

Rx Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: Pitator Tablets 4 mg

2. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Hoạt chất: Pitavastatin calci 4,18 mg tương đương Pitavastatin 4 mg.

Tà dược: Lactose monohydrat 160,0 mg; cellulose vi tinh thể 106,86 mg; magnesi oxyd 16,0 mg; povidon, kollidon K30 16,0 mg; natri starch glycolat 9,6 mg; crospovidon, kollidon CL 6,4 mg; magnesi stearat 0,96 mg; opadry II trắng, 31K58901c 18,0 mg.

3. Dạng bào chế: Viên nén bao phim

4. Chỉ định:

Phác đồ dùng thuốc chỉ là một trong những can thiệp tác động vào thành phần lipid trong máu của người bệnh. Những thuốc điều trị rối loạn lipid máu phải kết hợp với chế độ ăn hạn chế mỡ và cholesterol, và chỉ nên dùng thuốc khi chế độ ăn kiêng và các phương pháp không dùng thuốc không đủ để kiểm soát lipid máu.

4.1 Tăng lipid máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp
Pitavastatin được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ cùng chế độ ăn để giảm cholesterol toàn phần (TC), cholesterol lipoprotein tỉ trọng thấp (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), triglycerid (TG), và tăng cholesterol lipoprotein tỉ trọng cao (HDL-C) ở bệnh nhân trưởng thành có tăng lipid máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp.

4.2 Giới hạn sử dụng

Liều pitavastatin trên 4 mg/ngày đi kèm với các nguy cơ gia tăng các bệnh về cơ trong các báo cáo lưu hành thuốc trên lâm sàng.

Không dùng quá liều 4 mg/ngày.

Ảnh hưởng của pitavastatin lên tỷ suất bệnh và tỷ lệ chết do bệnh tim mạch chưa được xác định.

Pitavastatin chưa được nghiên cứu trên rối loạn lipid máu loại I, III và V theo Fredrickson.

5. Cách dùng, liều dùng:

• Pitavastatin có thể được uống bất kỳ lúc nào trong ngày không liên quan tới bữa ăn (khi đói hoặc no) (5.1)

Liều dùng: 4 mg một lần mỗi ngày (5.1)

• **Tăng lipid máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp:**

Khi hiệu quả giảm LDL-C không đủ, liều dùng có thể tăng lên tối đa 4 mg một ngày. (2.1)

• **Bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận tương ứng 30-59 mL/phút/1,73m² và 15-29 mL/phút/1,73m²) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu:** Bắt đầu với liều 1mg/lần/ngày. Liều tối đa là 2 mg/lần/ngày.

5.1 Thông tin chung về liều lượng

Pitavastatin có thể được uống từ 1 - 4 mg/lần/ngày cùng hoặc không cùng thức ăn, vào bất cứ thời điểm nào trong ngày. Liều khởi đầu khuyến cáo là 2 mg và liều tối đa là 4 mg. Liều khởi đầu và liều duy trì của pitavastatin cần được tính toán riêng trên từng bệnh nhân dựa theo thể trạng người bệnh cũng như mục tiêu điều trị và đáp ứng.

Sau khi bắt đầu hoặc chuẩn liều pitavastatin, nồng độ lipid nên được phân tích sau 4 tuần và cần điều chỉnh liều cho phù hợp.

5.2 Liều dùng ở bệnh nhân suy thận

Bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận tương ứng 30-59 mL/phút/1,73m² và 15-29 mL/phút/1,73m² không thẩm tách máu) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu nên bắt đầu với liều 1mg/lần/ngày và liều tối đa là 2 mg/lần/ngày.

5.3 Dùng đồng thời với Erythromycin

Bệnh nhân dùng đồng thời erythromycin, liều không quá 1mg/lần/ngày [xem Tương tác, tương kỵ của thuốc (10)].

5.4 Dùng đồng thời với Rifampin

Bệnh nhân dùng đồng thời rifampicin, liều không quá 2mg/lần/ngày [xem Tương tác, tương kỵ của thuốc (10.3)].

