 40 mg mỗi ngày.

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

Trẻ em và thanh thiếu niên (8 - 18 tuổi) bị tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu dị hợp tử: Khoảng liều khuyến cáo là 10 - 20 mg một lần mỗi ngày trong độ tuổi từ 8 đến 13 tuổi vì liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở nhóm đối tượng này và 10 - 40 mg mỗi ngày trong độ tuổi từ 14 đến 18.

Không có dữ liệu lâm sàng ở trẻ em dưới 8 tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này trừ khi có các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng.

Suy thận hoặc suy gan: Khuyến cáo dùng liều khởi đầu 10 mg mỗi ngày ở những bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc suy gan nặng. 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 đối với cholesterol toàn phần và LDL - cholesterol được tăng cường khi kết hợp với một thuốc loại nhựa gắn với axit mật (ví dụ colestyramin, colestipol). Nên dùng pravastatin một giờ trước hoặc ít nhất bốn giờ sau khi dùng thuốc này.

Đối với những bệnh nhân dùng ciclosporin có hoặc không có các thuốc ức chế miễn dịch khác, nên bắt đầu điều trị với 20 mg pravastatin mỗi ngày một lần và nên thận trọng khi tăng liều lên 40 mg.

Lưu ý các liều dùng không phù hợp hàm lượng của sản phẩm này, chuyển sang sản phẩm khác có hàm lượng đúng theo hướng dẫn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong phần “**Thành phần công thức thuốc**”.

- Bệnh gan đang tiến triển bao gồm tăng transaminase huyết thanh dai dẳng vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) mà không giải thích được.

- Phụ nữ mang thai và cho con bú.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Pravastatin chưa được đánh giá ở những bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính gia đình kiểu đồng hợp tử. Điều trị không phù hợp khi tăng cholesterol máu do HDL - Cholesterol tăng cao. Đối với các chất ức chế HMG - CoA reductase khác, không nên kết hợp pravastatin với fibrat.

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

Rối loạn ở gan: Cũng như các thuốc hạ lipid khác, đã quan sát thấy nồng độ transaminase ở gan tăng vừa phải. Trong phần lớn các trường hợp, nồng độ transaminase ở gan đã trở về giá trị cơ bản mà không cần phải ngừng điều trị. Cần đặc biệt chú ý đến những bệnh nhân có mức độ transaminase tăng cao và nên ngừng điều trị nếu mức tăng alanin aminotransferase (ALT) và aspartat aminotransferase (AST) vượt quá ba lần giới hạn trên của mức bình thường. Cần thận trọng khi dùng pravastatin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

Bệnh phổi kẽ: Các trường hợp đặc biệt về bệnh phổi kẽ đã được báo cáo khi sử dụng một số statin, đặc biệt khi điều trị lâu dài. Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho khan và sức khỏe tổng quát suy giảm (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Rối loạn cơ: Cũng như các chất ức chế HMG-CoA reductase (statin) khác, pravastatin có liên quan đến khởi phát chứng đau cơ, bệnh cơ và gây tiêu cơ vân (rất hiếm). Bệnh cơ phải được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị bằng statin có các triệu chứng cơ không rõ nguyên nhân như đau hoặc nhạy cảm, yếu cơ hoặc chuột rút cơ. Trong những trường hợp như vậy, nên đo nồng độ creatin kinase (CK). Nên tạm dừng điều trị bằng statin khi nồng độ CK > 5 x ULN hoặc khi có các

triệu chứng lâm sàng nặng. Rất hiếm khi xảy ra tiêu cơ vân (trong khoảng 1 trường hợp trên 100 000 bệnh nhân/năm), có hoặc không có suy thận thứ phát.

Tiêu cơ vân là một tình trạng cấp tính có khả năng gây tử vong ở cơ xương, có thể phát triển bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị và được đặc trưng bởi sự phá hủy cơ lớn liên quan đến tăng mạnh CK (thường > 30 hoặc $40 \times \text{ULN}$) dẫn đến myoglobin niệu.

Nguy cơ bệnh cơ do statin dường như phụ thuộc vào nồng độ và do đó có thể khác nhau tùy theo từng loại thuốc (do sự khác biệt về tính ưa lipid và dược động học), bao gồm cả liều lượng và khả năng tương tác thuốc. Mặc dù không có chống chỉ định về cơ đối với việc kê đơn statin, một số yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi cao (> 65), suy giáp không kiểm soát và suy thận có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc cơ và do đó cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ và theo dõi lâm sàng đặc biệt. Đo CK được chỉ định trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân này.

Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cơ khi điều trị bằng statin tăng lên khi dùng đồng thời các thuốc tương tác, chẳng hạn như cyclosporin, clarithromycin và các macrolid hoặc niacin khác. Việc sử dụng fibrat đơn thuần đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Nói chung nên tránh sử dụng kết hợp statin và fibrat. Sự gia tăng tỷ lệ mắc 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 kết quả của các tương tác dược động học chưa được ghi nhận đối với pravastatin. Khi kết hợp với liệu pháp statin, các triệu chứng về cơ thường hết sau khi ngừng điều trị bằng statin.

Đã có những báo cáo rất hiếm gặp 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 phân chi dai dẳng và tăng creatin kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Đo lường và giải thích trị số creatin kinase:

Không khuyến cáo theo dõi thường xuyên nồng độ creatin kinase (CK) hoặc các enzym cơ khác ở những bệnh nhân đang điều trị bằng statin không có triệu chứng. Tuy nhiên, nên đo CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đặc biệt và ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng về cơ trong khi điều trị bằng statin, như được mô tả dưới đây. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể lúc ban đầu ($> 5 \times \text{ULN}$), nên đo lại nồng độ CK khoảng 5 đến 7 ngày sau đó để xác nhận kết quả. Khi đo, nồng độ CK phải được giải thích trong bối cảnh các yếu tố tiềm ẩn khác có thể gây tổn thương cơ thoáng qua, chẳng hạn như tập luyện vất vả hoặc chấn thương cơ.

Trước khi bắt đầu điều trị: Nên thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như suy thận, suy giáp, tiền sử nhiễm độc cơ trước đó khi dùng statin hoặc fibrat, tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc chứng rối loạn cơ di truyền hoặc lạm dụng rượu. Trong những trường hợp này, nên đo nồng độ CK trước khi bắt đầu điều trị. Việc đo CK cũng nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị ở những người trên 70 tuổi, đặc biệt khi có các yếu tố nguy cơ khác ở nhóm đối tượng này. Nếu nồng độ CK tăng đáng kể ($> 5 \times \text{ULN}$) ở thời điểm ban đầu thì không nên bắt đầu điều trị và nên đo lại kết quả sau 5 - 7 ngày. Nồng độ CK ban đầu cũng có thể xem như một dữ liệu tham khảo trong trường hợp xảy ra tăng sau khi điều trị bằng statin.

Trong quá trình điều trị: Nên khuyến bệnh nhân báo cáo kịp thời tình trạng đau cơ, đau nhức, yếu cơ hoặc chuột rút không rõ nguyên nhân. Trong những trường hợp này, nên đo nồng độ CK. Nếu phát hiện nồng độ CK tăng cao rõ rệt ($> 5 \times \text{ULN}$), phải ngừng điều trị bằng statin. Việc ngừng điều trị cũng nên được cân nhắc nếu các triệu chứng về cơ trầm trọng và gây khó chịu hàng ngày, ngay cả khi mức tăng CK vẫn duy trì $\leq 5 \times \text{ULN}$. Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường thì có thể cân nhắc sử dụng lại liệu pháp statin ở liều thấp nhất và theo dõi chặt chẽ. Nếu nghi ngờ bệnh cơ di truyền ở những bệnh nhân này, không nên bắt đầu điều trị lại bằng statin.

Đái tháo đường: Một số bằng chứng gợi ý rằng nhóm statin làm tăng lượng đường trong máu và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao tạo ra tình trạng tăng đường huyết. Tuy nhiên, đó không phải là lý do để ngừng điều trị bằng statin. Những bệnh nhân có nguy cơ (đường huyết lúc đói 5,6 đến 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Axit fusidic: Pravastatin không được dùng đồng thời với axit fusidic tác dụng toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng axit fusidic. Ở những bệnh nhân mà việc sử dụng axit fusidic tác dụng toàn thân được coi là cần thiết, nên ngừng điều trị bằng statin trong suốt thời gian điều trị bằng axit fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng kết hợp axit fusidic và statin. Bệnh nhân nên được khuyên nên tìm tư vấn y tế ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng yếu cơ, đau hoặc đau. Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại bảy ngày sau liều axit fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp đặc biệt, khi cần sử dụng axit fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ như để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, chỉ nên xem xét nhu cầu sử dụng đồng thời pravastatin và axit fusidic trong từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Bệnh nhược cơ: Trong một số trường hợp, statin đã được báo cáo là gây ra bệnh mới xuất hiện hoặc làm nặng thêm bệnh nhược cơ đã có từ trước hoặc bệnh nhược cơ mất. Nên ngừng sử dụng pravastatin trong trường hợp các triệu chứng trầm trọng hơn. Các trường hợp tái phát khi sử dụng (tái) loại statin giống nhau hoặc khác nhau đã được báo cáo.

