



GIÁM ĐỐC
Cao Thị Huệ



GIÁM ĐỐC
Cao Thị Huệ

ÔNG T.N. OLPH
SẢ TRU

MA
- PH
H
★
GIAM ĐỐC
Cao Thị Huệ

Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

SOLPITIN 2

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Thành phần dược chất: Pitavastatin calci 2 mg

Thành phần tá dược: Natri bicarbonat, calci carbonat, calci silicat, cellulose vi tinh thể 102, mannitol, crospovidon, natri lauryl sulfat, sucralose, magnesi stearat

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng đến hơi vàng, cạnh và thành viên lảnh lặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng cholesterol máu và tăng cholesterol máu gia đình.

Chỉ nên dùng thuốc này khi bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ với chế độ ăn kiêng và các liệu pháp không dùng thuốc khác.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Thuốc có thể dùng bất cứ lúc nào trong ngày, trong hoặc xa bữa ăn. Bệnh nhân nên uống thuốc vào cùng một thời điểm trong ngày. Liệu pháp statin thường hiệu quả hơn vào buổi tối do nhịp sinh học của quá trình chuyển hóa lipid.

Đặt viên nén trên lưỡi để viên rã hết trước khi nuốt. Ngoài ra, có thể được phân tán viên trong nước ngay trước khi dùng.

Nên dùng thuốc ngay sau khi lấy ra khỏi vỉ.

Liều dùng:

Thuốc này chứa 2 mg pitavastatin calci trong mỗi viên. Khuyến cáo sử dụng dạng bào chế phù hợp với liều dùng.

Trước khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân phải theo chế độ ăn kiêng chuẩn giảm cholesterol và tiếp tục duy trì chế độ này trong suốt thời gian điều trị.

Tăng cholesterol máu

Liều thường dùng cho người lớn là 1-2 mg x 1 lần/ngày. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo tuổi và triệu chứng của bệnh nhân, và nếu mức giảm LDL-cholesterol chưa đạt mục tiêu, có thể tăng liều nhưng tối đa không quá 4 mg/ngày.

Tăng cholesterol máu gia đình

Người lớn: Uống 1-2 mg x 1 lần/ngày. Liều có thể được điều chỉnh theo tuổi và triệu chứng của bệnh nhân, và nếu mức giảm LDL-cholesterol chưa đạt mục tiêu, có thể tăng liều nhưng tối đa không quá 4 mg/ngày.

Trẻ em: Liều thường dùng cho trẻ em trên 10 tuổi là 1 mg x 1 lần/ngày. Liều có thể được điều chỉnh tùy theo triệu chứng của bệnh nhân, và nếu mức giảm LDL-cholesterol chưa đạt mục tiêu, có thể tăng liều nhưng tối đa không quá 2 mg/ngày.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Khi dùng cho người lớn bị rối loạn chức năng gan, nên khởi đầu với liều 1 mg/ngày và liều tối đa lên tới 2 mg/ngày. Khi dùng cho trẻ em bị rối loạn chức năng gan, nên dùng 1 mg/ngày.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Bệnh nhân quá mẫn với pitavastatin, các statin khác hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng, mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân (tăng hơn 3 lần giới hạn trên của mức bình thường [ULN]).
- Bệnh nhân có bệnh lý về cơ.
- Bệnh nhân đang dùng ciclosporin.
- Phụ nữ có thai và cho con bú, phụ nữ có thể có thai mà không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên cơ

Tương tự như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác (statin), pitavastatin có khả năng gây đau cơ, bệnh cơ và hiếm hơn là tiêu cơ vân. Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo nếu có bất kỳ triệu chứng về cơ nào. Nồng độ creatin kinase (CK) nên được định lượng ở bất kỳ bệnh nhân nào bị đau cơ, căng cơ hoặc yếu cơ, đặc biệt nếu đi kèm với tình trạng khó chịu hoặc sốt.

Không nên định lượng nồng độ creatin kinase (CK) sau khi vận động gắng sức hoặc khi có sự hiện diện của một nguyên nhân nào đó có thể làm tăng CK vì điều này có thể làm sai lệch kết quả. Nếu nồng độ CK tăng cao ($> 5 \times \text{ULN}$), nên tiến hành một xét nghiệm để xác định lại trong vòng 5-7 ngày.

Pitavastatin không được dùng đồng thời với các chế phẩm có tác dụng toàn thân của acid fusidic hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần phải dùng acid fusidic toàn thân, nên ngừng 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 phối hợp statin với acid fusidic. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay nếu có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc mềm cơ. Điều trị bằng statin có thể bắt đầu lại sau 7 ngày kể từ khi ngừng acid fusidic. Trong trường hợp cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, như để điều trị các nhiễm khuẩn nặng, chỉ nên xem xét nhu cầu sử dụng đồng thời pitavastatin và acid fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

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.