6. Chống chỉ định:

Chống chỉ định dùng pitavastatin cho các trường hợp sau:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Phản ứng mẫn cảm bao gồm nổi ban, ngứa, mày đay đã thấy thông báo với pitavastatin [xem Tác dụng không mong muốn của thuốc (11.1)].
- Bệnh gan tiến triển, bao gồm tăng transaminase gan dai dẳng không giải thích được [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.2), Sử dụng trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt (8.7)].
- Dùng đồng thời cyclosporin [xem Tương tác, tương kỵ của thuốc (10.1) và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].
- Phụ nữ có thai. [xem Sử dụng trên các đối tượng đặc biệt (8.1, 8.3)]. Phụ nữ cho con bú. Chưa rõ thuốc có qua sữa mẹ không; tuy nhiên, các thuốc khác trong nhóm có thể đi vào sữa mẹ. Do các chất ức chế men khử HMG-CoA có thể gây phản ứng bất lợi nghiêm trọng cho trẻ nhỏ, nên chống chỉ định dùng pitavastatin cho bà mẹ nuôi con bú [xem Sử dụng trên các đối tượng đặc biệt (8.2)].

không đủ để xác định nguy cơ liên quan đến thuốc của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc sảy thai. Trong các nghiên cứu về sinh sản trên động vật, không thấy độc tính trên phôi thai hoặc dị tật bẩm sinh trong quá trình hình thành các cơ quan trong cơ thể khi chuột và thỏ mang thai được dùng pitavastatin đường uống với nồng độ tương ứng gấp 22 và 4 lần liều khuyến cáo tối đa của con người (MRHD) [xem Dữ liệu].

Nguy cơ của dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai được ước tính cho nhóm đối tượng được chỉ định là không rõ. Các kết quả bất lợi trong thai kỳ xảy ra bất kể sức khỏe của người mẹ hay sử dụng thuốc. Trong dân số Hoa Kỳ, nguy cơ tiềm ẩn của các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai trong thai kỳ được công nhận trên lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu.

Dữ liệu trên người

Dữ liệu còn hạn chế được công bố về việc sử dụng pitavastatin không thấy báo cáo nguy cơ liên quan của thuốc đến dị tật bẩm sinh nghiêm trọng hoặc sảy thai. Các báo cáo hiếm về dị tật bẩm sinh đã được ghi nhận khi dùng các thuốc ức chế men khử HMG-CoA trong tử cung. Khi xem xét khoảng 100 trường hợp mang thai ở những phụ nữ dùng các chất ức chế men khử HMG-CoA khác, tỷ lệ mắc dị tật bẩm sinh, phá thai tự nhiên và tử vong/thai chết lưu không vượt quá tỷ lệ dự kiến trong dân số nói chung. Số lượng các trường hợp là đủ để loại trừ một mức tăng lớn hơn hoặc bằng 3 đến 4 lần các dị tật bẩm sinh so với tỷ lệ cơ bản. Trong 89% các trường hợp mang thai, điều trị bằng thuốc đã được bắt đầu trước khi mang thai và đã bị ngừng tại một số thời điểm trong ba tháng đầu tiên sau khi xác định có mang thai.

Dữ liệu trên động vật

Các nghiên cứu về độc tính trên sinh sản đã chỉ ra rằng pitavastatin đi qua nhau thai ở chuột và được tìm thấy trong các mô của bào thai với $\leq 36\%$ nồng độ trong huyết tương của mẹ sau một liều duy nhất 1 mg/kg/ngày trong khi mang thai.

Các nghiên cứu phát triển trên phôi thai đã được tiến hành trên chuột mang thai dùng pitavastatin 3, 10, 30 mg/kg/ngày bằng ống thông đường miệng trong quá trình hình thành các cơ quan. Không có tác dụng bất lợi được quan sát ở mức 3 mg/kg/ngày, nồng độ toàn thân gấp 22 lần nồng độ toàn thân ở người với liều 4 mg/ngày dựa trên AUC.

Các nghiên cứu phát triển trên phôi thai đã được tiến hành trên thỏ mang thai dùng pitavastatin 0,1; 0,3; 1 mg/kg/ngày bằng ống thông đường miệng trong quá trình hình thành các cơ quan. Độc tính trên mẹ bao gồm giảm cân sảy thai được ghi nhận ở tất cả các liều (4 lần nồng độ toàn thân ở người với liều 4 mg/ngày dựa trên AUC). Trong các nghiên cứu trong chu kỳ sinh/sau sinh ở chuột mang thai được sử dụng pitavastatin bằng ống thông đường miệng với liều 0,1; 0,3; 1; 3; 10; 30 mg/kg/ngày từ khi hình thành cơ quan đến khi cai sữa, độc tính trên mẹ bao gồm tử vong ở liều $\geq 0,3$ mg/kg/ngày và giảm cho con bú ở tất cả các liều góp phần làm giảm tỷ lệ sống sót của chuột sơ sinh ở tất cả các nhóm liều (0,1 mg/kg/ngày tương đương với nồng độ toàn thân ở người với liều 4 mg/ngày dựa trên AUC).

