



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PITATIN 2 MG

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Pitavastatin.....2 mg
(Dưới dạng pitavastatin calcium.....2,09 mg)

Thành phần tá dược:

Lactose spray dried, low-substituted hydroxypropyl cellulose, crospovidone, sodium carbonate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, hypromellose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả: Viên nén tròn, bao phim màu trắng, hai mặt khum tròn, thành và cạnh viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Pitavastatin được chỉ định để giảm cholesterol toàn phần (TC), LDL-C tăng cao ở người lớn, thanh thiếu niên và trẻ em từ 6 tuổi trở lên bị tăng cholesterol máu nguyên phát, bao gồm tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử và rối loạn lipid máu hỗn hợp (kết hợp), khi không đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Dùng đường uống và nên nuốt nguyên viên. Thuốc có thể uống bất cứ lúc nào trong ngày, cùng hoặc không cùng với thức ăn. Bệnh nhân nên uống thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Điều trị bằng statin thường hiệu quả hơn vào buổi tối do nhịp sinh học của quá trình chuyển hóa lipid.

Đối với trẻ em hoặc thanh thiếu niên không thể nuốt nguyên viên, khi cần thiết, có thể phân tán thuốc trong một cốc nước và uống ngay. Để đảm bảo liều lượng chính xác, nên tráng lại cốc với nước và uống ngay sau đó. Không nên phân tán thuốc trong nước trái cây có tính acid hoặc sữa.

Liều dùng:

PITATIN 2 MG với hàm lượng pitavastatin 2 mg không phù hợp sử dụng với mục đích điều trị khởi đầu, thuốc nên được dùng trong giai đoạn điều chỉnh liều để đạt được mục tiêu điều trị mong muốn.

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn kiêng giảm cholesterol trước khi điều trị và nên tiếp tục kiểm soát chế độ ăn uống trong quá trình điều trị.



Liều khởi đầu thông thường là 1 mg x 1 lần/ngày (hàm lượng viên PITATIN 2 MG không phù hợp, nên sử dụng sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp hơn), việc điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều lượng nên được điều chỉnh theo từng cá nhân dựa vào mức LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Liều tối đa là 4 mg/ngày.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân trên 70 tuổi.

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 tuổi trở lên

Sử dụng pitavastatin ở trẻ em chỉ nên được chỉ định bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu và thường xuyên đánh giá tiến triển bệnh.

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, liều khởi đầu thông thường là 1 mg x 1 lần/ngày (hàm lượng viên PITATIN 2 MG không phù hợp, nên sử dụng sản phẩm khác có hàm lượng phù hợp hơn). Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều lượng nên được điều chỉnh theo từng cá nhân dựa vào mức LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Ở trẻ em từ 6 đến 9 tuổi, liều tối đa hàng ngày là 2 mg. Ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên, liều tối đa hàng ngày là 4 mg.

Trẻ em dưới 6 tuổi

Tính an toàn và hiệu quả của pitavastatin ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được xác định và không có sẵn dữ liệu.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ nhưng nên dùng pitavastatin một cách thận trọng. Dữ liệu về liều 4 mg còn hạn chế ở tất cả các mức độ suy giảm chức năng thận. Do đó, chỉ nên sử dụng liều 4 mg với sự theo dõi chặt chẽ sau khi hiệu chỉnh liều theo từng mức độ. Ở những bệnh nhân suy thận nặng, không nên dùng liều 4 mg.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan (nhẹ đến trung bình)

Liều 4 mg không được khuyến cáo sử dụng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình. Có thể dùng liều tối đa 2 mg/ngày với sự theo dõi chặt chẽ.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Bệnh nhân quá mẫn với pitavastatin hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Bệnh nhân suy gan nặng, bệnh gan đang tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh liên tục không rõ nguyên nhân (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN)).

Bệnh nhân bị bệnh cơ.

Bệnh nhân dùng đồng thời ciclosporin.

Phụ nữ có thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng mang thai không dùng các biện pháp tránh thai thích hợp.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrate khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày).