Cảnh báo tá dược

Thuốc này có chứa lactose. Việc sử dụng thuốc này không được khuyến cáo ở những bệnh nhân không dung nạp galactose, thiếu lactase hoặc hội chứng kém hấp thu glucose hoặc galactose (bệnh di truyền hiếm gặp).

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trên mỗi viên, nghĩa là về cơ bản là 'không chứa natri'.

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 nên dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản khi những bệnh nhân này khó có khả năng thụ thai và đã được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn. Khuyến cáo đặc biệt thận trọng ở phụ nữ vị thành niên trong độ tuổi sinh sản để đảm bảo hiểu đúng về nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến điều trị bằng pravastatin trong thai kỳ. Nếu bệnh nhân dự định có thai hoặc có thai, phải thông báo ngay cho bác sĩ và nên ngừng sử dụng pravastatin vì nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Một lượng nhỏ pravastatin được bài tiết qua sữa mẹ, do đó chống chỉ định dùng 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 vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng chóng mặt và rối loạn thị giác có thể xảy ra trong quá trình điều trị.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Fibrat: Việc sử dụng fibrat một mình đôi khi có liên quan đến bệnh về cơ. Nguy cơ gia tăng các tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng đồng thời fibrat với các statin khác. Không thể loại trừ những tác dụng không mong muốn này của 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 phải theo dõi cẩn thận lâm sàng và CK của bệnh nhân dùng chế độ điều trị đó.

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

Ciclosporin: Sử dụng đồng thời pravastatin và ciclosporin dẫn đến tăng phơi nhiễm toàn thân của pravastatin khoảng 4 lần. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, mức tăng phơi nhiễm pravastatin có thể lớn hơn. Nên theo dõi lâm sàng và sinh hóa của bệnh nhân dùng dạng kết hợp này.

Warfarin và các thuốc chống đông đường uống khác: Các thông số sinh khả dụng ở trạng thái ổn định của pravastatin không bị thay đổi sau khi dùng warfarin. Dùng lâu dài hai sản phẩm này không tạo ra bất kỳ thay đổi nào về tác dụng chống đông máu của warfarin.

Các thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450: Pravastatin không được chuyển hóa ở mức độ đáng kể về mặt lâm sàng bởi hệ thống cytochrom P450. Đây là lý do tại sao các sản phẩm được chuyển hóa hoặc ức chế hệ thống cytochrom P450 có thể được bổ sung vào phác đồ điều trị với pravastatin ổn định mà không gây ra những thay đổi đáng kể về nồng độ pravastatin trong huyết tương, như đã thấy với các statin khác. Việc không có tương tác dược động học đáng kể với pravastatin đã được chứng minh cụ thể đối với một số sản phẩm, đặc biệt là những sản phẩm là cơ chất/chất ức chế CYP3A4 như diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, chất ức chế protease, nước ép bưởi và chất ức chế CYP2C9 (ví dụ fluconazol).

Ở một trong hai nghiên cứu về tương tác giữa pravastatin và erythromycin, đã quan sát thấy sự gia tăng đáng kể có ý nghĩa thống kê về AUC (70 %) và C_{max} (121 %) của pravastatin. Trong một nghiên cứu tương tự với clarithromycin, người ta thấy AUC (110 %) và C_{max} (127 %) tăng có ý nghĩa thống kê. Mặc dù những thay đổi này là nhỏ nhưng cần thận trọng khi kết hợp pravastatin với erythromycin hoặc clarithromycin.