8.2 Phụ nữ cho con bú

Tóm tắt rủi ro.

Chống chỉ định dùng pitavastatin cho phụ nữ cho con bú [xem Chống chỉ định (4.4)]. Chưa rõ ảnh hưởng của thuốc trên trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng thuốc đối với việc sản xuất sữa. Tuy nhiên, các thuốc khác trong nhóm được chỉ ra là có thể đi vào sữa mẹ. Do các phản ứng bất lợi nghiêm trọng có thể xảy đến với trẻ bú mẹ, nên chống chỉ định dùng pitavastatin cho bà mẹ nuôi con bú.

8.3 Khả năng sinh sản ở nam và nữ

Tránh thai.

Nữ giới

Pitavastatin có thể gây hại cho thai nhi khi sử dụng cho phụ nữ có thai [xem Sử dụng trên các đối tượng đặc biệt (8.1)]. Cần khuyến cáo bệnh nhân nữ sử dụng các biện pháp tránh thai hữu hiệu khi đang dùng pitavastatin.

8.4 Dùng thuốc cho trẻ em

An toàn và hiệu quả của pitavastatin trên trẻ em chưa được xác định.

8.5 Dùng thuốc cho người già

Trong số 2800 bệnh nhân lấy ngẫu nhiên sử dụng pitavastatin 1 mg đến 4 mg trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, 1209 (43%) bệnh nhân là người trên 65 tuổi. Chưa nhận thấy có sự khác nhau về hiệu quả và độ an toàn. Tuy nhiên, không thể loại trừ một số người già có thể tăng nhạy cảm hơn người trẻ.

8.6 Suy thận

• **Bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận tương ứng 30-59 mL/phút/1,73m² và 15-29 mL/phút/1,73m² không thẩm tách máu) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu** nên bắt đầu với liều 1 mg/lần/ngày và liều tối đa là 2 mg/lần/ngày [xem Cách dùng, liều dùng (5.2) và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

8.7 Suy gan

Chống chỉ định dùng pitavastatin ở bệnh nhân có bệnh gan tiến triển, bao gồm tăng transaminase gan dai dẳng không giải thích được.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:
Thuốc có thể gây chóng mặt vì vậy cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Đã thấy thông báo một số trường hợp bệnh cơ và bệnh tiêu cơ vân gây ra bởi các chất ức chế men khử HMG-CoA (kể cả pitavastatin) kèm theo tăng myoglobin niệu và suy thận cấp thứ phát. Những nguy cơ này có thể xảy ra ở bất kỳ mức liều nào, nhưng tăng lên theo liều.

• Thận trọng với những bệnh nhân có những yếu tố mắc bệnh cơ, như người cao tuổi (> 65 tuổi), suy thận, thiếu năng tuyến giáp đã điều trị chưa khỏi. Nguy cơ bệnh có thể tăng khi dùng đồng thời các thuốc fibrat hoặc các liều niacin làm thay đổi lipid. Cần thận trọng khi dùng pitavastatin cho bệnh nhân suy thận, người cao tuổi, dùng đồng thời các thuốc fibrat hoặc các liều niacin làm thay đổi lipid [xem Tương tác, tương kỵ của thuốc (10.6), Sử dụng trên các đối tượng đặc biệt (8.5, 8.6) và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

Các trường hợp bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, đã được báo cáo khi dùng các thuốc ức chế men khử HMG-CoA cùng colchicin, do đó cần thận trọng khi kê đơn thuốc pitavastatin với colchicin [xem Tương tác, tương kỵ của thuốc (10.7)].

Một vài trường hợp hiếm gặp là bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (immune-mediated necrotizing myopathy-IMNM), một loại bệnh cơ tự miễn, có liên quan tới dùng statin. IMNM đặc trưng bởi sự suy yếu của các cơ gần (proximal muscle) và tăng creatin kinase (CK) dai dẳng, ngay cả khi đã ngừng điều trị statin, sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử không có dấu hiệu viêm đáng kể; cải thiện với các thuốc ức chế miễn dịch. Nên ngừng dùng pitavastatin khi CK tăng đáng kể, khi có nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán bị bệnh cơ. Nên ngừng điều trị với pitavastatin tạm thời khi bệnh nhân ở tình trạng cấp tính, mắc một số bệnh nặng hơn cho thấy có thể gây bệnh cơ hoặc suy thận thứ phát dẫn tới tiêu cơ vân (chẳng hạn như nhiễm trùng huyết, hạ huyết áp, mất nước, đại phẫu, chấn thương, bệnh chuyển hóa nặng, bệnh nội tiết, hoặc rối loạn điện giải, hoặc co giật không kiểm soát được). Cần hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ nếu bị đau cơ, hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt là nếu đi kèm với sốt hoặc khó chịu.