Ảnh hưởng trên gan

Tương tự như các statin khác, cần thận trọng khi dùng pitavastatin ở bệnh nhân nghiện rượu nặng hoặc có tiền sử bệnh gan. Các xét nghiệm chức năng gan được khuyến cáo thực hiện trước khi điều trị và 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị bằng pitavastatin. Nên ngừng pitavastatin nếu nồng độ transaminase huyết thanh (ALT và AST) gấp 3 lần giới hạn trên của mức bình thường.

Ảnh hưởng trên thận

Pitavastatin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng. Việc tăng liều chỉ nên được thực hiện khi có sự giám sát chặt chẽ. Ở bệnh nhân suy thận nặng, không nên dùng liều 4 mg.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường, có thể làm tăng glucose huyết tới mức cần chế độ chăm sóc chính thức cho người mắc đái tháo đường. Tuy nhiên, nguy cơ này có ưu thế do làm giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng statin. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tăng glucose huyết (glucose huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia. Tuy nhiên, chưa có dấu hiệu xác nhận nào về nguy cơ đái tháo đường đối với pitavastatin trong các nghiên cứu giám sát an toàn sau khi thuốc lưu hành hoặc trong các nghiên cứu tiền cứu.

Bệnh phổi mô kẽ

Các trường hợp hiếm gặp của bệnh phổi mô kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt khi điều trị dài hạn. Các biểu hiện có thể gồm khó thở, ho không có đờm và suy nhược cơ thể (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân tiến triển bệnh phổi mô kẽ, cần ngừng điều trị bằng statin.

Trẻ em

Dữ liệu về ảnh hưởng dài hạn đến sự tăng trưởng và phát triển giới tính ở bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên dùng pitavastatin còn hạn chế. Các bé gái vị thành niên nên được tư vấn về các biện pháp tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị bằng pitavastatin.

Các ảnh hưởng khác

Nên tạm thời ngừng pitavastatin trong khi điều trị bằng erythromycin, các kháng sinh macrolid khác hoặc acid fusidic. Pitavastatin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể gây bệnh cơ (như các fibrat hoặc niacin).

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Pitavastatin bị chống chỉ định ở phụ nữ có thai. Phụ nữ có thể mang thai nên sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị bằng pitavastatin. Vì cholesterol và các sản phẩm khác của quá trình sinh tổng hợp cholesterol cần thiết cho sự phát triển bào thai, nguy cơ tiềm tàng do ức chế HMG-CoA reductase sẽ chiếm ưu thế hơn lợi ích của việc điều trị bằng pitavastatin trong suốt thời kỳ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy có những bằng chứng hạn chế về độc tính trên hệ sinh sản, nhưng không có khả năng gây quái thai. Nếu bệnh nhân dự định mang thai, nên ngừng điều trị ít nhất 1 tháng trước khi thụ thai. Nếu bệnh nhân có thai trong khi điều trị bằng pitavastatin, nên ngừng thuốc ngay lập tức.

Phụ nữ cho con bú

Pitavastatin bị chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Pitavastatin được bài tiết qua sữa của chuột. Chưa biết pitavastatin có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Khả năng sinh sản

Hiện chưa có dữ liệu.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có phản ứng có hại nào được báo cáo cho thấy bệnh nhân dùng pitavastatin bị suy giảm khả năng lái xe và vận hành máy móc nguy hiểm, nhưng cần lưu ý rằng đã có báo cáo về chóng mặt và buồn ngủ trong khi điều trị bằng pitavastatin.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan người bởi nhiều chất vận chuyển qua gan (bao gồm polypeptid vận chuyển anion hữu cơ, OATP), có thể tham gia vào một số tương tác sau đây.

Ciclosporin: Dùng đồng thời một liều đơn ciclosporin với pitavastatin làm tăng AUC của pitavastatin ở trạng thái ổn định lên 4,6 lần. Chưa biết ảnh hưởng của ciclosporin ở trạng thái ổn định đến pitavastatin ở trạng thái ổn định. Pitavastatin bị chống chỉ định ở bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin.

Erythromycin: Dùng đồng thời với pitavastatin làm tăng 2,8 lần AUC của pitavastatin. Nên tạm ngừng pitavastatin trong khi điều trị bằng erythromycin hoặc các kháng sinh macrolid khác.