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

Thuốc đối kháng vitamin K: Cũng như các thuốc ức chế men khử HMG - CoA khác, việc bắt đầu điều trị hoặc tăng liều pravastatin ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với thuốc đối kháng vitamin K (ví dụ warfarin hoặc một thuốc chống đông máu coumarin khác) có thể dẫn đến tăng chỉ số INR (International Normalized Ratio). Việc ngừng hoặc giảm liều pravastatin có thể làm giảm INR. Trong những tình huống như vậy, cần phải theo dõi INR thích hợp.

Axit fusidic: Nguy cơ bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời axit fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này (dược lực học hay dược động học hoặc cả hai) vẫn chưa được biết rõ. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp này.

Nếu cần phải điều trị bằng axit fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng pravastatin trong suốt thời gian điều trị bằng axit fusidic.

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Thử nghiệm lâm sàng pravastatin đã được nghiên cứu ở liều 40 mg trong bảy thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược bao gồm hơn 21 000 bệnh nhân được điều trị bằng pravastatin (N = 10 764) hoặc giả dược (N = 10 719), đại diện cho hơn 47 000 bệnh nhân dùng pravastatin/ năm. Hơn 19 000 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình là 4,8 - 5,9 năm. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo; không có trường hợp nào xảy ra với tỷ lệ vượt quá 0,3 % ở nhóm pravastatin so với nhóm giả dược.

	Không thường gặp ($>1/1000$, $<1/100$)
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ.
Rối loạn mắt	Rối loạn thị giác bao gồm mờ mắt và nhìn đôi.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Viêm mũi, ho.
Rối loạn tiêu hóa	Khó tiêu/ợ nóng. Đau bụng. Buồn nôn, nôn. Táo bón. Bệnh tiêu chảy. Đầy hơi.
Rối loạn da và mô dưới da	Ngứa. Phát ban. Mày đay. Da đầu/tóc bất thường bao gồm rụng tóc. Viêm da cơ.
Rối loạn thận và tiết niệu	Đi tiểu bất thường bao gồm tiểu khó, tiểu nhiều lần và tiểu đêm.
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Rối loạn chức năng tình dục.
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi.
Rối loạn nội tiết	Đái tháo đường. Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự hiện diện hay vắng mặt của các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói ở mức 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m ² , tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Các trường hợp cần chú ý trên lâm sàng:

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 tỷ lệ mức CK $>3 \times$ ULN và $>10 \times$ ULN trong CARE, WOSCOP và LIPID là tương tự nhau so với giả dược (lần lượt là 1,6 % pravastatin so với 1,6 % giả dược và 1,0 % giả dược).

Gan: Transaminase huyết thanh cao đã được báo cáo. Trong ba thử nghiệm lâm sàng dài hạn, có đối chứng giả dược CARE, WOSCOP và LIPID, những bất thường rõ rệt về ALT và AST ($>3 \times$ ULN) xảy ra với tần suất tương tự ($<1,2$ %) ở cả hai nhóm điều trị.

SAU KHI THUỐC LƯU HÀNH

Ngoài những tác dụng không mong muốn nêu trên, các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong quá trình sử dụng pravastatin sau khi đưa thuốc ra thị trường.

	Rất hiếm gặp ($<1/10\,000$) Kể cả các báo cáo riêng lẻ	Chưa rõ
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn như sốc phản vệ, phù mạch và hội chứng giống lupus ban đỏ. Bệnh đa dây thần kinh ngoại biên, đặc biệt nếu sử dụng trong thời gian dài.	
Rối loạn hệ thần kinh	Dị cảm.	Bệnh nhược cơ.
Rối loạn tiêu hoá	Viêm tụy.	
Rối loạn gan mật	Vàng da, viêm gan, hoại tử gan tối cấp.	
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	Tiêu cơ vân, có thể liên quan đến suy thận cấp thứ phát do myoglobin niệu*. Bệnh cơ*, viêm cơ, viêm đa cơ. Rối loạn gân, đôi khi phức tạp do đứt gân.	Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.
Rối loạn mắt		Bệnh nhược cơ mắt.

*Xem thêm ở phần "6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc".

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Ác mộng.
- Mất trí nhớ.
- Trầm cảm.
- Trường hợp ngoại lệ mắc bệnh phổi kẽ, đặc biệt nếu điều trị lâu dài.
- Bệnh tiểu đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào việc có hay không có các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp).

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. Quá liều và cách xử trí

Cho đến nay đã có kinh nghiệm hạn chế với quá liều pravastatin. Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và các biện pháp hỗ trợ được thiết lập theo yêu cầu.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc giảm lipid huyết thanh/chất giảm cholesterol và triglycerid/thuốc ức chế HMG - CoA reductase.