7.2 Tăng bất thường enzym gan

Các trường hợp tăng enzym gan (AST, ALT) đã được báo cáo khi sử dụng các chất ức chế men khử HMG-CoA (bao gồm cả pitavastatin). Hầu hết các trường hợp chỉ tăng nhất thời, hoặc sẽ giảm khi ngừng thuốc.

Trong các nghiên cứu pha 2 có đối chứng giả dược, ALT> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường không được quan sát thấy ở giả dược, viên pitavastatin 1 mg hoặc viên pitavastatin 2 mg. Một trong số 202 bệnh nhân (0,5%) dùng viên pitavastatin 4 mg có ALT> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Nên thực hiện các xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu sử dụng pitavastatin và khi có dấu hiệu hoặc triệu chứng tổn thương gan.

Đã thấy báo cáo một số trường hợp hiếm gặp suy gan dẫn đến tử vong hoặc không tử vong do sử dụng statin (kể cả pitavastatin). Nên ngừng điều trị với pitavastatin nếu tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và tăng bilirubin máu hoặc vàng da quan sát thấy trong thời gian điều trị với pitavastatin. Không nên dùng lại pitavastatin nếu không tìm thấy nguyên nhân nào khác gây bệnh gan.

Như với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA khác, nên thận trọng và cảnh báo khi dùng pitavastatin cho những bệnh nhân nghiện rượu. Chống chỉ định dùng pitavastatin cho những người có bệnh gan tiến triển (kể cả những trường hợp không rõ nguyên nhân) [xem Chống chỉ định (6)].

7.3 Ảnh hưởng lên nội tiết

Tăng hemoglobin glycosyl hóa (HbA1c) và/hoặc tăng mức glucose huyết khi đói đã thấy thông báo ở bệnh nhân điều trị với các chất ức chế men khử HMG-CoA (các chất statin, bao gồm pitavastatin). Tuy nhiên, không có bằng chứng nào được xác nhận về nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường đối với pitavastatin trong các nghiên cứu giám sát an toàn sau khi lưu hành hoặc trong các nghiên cứu tiền cứu.

7.4 Các ảnh hưởng khác

Thuốc chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp đối với bất dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc.

8. Sử dụng thuốc trên các đối tượng đặc biệt:

8.1 Phụ nữ có thai

Tóm tắt rủi ro.

Chống chỉ định dùng pitavastatin cho phụ nữ có thai vì an toàn cho phụ nữ có thai chưa được xác định và chưa thấy lợi ích rõ rệt khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai. Do các chất ức chế men khử HMG-CoA có thể làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể gây giảm tổng hợp các dẫn chất cholesterol có hoạt tính sinh học khác, nên phụ nữ có thai dùng pitavastatin có thể bị tổn thương cho bào thai. Nên ngừng thuốc khi biết có thai. [xem Chống chỉ định (6)]. Dữ liệu còn hạn chế được công bố về việc sử dụng pitavastatin là

10.1 Cyclosporin

Cyclosporin làm tăng đáng kể nồng độ pitavastatin. Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời cyclosporin với pitavastatin [xem Chống chỉ định (6), và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

10.2 Erythromycin

Erythromycin làm tăng đáng kể nồng độ pitavastatin. Nếu bệnh nhân đang dùng erythromycin, liều đơn mỗi ngày của pitavastatin không được vượt quá 1 mg [xem Cách dùng, liều dùng (5.3) và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

10.3 Rifampin

Rifampin làm tăng đáng kể nồng độ pitavastatin. Nếu bệnh nhân đang dùng rifampin, liều đơn mỗi ngày của pitavastatin không nên vượt quá 2 mg [xem Cách dùng, liều dùng (5.3) và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

10.4 Gemfibrozil

Dùng đồng thời các thuốc ức chế men khử HMG-CoA với gemfibrozil làm tăng nguy cơ bệnh cơ/tiêu cơ vân, do vậy nên tránh dùng đồng thời gemfibrozil với pitavastatin.