Gemfibrozil và các fibrat khác: Việc dùng các fibrat đơn độc đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Sử dụng đồng thời fibrat với statin có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân. Cần thận trọng khi dùng pitavastatin đồng thời với các fibrat. Trong các nghiên cứu dược động học, AUC của pitavastatin tăng 1,4 lần khi dùng đồng thời với gemfibrozil và tăng 1,2 lần khi dùng đồng thời với fenofibrat.

Niacin: Các nghiên cứu về tương tác giữa pitavastatin và niacin chưa được thực hiện. Việc sử dụng niacin đơn độc có liên quan đến bệnh cơ và tiêu cơ vân. Vì vậy, nên thận trọng khi dùng pitavastatin đồng thời với niacin.

Acid fusidic: Nguy cơ mắc bệnh cơ, bao gồm tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với các statin. Cơ chế của tương tác này (dù là tương tác dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) 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 này. Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng pitavastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Rifampicin: Dùng đồng thời với pitavastatin làm tăng 1,3 lần AUC của pitavastatin do giảm hấp thu ở gan.

Thuốc ức chế protease và thuốc ức chế enzym sao chép ngược không có cấu trúc nucleosid: Dùng đồng thời lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir, hoặc efavirenz với pitavastatin có thể dẫn đến những thay đổi nhỏ trong AUC của pitavastatin.

Ezetimib và chất chuyển hóa glucuronid của nó ức chế hấp thu cholesterol trong chế độ ăn và mật. Sử dụng đồng thời pitavastatin không ảnh hưởng đến nồng độ ezetimib trong huyết tương hoặc nồng độ chất chuyển hóa glucuronid và ezetimib không ảnh hưởng đến nồng độ pitavastatin trong huyết tương.

Các thuốc ức chế CYP3A4: Các nghiên cứu tương tác với các thuốc ức chế CYP3A4 đã biết là itraconazol và nước ép bưởi chùm không ghi nhận ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng lên nồng độ pitavastatin trong huyết tương.

Digoxin, một cơ chất của P-gp, không tương tác với pitavastatin. Trong thời gian dùng đồng thời, không có sự thay đổi có ý nghĩa nào về nồng độ của pitavastatin hoặc digoxin.

Warfarin: Dược động học và dược lực học ở trạng thái ổn định (INR và PT) của warfarin ở người tình nguyện khỏe mạnh không bị ảnh hưởng khi dùng cùng với pitavastatin 4 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, đối với các statin khác, bệnh nhân dùng warfarin phải được theo dõi thời gian prothrombin hoặc INR khi pitavastatin được bổ sung vào liệu pháp đang dùng.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc - thuốc chỉ được thực hiện ở người trưởng thành. Chưa biết mức độ tương tác thuốc ở trẻ em.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin ở liều khuyến cáo rút khỏi nghiên cứu do phản ứng có hại. Phản ứng có hại liên quan đến pitavastatin được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là đau cơ.

Tóm tắt các phản ứng có hại

Tần suất của các phản ứng có hại được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Hiếm gặp: Thiếu máu

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Chán ăn

Rối loạn tâm thần

Không biết: Mất ngủ

Rối loạn thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Ít gặp: Chóng mặt, rối loạn nhịp tim, buồn ngủ

Rối loạn thị giác

Hiếm gặp: Giảm thị lực

Rối loạn tai và ốc tai

Ít gặp: Ò tai

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Táo bón, tiêu chảy, khó tiêu, buồn nôn

Ít gặp: Đau bụng, khô miệng, nôn

Hiếm gặp: Đau lưỡi, viêm tụy cấp

Rối loạn gan-mật

Ít gặp: Tăng transaminase (aspartat aminotransferase, alanin aminotransferase)

Hiếm gặp: Vàng da ứ mật

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp: Mày đay, ban đỏ

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: Đau cơ, đau khớp

Ít gặp: Co thắt cơ

Không biết: Bệnh lý hoại tử cơ qua trung gian miễn dịch

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Tiểu rất

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Ít gặp: Suy nhược, khó chịu, mệt mỏi, phù ngoại vi

Tăng creatinin kinase trong máu > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) xảy ra ở 49 trong số 2800 (1,8%) bệnh nhân dùng pitavastatin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Mức tăng ≥ 10 lần ULN kèm các triệu chứng trên cơ là rất hiếm và chỉ được ghi nhận ở 1 bệnh nhân trong số 2406 bệnh nhân được điều trị bằng 4 mg pitavastatin (0,04%) trong thử nghiệm lâm sàng.