Mã ATC: C10AA03.

Cơ chế hoạt động:

Pravastatin là chất ức chế cạnh tranh 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzym A (HMG CoA) reductase, enzym này xúc tác bước giới hạn tốc độ sớm trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol và tạo ra tác dụng hạ lipid máu theo hai cách.

Thứ nhất, với sự ức chế cạnh tranh đặc hiệu và thuận nghịch của HMG - CoA reductase, nó có tác dụng làm giảm nhẹ quá trình tổng hợp cholesterol nội bào. Điều này dẫn đến sự gia tăng số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào và tăng cường quá trình dị hóa qua trung gian thụ thể và thanh thải LDL - cholesterol tuần hoàn.

Thứ hai, pravastatin ức chế sản xuất LDL bằng cách ức chế sự tổng hợp cholesterol VLDL ở gan, tiền chất LDL - cholesterol.

Ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân tăng cholesterol máu, pravastatin làm giảm các giá trị lipid sau: Cholesterol toàn phần, LDL - cholesterol, apolipoprotein B, VLDL - cholesterol và triglycerid; trong khi tăng HDL - cholesterol và apolipoprotein A.

13. Đặc tính dược động học

Hấp thụ

Pravastatin được dùng bằng đường uống ở dạng hoạt động. 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 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 giảm cholesterol của pravastatin là giống hệt nhau cho dù dùng cùng hay không có thức ăn.

Sau khi hấp thụ, 66 % pravastatin qua gan, đây là vị trí chính của tác dụng của nó và là vị trí chính của quá trình tổng hợp cholesterol và giải phóng LDL - cholesterol. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng pravastatin được vận chuyển vào tế bào gan và với lượng tiêu thụ ít hơn đáng kể trong các tế bào khác. Sau lần đầu tiên đi qua gan đáng kể này, nồng độ pravastatin trong huyết tương chỉ có giá trị hạn chế trong việc dự đoán tác dụng hạ lipid. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng.

Phân bố

Khoảng 50 % pravastatin tuần hoàn liên kết với protein huyết tương.

Thể tích phân phối khoảng 0,5 L/kg.

Một lượng nhỏ pravastatin đi vào sữa mẹ.

Chuyển hoá và thải trừ

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.

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

Sau khi tiêm tĩnh mạch, 47 % liều được loại bỏ bằng bài tiết qua thận và 53 % bằng bài tiết mật và biến đổi sinh học. Sản phẩm thoái hóa chính của pravastatin là chất chuyển hóa đồng phân 3 - alpha - hydroxy. Chất chuyển hóa này có một phần mười đến một phần bốn mươi hoạt động ức chế HMG - CoA reductase của hợp chất mẹ.

Độ thanh thải toàn thân của pravastatin là 0,81 L/h/kg và độ thanh thải thận là 0,38L/h/kg cho thấy bài tiết ở ống thận.

Đôi tượng đặc biệt

Bệnh nhi: Giá trị pravastatin C_{max} và AUC trung bình cho các đối tượng nhi khoa được gộp chung theo độ tuổi và giới tính tương tự như các giá trị quan sát thấy ở người lớn sau liều uống 20 mg.

Suy gan: Phơi nhiễm toàn thân với pravastatin và các chất chuyển hóa ở bệnh nhân xơ gan do rượu tăng khoảng 50 % so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Suy thận: Không có thay đổi đáng kể nào được quan sát thấy ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Tuy nhiên, suy thận nặng và trung bình có thể dẫn đến tăng gấp hai lần phơi nhiễm toàn thân với pravastatin và các chất chuyển hóa.

14. Quy cách đóng gói: Ép vỉ Alu-ALu/ Alu-PVC, Hộp 3 vỉ , 5 vỉ, 10 vỉ × 10 viên; Chai nhựa HDPE kèm nắp nhựa HDPE, chai 50 viên, 100 viên, 200 viên.

- 15. Điều kiện bảo quản:** Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.
16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.
17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:
CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

Lô B1-10, Đường D2, Khu công nghiệp Tây Bắc Củ Chi, ấp Bàu Tre 2, xã Tân An Hội, Huyện Củ Chi, Thành phố Hồ Chí Minh.

Mọi thắc mắc và thông tin chi tiết, xin liên hệ số điện thoại 028-37908860