10.5 Các thuốc nhóm fibrat

Đã thấy thông báo tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng các thuốc ức chế men khử HMG-CoA đồng thời của các thuốc nhóm fibrat. Do vậy, nên thận trọng khi dùng đồng thời pitavastatin với các thuốc nhóm fibrat [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.1), và Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)].

10.6 Niacin

Nguy cơ tác động trên cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời pitavastatin với niacin. Do vậy, nên giảm liều pitavastatin nếu cần sử dụng đồng thời hai thuốc này [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.1)].

10.7 Colchicin

Đã thấy báo cáo mắc một số bệnh cơ (bao gồm cả tiêu cơ vân) khi dùng các chất ức chế men khử HMG-CoA đồng thời với colchicin. Do vậy, cần thận trọng khi kê đơn pitavastatin đồng thời với colchicin.

10.8 Warfarin

Chưa thấy có tương tác dược động học có ý nghĩa giữa pitavastatin và R- và S-warfarin. Pitavastatin không có ảnh hưởng đáng kể đến thời gian prothrombin (PT) và tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) khi dùng pitavastatin cho bệnh nhân đang điều trị với warfarin dài ngày. [xem Đặc tính dược lực học (13), Đặc tính dược động học (14)]. Tuy nhiên, cần theo dõi PT và sự thay đổi INR khi có chỉ định pitavastatin cho bệnh nhân đang dùng warfarin.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng sau đây được thảo luận chi tiết hơn trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng:

- Tiêu cơ vân với bệnh thiếu máu cục bộ và suy thận cấp và bệnh cơ (bao gồm cả viêm cơ) [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.1)].
- Tăng bất thường enzym gan [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.2)].

Trong số 4.798 bệnh nhân tham gia vào 10 nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát và 4 nghiên cứu mở tiếp theo, 3.291 bệnh nhân được dùng pitavastatin 1 mg đến 4 mg mỗi ngày. Thời gian dùng thuốc liên tục trung bình (1 mg đến 4 mg) là 36,7 tuần. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 60,9 tuổi (trong khoảng từ 18 tuổi - 89 tuổi) và phân bố giới tính là 48% nam và 52% nữ. Khoảng 93% bệnh nhân là người da trắng, 7% là người châu Á / Ấn Độ, 0,2% là người Mỹ gốc Phi và 0,3% là người gốc Tây Ban Nha và người khác.

11.1 Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng

Cho tới nay, các thử nghiệm lâm sàng với pitavastatin được thực hiện với các thiết kế khác nhau, trên các đối tượng khác nhau, chưa có dữ liệu đánh giá đầy đủ về tần suất các phản ứng bất lợi (ADR) so sánh với phản ứng trong các thử nghiệm lâm sàng của các chất ức chế men khử HMG-CoA khác, do vậy chưa thể phản ánh được tần suất ADR thực tế. Tần suất gặp các ADR ≥2% số bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng thấy ở tỷ lệ cao hơn hoặc bằng nhóm placebo như bảng dưới đây. Thời gian điều trị trong các thử nghiệm này tới 12 tuần.

ADR	Placebo N = 208	Pitavastatin 1 mg N = 309	Pitavastatin 2 mg N = 951	Pitavastatin 4 mg N = 1.540
Đau lưng	2,9%	3,9%	1,8%	1,4%
Táo bón	1,9%	3,6%	1,5%	2,2%
Ỉa chảy	1,9%	2,6%	1,5%	1,9%
Đau cơ	1,4%	1,9%	2,8%	3,1%
Đau đầu chi	1,9%	2,3%	0,6%	0,9%

Một số ADR khác được báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng như đau khớp, đau đầu, cúm và viêm mũi họng.

Các bất thường về xét nghiệm sau đây đã được báo cáo: tăng creatin phosphokinase, transaminase gan, alkaline phosphatase, bilirubin và glucose.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mở, có đối chứng đã thấy báo cáo tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do ADR khoảng 3,9% (liều 1

mg), 3,3% (liều 2 mg) và 3,7% (liều 4 mg). Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất làm cho phải ngừng thuốc là tăng creatin phosphokinase (0,6%/liều 4 mg) và chứng nhức gân do đau cơ (0,5% liều 4 mg).

Phản ứng miễn cảm đã thấy báo cáo với pitavastatin như nổi ban, ngứa và nổi mề đay.