Trẻ em

Cơ sở dữ liệu về tính an toàn trên lâm sàng bao gồm dữ liệu trên 142 bệnh nhi được dùng pitavastatin, trong đó 87 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6 đến 11, và 55 bệnh nhân trong độ tuổi từ 12 đến 17. Tổng cộng, 91 bệnh nhân được dùng pitavastatin trong 1 năm, 12 bệnh nhân dùng pitavastatin trong 2,5 năm và 2 bệnh nhân trong 3 năm. Dưới 3% bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin phải ngừng thuốc do các biến cố có hại. Các phản ứng có hại liên quan đến pitavastatin thường được báo cáo nhất trong thử nghiệm lâm sàng là đau đầu (4,9%), đau cơ

(2,1%) và đau bụng (4,9%). Dựa trên dữ liệu sẵn có, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại được cho là tương tự ở trẻ em và người lớn.

Kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành

Một nghiên cứu tiền cứu sau khi thuốc lưu hành kéo dài 2 năm đã được thực hiện trên gần 20.000 bệnh nhân ở Nhật Bản. Phần lớn trong số 20.000 bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng 1 mg hoặc 2 mg pitavastatin chứ không phải 4 mg. 10,4% bệnh nhân báo cáo các biến cố có hại mà không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả với pitavastatin và 7,4% bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do các biến cố có hại. Tỷ lệ đau cơ là 1,08%. Phần lớn các biến cố có hại là nhẹ. Tỷ lệ biến cố có hại cao hơn trong vòng 2 năm ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (20,4%), hoặc mắc bệnh gan hoặc thận (13,5%).

Các phản ứng có hại và tần suất quan sát được trong nghiên cứu tiền cứu sau khi thuốc lưu hành nhưng không phải trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên toàn thế giới, ở liều khuyến cáo được liệt kê dưới đây.

Rối loạn gan-mật

Hiếm gặp: Chức năng gan bất thường, bệnh về gan

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: Bệnh cơ, tiêu cơ vân

Trong nghiên cứu giám sát sau lưu hành, có 2 báo cáo về tiêu cơ vân phải nhập viện (0,01% bệnh nhân).

Ngoài ra, có các báo cáo hậu mãi về ảnh hưởng trên cơ xương bao gồm đau cơ và bệnh cơ ở những bệnh nhân được điều trị bằng pitavastatin ở tất cả các liều khuyến cáo. Các báo cáo về tiêu cơ vân, kèm và không kèm suy thận cấp, kể cả tiêu cơ vân gây tử vong cũng đã được ghi nhận. Các báo cáo về các biến cố sau cũng đã được ghi nhận (tần suất dựa trên tần suất được quan sát trong các nghiên cứu sau khi thuốc lưu hành):

Rối loạn thần kinh

Ít gặp: Giảm cảm giác

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: Khó chịu ở bụng

Rối loạn da và mô dưới da

Không biết: Phù mạch

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Không biết: Hội chứng giống lupus

Rối loạn sinh sản và tuyến vú

Hiếm gặp: Nữ hóa tuyến vú

Ảnh hưởng của nhóm statin

Các biến cố có hại sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn giấc ngủ, bao gồm cả ác mộng
- Rối loạn chức năng tình dục

- Trầm cảm
- Một vài trường hợp mắc bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt khi điều trị kéo dài
- Đái tháo đường: Tần suất xảy ra phụ thuộc vào sự hiện diện hay không của các yếu tố nguy cơ (glucose huyết lúc đói > 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)
- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu khi dùng thuốc quá liều. Bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và áp dụng các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Việc thăm phân máu có thể không có lợi.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10AA08

Cơ chế tác dụng

Pitavastatin là một chất ức chế cạnh tranh với HMG-CoA reductase, làm hạn chế tốc độ của enzym trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol, và ức chế tổng hợp cholesterol ở gan. Kết quả là số lượng thụ thể LDL trên bề mặt tế bào gan tăng lên, thúc đẩy sự hấp thu LDL từ máu, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (TC) và LDL-cholesterol (LDL-C) trong máu. Sự ức chế liên tục của pitavastatin đối với sự tổng hợp cholesterol ở gan làm giảm bài tiết VLDL vào máu, làm giảm nồng độ triglycerid (TG) trong huyết tương.

Tác dụng dược lực học

Pitavastatin làm giảm sự tăng nồng độ LDL-C, cholesterol toàn phần và triglycerid và làm tăng HDL-cholesterol (HDL-C). Thuốc cũng làm giảm ApoB và làm tăng ApoA-I (xem Bảng 1). Pitavastatin cũng làm giảm các tỷ lệ non-HDL-C, TC/HDL-C, và Apo-B/Apo-A1.