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

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 phải báo cáo nếu có bất kỳ triệu chứng về cơ nào. Cần xét nghiệm nồng độ creatine kinase (CK) ở bất kỳ bệnh nhân nào bị đau cơ, căng hoặc yếu cơ, đặc biệt nếu có kèm theo khó chịu hoặc sốt.

Không nên xét nghiệm nồng độ creatine kinase sau khi vận động gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân hợp lý khác gây tăng CK vì có thể làm sai lệch kết quả. Khi nồng độ CK tăng cao ($> 5 \times \text{ULN}$), cần thực hiện xét nghiệm xác nhận trong vòng 5 đến 7 ngày.

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

Không được dùng đồng thời pitavastatin với các chế phẩm có chứa acid fusidic toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở bệnh nhân cần phải sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng sử dụng 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 cần được tư vấn y tế ngay nếu gặp phải bất kỳ triệu chứng nào của yếu cơ, đau cơ hoặc ấn đau. Liệu pháp statin có thể được sử dụng lại sau 7 ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp đặc biệt, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, như trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng, việc dùng đồng thời pitavastatin và acid fusidic chỉ nên được cân nhắc trong từng trường hợp cụ thể và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trước khi điều trị

Tương tự như các statin khác, cần thận trọng khi chỉ định pitavastatin ở những bệnh nhân có các yếu tố dễ gây tiêu cơ vân. 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 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 $> 5 \times \text{ULN}$, không nên bắt đầu điều trị bằng statin.

Trong quá trình điều trị

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.

Ngừng điều trị nếu nồng độ CK tăng cao ($> 5 \times \text{ULN}$). Việc ngừng điều trị nên được cân nhắc nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng ngay cả khi mức CK $\leq 5 \times \text{ULN}$. Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, có thể xem xét sử dụng lại pitavastatin với



liều 1 mg và theo dõi chặt chẽ.

Ảnh hưởng trên gan

Tương tự như các statin khác, pitavastatin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc thường xuyên uống quá nhiều rượu. Cần thực hiện các xét nghiệm chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị bằng pitavastatin và định kỳ trong quá trình điều trị. Nên ngưng sử dụng pitavastatin ở những bệnh nhân có sự tăng transaminase huyết thanh (ALT và AST) dai dẳng $> 3 \times \text{ULN}$.

Ảnh hưởng trên thận

Pitavastatin nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng. Chỉ tăng liều khi có sự giám sát chặt chẽ. Ở người bị suy thận nặng, không nên dùng liều 4 mg.

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy nhóm statin có thể làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường trong tương lai, có thể gây tăng đường huyết ở mức độ cần được chăm sóc. Tuy nhiên, lợi ích trong việc giảm nguy cơ trên tim mạch của statin vượt trội hơn nguy cơ này, do đó không cần thiết phải ngừng sử dụng statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (glucose máu lúc đói $5,6 - 6,9 \text{ mmol/L}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, tăng triglyceride, tăng huyết áp) cần được theo dõi cả về lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn điều trị 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 hậu mãi hoặc trong các nghiên cứu tiền cứu.

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 triệu chứng có thể gồm khó thở, ho khan và sức khỏe tổng thể xấu đi (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh phổi kẽ, cần ngừng điều trị với statin.

Trẻ em

Dữ liệu về ảnh hưởng lâu dài 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 ngừng sử dụng pitavastatin trong thời gian điều trị bằng erythromycin, các kháng sinh macrolide khác hoặc acid fusidic. Pitavastatin nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân đang dùng các thuốc có thể gây bệnh cơ.

Trong một số ít trường hợp, statin đã được báo cáo là gây ra bệnh nhược cơ/nhược cơ ở mắt hoặc làm nặng thêm bệnh nhược cơ/nhược cơ ở mắt đã có từ trước. Nên ngừng sử dụng pitavastatin trong trường hợp các triệu chứng trở nên trầm trọng hơn. Các trường hợp tái phát khi dùng (lại) cùng một statin hoặc một loại statin khác đã được báo cáo.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrate khác, niacin liều cao ($> 1 \text{ g/ngày}$).