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có kiểm soát, trong 52 tuần, đã có 252 bệnh nhân nhiễm HIV bị rối loạn lipid máu được điều trị bằng thuốc pitavastatin 4 mg mỗi ngày một lần (n = 126) hoặc một statin khác (n = 126). Tất cả các bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp kháng virus (không bao gồm darunavir) và có RNA HIV-1 dưới 200 bản sao/mL và số lượng CD4 lớn hơn 200 tế bào/ μ L trong ít nhất 3 tháng trước khi thử nghiệm ngẫu nhiên. Hồ sơ an toàn của pitavastatin thường phù hợp với quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng được mô tả ở trên. Một bệnh nhân (0,8%) được điều trị bằng pitavastatin có giá trị creatin phosphokinase cao nhất vượt quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (10 lần ULN), sau đó tự khỏi. Bốn bệnh nhân (3%) được điều trị bằng pitavastatin có ít nhất một giá trị ALT vượt quá 3 lần nhưng dưới 5 lần ULN, không ai trong số đó phải ngừng thuốc. Thất bại về virus học đã được báo cáo đối với bốn bệnh nhân (3%) được điều trị bằng pitavastatin, được xác định bởi định lượng HIV-1 RNA vượt quá 200 bản sao/mL, cũng tăng hơn 2 lần so với mức ban đầu.

11.2 Kinh nghiệm từ hậu mãi:

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng viên nén pitavastatin sau khi phê duyệt. Bởi vì các tác dụng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có kích thước không chắc chắn, không phải lúc nào cũng có thể ước tính đáng tin cậy tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc dùng thuốc.

Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị bằng pitavastatin được báo cáo kể từ khi thuốc ra thị trường, bất kể đánh giá nguyên nhân, bao gồm các trường hợp sau: khó chịu ở bụng, đau bụng, khó tiêu, buồn nôn, suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, viêm gan, vàng da, suy gan gây tử vong và không gây tử vong, chóng mặt, hôn mê, mất ngủ, trầm cảm, bệnh phổi kẽ, rối loạn cương dương, co thắt cơ và bệnh lý thần kinh ngoại biên. Đã thấy báo cáo hiếm gặp suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan tới việc sử dụng statin. Những phản ứng này thường là không nghiêm trọng và hồi phục khi ngưng thuốc statin, thời gian xuất hiện triệu chứng (1 ngày – vài năm) và hết triệu chứng (trung bình 3 tuần) rất khác nhau.

Một vài trường hợp hiếm gặp là bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch có liên quan tới dùng statin [xem Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc (7.2)].

Thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

12. Quá liều và cách xử trí:

Không có điều trị đặc hiệu khi biết quá liều pitavastatin. Chủ yếu là điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ được cho là cần thiết trong trường hợp quá liều. Chạy thận nhân tạo không đem lại lợi ích do pitavastatin liên kết protein cao.

13. Đặc tính dược lực học:

13.1 Cơ chế

Pitavastatin ức chế cạnh tranh men khử HMG-CoA, một enzym tham gia vào quá trình sinh tổng hợp cholesterol bằng cách cạnh tranh với chất nền để ức chế tổng hợp cholesterol ở gan. Kết quả làm tăng biểu hiện LDL-receptor, tăng thu hồi LDL từ máu về gan, sau đó là giảm lượng cholesterol toàn phần (TC) huyết tương. Tiếp đó, sự ức chế tổng hợp cholesterol kéo dài ở gan làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL).

13.2 Dược lực học

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng với moxifloxacin ở 174 người khỏe mạnh, pitavastatin không liên quan tới kéo dài khoảng QT hoặc nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng khi dùng mức liều hàng ngày tới 16 mg (liều cao gấp 4 lần mức liều tối đa khuyến cáo).

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu: Pitavastatin hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Dược động học (C_{max} và AUC) tăng tỷ lệ theo liều khi dùng liều đơn hàng ngày trong khoảng từ 1 – 24 mg. Sinh khả dụng tuyệt đối đạt khoảng 51% khi uống dạng dung dịch. Uống thuốc sau bữa ăn nhiều chất béo làm giảm C_{max} tới 43% nhưng AUC giảm không đáng kể. Dược động học hầu như không thay đổi khi dùng thuốc vào buổi sáng và tối. Ở người khỏe mạnh, mức cơ bản LDL-C khi dùng liều pitavastatin 4mg buổi tối hơi cao hơn so với khi uống thuốc buổi sáng. Pitavastatin được hấp thu ở ruột non nhưng rất ít hấp thu ở đại tràng.

Phân bố: Thuốc liên kết với protein cao, tới 99%, chủ yếu với albumin và alpha 1-acid glycoprotein và thể tích phân bố trung bình khoảng 148 L. Sự kết hợp của pitavastatin và/hoặc các chất chuyển hóa của nó với các tế bào máu là tối thiểu.

Chuyển hóa: Pitavastatin chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và một phần bởi CYP2C8. Chất chuyển hóa chính ở người là lacton, tạo thành do kết hợp pitavastatin và glucuronid nhờ uridine 5'-diphosphate (UDP) glucuronosyltransferase (UGT1A3 và UGT2B7).

Thải trừ: Nửa đời thải trừ trung bình khoảng 12 giờ, khoảng 15% thuốc thải trừ qua nước tiểu, trong khi đó khoảng 79% được thải trừ qua phân trong vòng 7 ngày.

Chung tộc: Trong các nghiên cứu dược động học C_{max} và AUC của pitavastatin thấp hơn 21 và 5%, tương ứng ở những người tình

Fenofibrat	Pitavastatin 4 mg QD + fenofibrat 160 mg QD trong 7 ngày	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimib	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimib 10 mg trong 7 ngày	↓ 2%	↓ 0,2%
Enalapril	Pitavastatin 4 mg QD + enalapril 20 mg hàng ngày trong 5 ngày	↑ 6%	↓ 7%
Digoxin	Pitavastatin 4 mg QD + digoxin 0,25 mg trong 7 ngày	↑ 4%	↓ 9%
Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg QD từ ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg từ ngày 6-15	↑ 10%	↑ 15%
Nước ép bưởi	Pitavastatin 2 mg liều đơn trong ngày thứ 3 và nước ép bưởi trong 4 ngày	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazol	Pitavastatin 4 mg liều đơn trong ngày thứ 4 + itraconazol 200 mg hàng ngày trong 5 ngày	↓ 23%	↓ 22%

* Dữ liệu thể hiện dưới dạng thay đổi x-lần giữa việc dùng đồng thời thuốc và dùng pitavastatin một mình (chẳng hạn, 1-lần = không thay đổi)

Dữ liệu thể hiện dưới dạng % thay đổi giữa việc dùng đồng thời thuốc và dùng pitavastatin một mình (chẳng hạn, 0% = không thay đổi)

† Được xem là có ý nghĩa lâm sàng [xem Cách dùng, liều dùng (5) và Tương tác, tương kỵ của thuốc (10)]

BID = hai lần mỗi ngày; QD = một lần mỗi ngày; LA = tác dụng kéo dài

Bảng 2. Ảnh hưởng của pitavastatin dùng đồng thời với thuốc khác

Thuốc dùng cùng	Chế độ liều	Thay đổi AUC*	Thay đổi C_{max} *
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg QD + atazanavir 300 mg hàng ngày trong 5 ngày	↑ 6%	↑ 13%
Darunavir	Pitavastatin 4 mg QD ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD ngày 6-16	↑ 3%	↑ 6%
Lopinavir	Pitavastatin 4 mg QD ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID ngày 9-24	↓ 9%	↓ 7%
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID ngày 9-24	↓ 11%	↓ 11%
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD ngày 6-16	↑ 8%	↑ 2%
Enalapril	Pitavastatin 4 mg QD + enalapril 20 mg hàng ngày trong 5 ngày	Enalapril ↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilat ↓ 1%	↓ 1%
Warfarin	Liều duy trì của warfarin (2 - 7 mg) trong 8 ngày + pitavastatin 4 mg QD trong 9 ngày	R-warfarin ↑ 7%	↑ 3%
		S-warfarin ↑ 6%	↑ 3%
Ezetimib	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimib 10 mg trong 7 ngày	↑ 9%	↑ 2%
Digoxin	Pitavastatin 4 mg QD + digoxin 0,25 mg trong 7 ngày	↓ 3%	↓ 4%
Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg QD ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg ngày 6-15	↓ 2%	↓ 7%
Rifampin	Pitavastatin 4 mg QD + rifampin 600 mg QD trong 5 ngày	↓ 15%	↓ 18%

nguyên khỏe mạnh là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi so với những người tình nguyện khỏe mạnh là người da trắng. Trong so sánh được động học giữa tình nguyện viên da trắng và tình nguyện viên Nhật Bản, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC.

Giới tính: Trong một nghiên cứu được động học so sánh các tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh, C_{max} và AUC của pitavastatin cao hơn tương ứng là 60 và 54%, ở nữ giới. Điều này không ảnh hưởng đến hiệu quả hoặc độ an toàn của viên pitavastatin ở phụ nữ trong các nghiên cứu lâm sàng.