Bảng 1: Đáp ứng theo liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (mức thay đổi hiệu chỉnh trung bình (%) trong 12 tuần so với trước khi điều trị)

Liều	Số bệnh nhân	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Giả dược	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

* không hiệu chỉnh

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Pitavastatin được hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa trên và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc ở dạng không đổi trải qua chu trình ruột gan và được hấp thu tốt từ hồng tràng và hồi tràng. Sinh khả dụng tuyệt đối của pitavastatin là 51%.

Phân bố

Hơn 99% pitavastatin liên kết với protein trong huyết tương ở người, chủ yếu với albumin và alpha 1-acid glycoprotein, và thể tích phân bố trung bình là khoảng 133 L. Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan, là vị trí tác dụng và chuyển hóa, bằng nhiều chất vận chuyển trong gan bao gồm OATP1B1 và OATP1B3. AUC huyết tương có thể thay đổi trong phạm vi gần 4 lần giữa giá trị cao nhất và thấp nhất. Các nghiên cứu với SLCO1B1 (gen mã hóa OATP1B1) cho thấy tính đa hình của gen này có thể giải thích phần lớn sự biến đổi của AUC. Pitavastatin không phải là chất cơ chất của p-glycoprotein.

Chuyển hóa

Pitavastatin ở dạng không đổi chiếm ưu thế trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính là dạng lacton không có hoạt tính được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronid kiểu ester bởi UDP glucuronosyltransferase (UGT1A3 và 2B7). Các nghiên cứu *in vitro*, sử dụng 13 đồng dạng cytochrom P450 (CYP) ở người, chỉ ra rằng sự chuyển hóa của pitavastatin bởi CYP là ít nhất; CYP2C9 (và ở mức độ thấp hơn là CYP2C8) chịu trách nhiệm chuyển hóa một phần nhỏ pitavastatin thành các chất chuyển hóa.

Thải trừ

Pitavastatin ở dạng không đổi được đào thải nhanh từ gan vào mật, nhưng trải qua chu trình ruột gan, góp phần kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Dưới 5% lượng pitavastatin được bài tiết qua nước tiểu. Thời gian bán thải trong huyết tương từ 5,7 giờ (đơn liều) đến 8,9 giờ (trạng thái ổn định) và độ thanh thải đường uống trung bình là 43,4 L/giờ sau khi dùng một liều đơn.

Ảnh hưởng của thức ăn

Nồng độ tối đa trong huyết tương của pitavastatin giảm 43% khi dùng cùng với bữa ăn giàu chất béo, nhưng AUC không thay đổi.

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi: Trong một nghiên cứu dược động học so sánh người tình nguyện trẻ tuổi và cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi), AUC của pitavastatin cao hơn 1,3 lần ở người cao tuổi. Điều này không ảnh hưởng đến tính an toàn hoặc hiệu quả của pitavastatin ở bệnh nhân cao tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng.

Giới tính: Trong một nghiên cứu dược động học so sánh tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh, AUC của pitavastatin tăng 1,6 lần ở nữ. Điều này không ảnh hưởng đến tính an toàn hoặc hiệu quả của pitavastatin ở nữ giới trong các thử nghiệm lâm sàng.

Chủng tộc: Không có sự khác biệt về đặc điểm dược động học của pitavastatin giữa những người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản và da trắng tính theo tuổi và trọng lượng cơ thể.

Trẻ em: Có rất ít dữ liệu về dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên. Trong nghiên cứu NK-104-4.01EU lấy mẫu rời rạc cho thấy ảnh hưởng trên nồng độ pitavastatin trong huyết

tương phụ thuộc liều sau 1 giờ dùng thuốc. Cũng có dấu hiệu cho thấy nồng độ sau 1 giờ dùng thuốc (tỷ lệ nghịch) liên quan đến trọng lượng cơ thể và có thể cao hơn ở trẻ em so với người lớn.

Suy thận: Đối với bệnh nhân mắc bệnh thận ở mức độ trung bình bệnh nhân đang thẩm phân máu, giá trị AUC tăng lần lượt là 1,8 lần và 1,7 lần.

Suy gan: Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), AUC cao hơn 1,6 lần so với người khỏe mạnh, trong khi ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) AUC cao hơn 3,9 lần. Mức liều giới hạn được khuyến cáo ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Pitavastatin bị chống chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 10 viên

Hộp 3 vỉ x 10 viên

Hộp 5 vỉ x 10 viên

Hộp 10 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR**

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ