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



Vận thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Cảnh báo tá dược

Thuốc có chứa lactose vì vậy cần thận trọng khi dùng thuốc ở bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

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

Phụ nữ có thai

Pitavastatin chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị bằng pitavastatin. Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác rất cần thiết cho sự phát triển của thai nhi nên nguy cơ tiềm ẩn đối với việc ức chế HMG-CoA reductase lớn hơn lợi ích của việc điều trị trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng về độc tính sinh sản, nhưng không có khả năng gây quái thai. Nếu bệnh nhân dự định mang thai, nên ngừng điều trị ít nhất một tháng trước khi thụ thai. Nếu bệnh nhân có thai trong khi sử dụng pitavastatin, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Phụ nữ cho con bú

Chống chỉ định sử dụng pitavastatin trong thời kỳ cho con bú. Pitavastatin được bài tiết qua sữa của chuột. Chưa rõ liệu pitavastatin hoặc các chất chuyển hóa có bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Khả năng sinh sản

Hiện không có dữ liệu.

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

Chưa có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo cho thấy bệnh nhân dùng pitavastatin sẽ làm ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc, 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 Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

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

Ciclosporin: Dùng đồng thời một liều đơn ciclosporin với pitavastatin ở trạng thái ổn định làm tăng AUC của pitavastatin lên 4,6 lần. Chưa rõ ảnh hưởng của ciclosporin ở trạng thái ổn định đối với pitavastatin ở trạng thái ổn định. Chống chỉ định sử dụng pitavastatin ở bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin.

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



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

Niacin: Các nghiên cứu tương tác về pitavastatin và niacin chưa được thực hiện. Việc sử dụng niacin đơn độc có liên quan đến bệnh cơ và tiêu cơ vân khi dùng đơn trị liệu. Do đó, cần thận trọng khi dùng đồng thời pitavastatin 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 statin. Cơ chế của tương tác này (dù là 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 thuốc này. Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngừng sử dụng pitavastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Glecaprevir và pibrentasvir: Dùng đồng thời thuốc ức chế HMG-COA reductase và glecaprevir/pibrentasvir có thể làm tăng nồng độ thuốc ức chế HMG-COA reductase trong huyết tương. Pitavastatin chưa được nghiên cứu nhưng có khả năng tương tác tương tự sẽ xảy ra. Nên dùng liều pitavastatin thấp nhất khi bắt đầu điều trị bằng glecaprevir/pibrentasvir và theo dõi lâm sàng ở những bệnh nhân dùng phối hợp này.

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 men sao chép ngược không nucleosid: Dùng đồng thời lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir hoặc efavirenz với pitavastatin có thể dẫn đến những thay đổi nhỏ về AUC của pitavastatin.

Ezetimibe và chất chuyển hóa glucuronide của nó: ức chế sự hấp thu cholesterol trong chế độ ăn và mật. Sử dụng đồng thời pitavastatin không ảnh hưởng đến ezetimibe huyết tương hoặc nồng độ chất chuyển hóa glucuronide và ezetimibe không ảnh hưởng đến nồng độ pitavastatin trong huyết tương.

Các chất ức chế CYP3A4: Các nghiên cứu tương tác với các chất ức chế CYP3A4 đã biết như itraconazole và nước ép bưởi không ghi nhận ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên nồng độ pitavastatin trong huyết tương.

Digoxin: một cơ chất P-gp, không tương tác với pitavastatin. Trong thời gian dùng đồng thời, không có thay đổi đáng kể nào về nồng độ 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 đồng thời với pitavastatin 4 mg mỗi ngày. Tuy nhiên, cũng như các statin khác, bệnh nhân dùng warfarin nên theo dõi thời gian prothrombin hoặc INR khi thêm pitavastatin vào liệu pháp điều trị.

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau: gemfibrozil, các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrate khác, niacin liều cao (> 1 g/ngày).