Người già: Nghiên cứu cho thấy C_{max} và AUC ở người già (≥ 65 tuổi) cao hơn tương ứng là 10% và 30% nhưng chưa nhận thấy ảnh hưởng trên lâm sàng.

Suy giảm chức năng thận: Ở người suy giảm chức năng thận trung bình, tốc độ lọc cầu thận ($30 - 59 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) và suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu, $AUC_{0-\infty}$ là 102, cao hơn 86% so với người tình nguyện khỏe mạnh và C_{max} là 60 cao hơn 40% so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Bệnh nhân thẩm tách máu ngay trước khi dùng pitavastatin và không thẩm tách máu trong suốt nghiên cứu được động học. Tỷ lệ pitavastatin không liên kết trung bình ở bệnh nhân thẩm tách máu tăng tương ứng 33% đến 36% so với người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận trung bình.

Trong một nghiên cứu được động học khác, những bệnh nhân bị suy thận nặng (mức lọc cầu thận $15 - 29 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) không thẩm tách máu được uống một liều pitavastatin 4 mg. $AUC_{0-\infty}$ và C_{max} lần lượt cao hơn 36 và 18% so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Đối với cả bệnh nhân suy thận nặng và tình nguyện viên khỏe mạnh, tỷ lệ trung bình của pitavastatin không liên kết với protein là khoảng 0,6%.

Ảnh hưởng của pitavastatin trên người suy giảm chức năng thận nhẹ chưa được nghiên cứu.

Người suy giảm chức năng gan: Tỷ lệ C_{max} và AUC của pitavastatin ở người suy gan vừa (bệnh Child-Pugh B) so với người tình nguyện khỏe mạnh tương ứng là 2,7 và 3,8. Trong khi đó, tỷ lệ này ở người suy gan nhẹ (bệnh Child-Pugh A) so với người khỏe mạnh là 1,3 và 1,6. Thời gian bán thải ở các đối tượng suy gan vừa, nhẹ và người khỏe mạnh tương ứng là 15; 10 và 8 giờ.

Tương tác thuốc-thuốc: Chuyển hóa pitavastatin chủ yếu là glucuronid hóa thông qua UGT gan với sự tạo thành pitavastatin lacton. Rất ít được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450.

Warfarin: Thời gian prothrombin (PT) và tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR) và được động học của wafarin ở người tình nguyện khỏe mạnh không bị ảnh hưởng khi dùng cùng pitavastatin 4 mg/ngày. Tuy nhiên, cần theo dõi PT và sự thay đổi INR khi có chỉ định pitavastatin cho bệnh nhân đang dùng warfarin.

Bảng 1. Ảnh hưởng của các thuốc dùng cùng đến Pitavastatin

Thuốc dùng cùng	Chế độ liều	Thay đổi AUC*	Thay đổi C_{max} *
Cyclosporin	Pitavastatin 2 mg QD trong 6 ngày + cyclosporin 2 mg/kg vào ngày thứ 6	↑ 4,6 lần†	↑ 6,6 lần †
Erythromycin	Pitavastatin 4 mg liều đơn vào ngày thứ 4 + erythromycin 500 mg 4 lần/ngày trong 6 ngày	↑ 2,8 lần †	↑ 3,6 lần †
Rifampin	Pitavastatin 4 mg QD + rifampin 600 mg QD trong 5 ngày	↑ 29%	↑ 2,0 lần
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg QD + atazanavir 300 mg hàng ngày trong 5 ngày	↑ 31%	↑ 60%
Darunavir/ Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD từ ngày 1-5 và ngày 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD vào ngày 6-10	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/ Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD từ ngày 1-5 và ngày 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID vào ngày 9-24	↓ 20%	↓ 4 %
Gemfibrozil	Pitavastatin 4 mg QD + gemfibrozil 600 mg BID trong 7 ngày	↑ 45%	↑ 31%

* Dữ liệu thể hiện dưới dạng % thay đổi giữa việc dùng đồng thời với pitavastatin và dùng thuốc khác một mình (chẳng hạn, 0% = không thay đổi)
BID = hai lần mỗi ngày; QD = một lần mỗi ngày; LA = tác dụng kéo dài

15. Quy cách đóng gói:
Hộp 4 vỉ x 7 viên (Hộp 28 viên).

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:
Bảo quản: Nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C.
Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:
ORIENT PHARMA CO., LTD.
No.8, Kehu 1st Road, Huwei Township, Yunlin County 63247, Đài Loan, Trung Quốc.