Các thuốc ức chế protease của HIV và viêm gan siêu vi C (HCV):



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

Khuyến cáo về tương tác thuốc giữa các statin với các chất ức chế protease của HIV và HCV

Statin	Các chất ức chế protease có tương tác	Khuyến cáo kê đơn
Pitavastatin	• Atazanavir • Atazanavir + Ritonavir • Darunavir + Ritonavir • Lopinavir + Ritonavir	Không hạn chế về liều dùng

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác ở trẻ em chưa được biết.

Tương kỵ của thuốc

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

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 phải ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn 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 tác dụng không mong muốn

Tần suất các tác dụng không mong muốn 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 $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: Thiếu máu.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Chán ăn.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Mất ngủ.

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu.

Ít gặp: Chóng mặt, rối loạn vị giác, buồn ngủ.

Chưa rõ: Bệnh nhược cơ.

Rối loạn thị giác



Hiếm gặp: Giảm thị lực.

Chưa rõ: Bệnh nhược cơ ở mắt.

Rối loạn tai và mê đạo

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 (aspartate aminotransferase, alanine 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.

Chưa rõ: Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Tiểu rắt.

Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc

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

Tăng creatinine 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 với 4 mg pitavastatin (0,04%) trong chương trình thử nghiệm lâm sàng.

Trẻ em

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu trên 142 bệnh nhi được sử dụng pitavastatin, trong đó 87 bệnh nhân từ 6 đến 11 tuổi và 55 bệnh nhân từ 12 đến 17 tuổi. Tổng cộng, có 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 tác dụng không mong muốn. Các tác dụng không mong muốn liên quan đến pitavastatin thường gặp nhất trong chương trình 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



tác dụng không mong muốn được cho là tương tự giữa trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

Kiểm nghiệm hậu mãi

Một nghiên cứu giám sát hậu mãi 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. Có 10,4% bệnh nhân báo cáo các tác dụng không mong muốn mà không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả với pitavastatin và 7,4% bệnh nhân phải ngừng thuốc do các tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ đau cơ là 1,08%. Phần lớn các tác dụng không mong muốn là nhẹ. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn cao hơn trong vòng 2 năm ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (20,4%), mắc bệnh gan hoặc thận (13,5%).

Các tác dụng không mong muốn và tần suất quan sát liệt kê dưới đây được ghi nhận trong nghiên cứu giám sát hậu mãi nhưng không có trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên toàn thế giới, ở liều khuyến cáo:

Rối loạn gan mật:

Hiếm gặp: Chức năng gan bất thường, rối loạn gan.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: Bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Trong nghiên cứu giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường, có 2 báo cáo về tình trạng tiêu cơ vân cần phải nhập viện (0,01% bệnh nhân).

Ngoài ra, có những báo cáo tự nguyện sau khi lưu hành thuốc 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 mức liều khuyến cáo. Cũng đã ghi nhận các báo cáo về tiêu cơ vân – có hoặc không kèm suy thận cấp, bao gồm cả trường hợp tử vong do tiêu cơ vân. Các báo cáo tự nguyện về các biến cố sau đây cũng đã được ghi nhận (tần suất được xác định dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu hậu mãi):

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: Giảm cảm giác.

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: Khó chịu ở bụng.

Rối loạn da và mô dưới da

Chưa rõ: Phù mạch.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Chưa rõ: Hội chứng giống lupus.

Rối loạn vú và hệ thống sinh sản

Hiếm gặp: Vú to ở nam giới.

Tác dụng không mong muốn của nhóm statin

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



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

- Tăng đường huyết

- Tăng HbA1c

- Rối loạn giấc ngủ, bao gồm cả ác mộng

- Rối loạn chức năng tình dục

- Trầm cảm

- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ, đặc biệt khi điều trị dài hạn.

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

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: 024.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ khi cần thiết. Nên theo dõi chức năng gan và nồng độ CK. Thăm phân máu có thể không mang lại lợi ích.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10A A08

Cơ chế tác dụng:

Pitavastatin ức chế cạnh tranh HMG-CoA reductase, enzyme hạn chế tốc độ sinh tổng hợp cholesterol, và ức chế tổng hợp cholesterol ở gan. Kết quả là làm tăng các thụ thể LDL trong gan, thúc đẩy sự hấp thu LDL lưu thông từ máu, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (TC) và LDL cholesterol (LDL-C) trong máu. Việc ức chế liên tục quá trình tổng hợp cholesterol ở gan làm giảm tiết VLDL vào máu, làm giảm nồng độ triglyceride huyết tương (TG).

Tác động dược lực học

Pitavastatin làm giảm sự tăng nồng độ LDL-C, cholesterol toàn phần và triglyceride và làm tăng HDL-cholesterol (HDL-C). Thuốc làm giảm Apo-B và tạo ra sự gia tăng khác nhau của Apo-A1 (xem Bảng 1). Thuốc cũng làm giảm non-HDL-C và tăng các tỷ lệ 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	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Giả được	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

Dược động học

Hấp thu

Pitavastatin được hấp thu nhanh chóng 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 không bị biến đổi thông qua vòng tuần hoàn gan ruột và được hấp thu tốt từ hồng tràng và hồi tràng. Sinh khả dụng tuyệt đối của pitavastatin là 51%.

Phân bố

Pitavastatin liên kết hơn 99% với protein trong huyết tương người, chủ yếu với albumin và alpha 1-acid glycoprotein, thể tích phân bố trung bình là khoảng 133 L. Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan, nơi 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 trong AUC. Pitavastatin không phải là cơ chất của p-glycoprotein.

Chuyển hóa

Pitavastatin ở dạng không đổi chiếm ưu thế trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính là lactone không có hoạt tính được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronide loại este bởi UDP glucuronosyltransferase (UGT1A3 và 2B7). Các nghiên cứu *in vitro*, sử dụng 13 đồng dạng cytochrome P450 (CYP) ở người, cho thấy sự chuyển hóa của pitavastatin theo CYP là ít nhất; CYP2C9 (và ở mức độ thấp hơn là CYP2C8) chịu trách nhiệm chuyển hóa pitavastatin thành các chất chuyển hóa nhỏ.

Thải trừ

Pitavastatin ở dạng không thay đổi được đào thải nhanh chóng từ gan qua mật, nhưng trải qua tuần hoàn gan ruột, 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 (liều duy nhất) đến 8,9 giờ (trạng thái ổn định) và độ thanh thải đường uống trung bình là 43,4 L/giờ sau khi dùng liều duy nhất.

Ảnh hưởng của thức ăn

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

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu dược động học so sánh các tình nguyện viên trẻ tuổi và cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi), AUC của pitavastatin ở người cao tuổi cao hơn 1,3 lần. Điều này không ảnh



không đến tính an toàn hoặc hiệu quả của pitavastatin ở người 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 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 các tình nguyện viên khỏe mạnh người Nhật Bản và người da trắng tính theo tuổi và cân nặng.

Trẻ em

Dữ liệu dược động học ở trẻ em và thanh thiếu niên còn hạn chế. Trong nghiên cứu NK-104-4.01EU lấy mẫu đơn lẻ 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 có liên quan (nghịch) đến cân nặng 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 và 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. Khuyến cáo hạn chế liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Chống chỉ định sử dụng pitavastatin ở bệnh nhân suy gan nặng.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

- Hộp 01 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 03 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 06 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 10 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 10 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 02 vi (Alu-PVC/PVDC sữa) x 14 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.
- Hộp 01 chai (HDPE) x 30 viên nén bao phim, kèm tờ hướng dẫn sử dụng.

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

Điều kiện bảo quản: Để nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp.

Hạn dùng: 24 tháng, kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng thuốc: TCCS.



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

CÔNG TY TNHH MTV DƯỢC PHẨM LA TERRE FRANCE

Địa chỉ: Lô B3-1, góc đường D4-N1, khu công nghiệp Hựu Thạnh, Xã Hựu Thạnh, Huyện Đức Hòa, Tỉnh Long An, Việt Nam.

Điện thoại: 0706888899

Email: laterrefrance@laterrefrance.vn