

Pitator Tablets 2mg

Viên nén Pitator 2mg

Viên nén Pitavastatin calci 2mg

Thành phần

Mỗi viên nén có chứa:

Pitavastatin calci 2mg

Tá dược: Lactose, cellulose vi tinh thể, natri starch glycolat, magnesi oxid, povidon, crospovidon, magnesi stearat, chất tạo màng bao opadry II white, nước tinh khiết*, ethanol*.

* Dùng trong sản xuất, không có trong sản phẩm cuối cùng

ATC code: C10AA08

DƯỢC LỰC HỌC

Pitavastatin dưới dạng muối calci thuộc nhóm thuốc statin có tác dụng hạ cholesterol máu. Cũng như các thuốc nhóm statin, pitavastatin là một chất ức chế cạnh tranh HMG-CoA reductase, một enzyme có tác dụng thủy phân bước đầu tiên của quá trình sinh tổng hợp cholesterol ở gan. Kết quả thể hiện sự hấp thu rất nhanh các lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) từ máu vào gan ở các thụ thể LDL, sau đó là giảm lượng cholesterol toàn phần (TC) huyết tương. Tiếp theo đó, sự ức chế tổng hợp cholesterol kéo dài ở gan làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL).

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng với moxifloxacin ở 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 16mg (liều cao gấp 4 lần mức liều tối đa khuyến cáo).

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.

Dược động học

Pitavastatin hấp thu nhanh ở đường tiêu hóa, nồng độ đỉnh đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Dược động học (Cmax và AUC) tăng tỷ lệ theo liều khi dùng liều đơn hàng ngày trong khoảng từ 1 – 24mg. Sinh khả dụng tuyệt đối đạt khoảng 51% khi uống dạng dung dịch. Uống thuốc sau bữa ăn nhiều chất béo làm giảm Cmax 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.

Thuốc liên kết với protein cao, tới 99%, chủ yếu với albumin và α 1-acid glycoprotein.

Pitavastatin chuyển hóa 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). Nửa đời thải trừ trung bình khoảng 12 giờ, khoảng 15% thuốc thải trừ qua nước tiểu, còn lại phần lớn qua phân.

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

Ở người suy giảm chức năng thận trung bình, tốc độ lọc cầu thận ($30 - 59$ mL/phút/1,73 m²) và suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu, dược động học (AUC và Cmax) của pitavastatin cao hơn so với người tình nguyện khỏe mạnh.

Người suy giảm chức năng gan: Tỷ lệ Cmax 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.

CHỈ ĐỊNH

Pitavastatin được dùng trong điều trị tăng cholesterol máu khởi phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp.

Tuy nhiên, phác đồ dùng thuốc chỉ là một trong những can thiệp tác động vào thành phần lipid trong máu của người bệnh. Có rất nhiều yếu tố nguy cơ có thể gây ra rối loạn lipid máu, đặc biệt là lối sống hay cụ thể là chế độ ăn. Do vậy, khi dùng 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 các phương pháp không dùng thuốc (bao gồm chế độ ăn kiêng) không đủ để kiểm soát lipid máu.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Dùng thuốc theo chỉ định của thầy thuốc. Trong những nghiên cứu lâm sàng, liều pitavastatin lớn hơn 4mg một lần mỗi ngày có liên quan tới nguy cơ tăng bệnh cơ nặng. Do vậy, không dùng quá liều 4mg pitavastatin mỗi ngày.

Người lớn: Uống 1 – 2 mg một lần mỗi ngày. Có thể điều chỉnh liều theo tuổi và triệu chứng. Có thể tăng liều nếu tốc độ giảm lipoprotein-cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) chưa đủ. Liều tối đa hàng ngày là 4mg.

Sau khi bắt đầu hoặc khi đang theo dõi điều chỉnh liều pitavastatin, cần xác định nồng độ lipid sau 4 tuần và điều chỉnh liều tùy theo kết quả đáp ứng.

Liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Liều khởi đầu cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận 30-59 mL/phút/1.73m² và 15-29mL/phút/1.73m²) và bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối đang thẩm tách máu: 1mg/lần/ngày. Liều tối đa là 2 mg/lần/ngày.

Dùng đồng thời với Erythromycin: Bệnh nhân dùng đồng thời erythromycin, liều không quá 1mg/lần/ngày (do tương tác thuốc)

Dùng đồng thời với Rifampin: Bệnh nhân dùng đồng thời rifampin, liều không quá 2mg/lần/ngày (do tương tác thuốc)

Cách dùng: Uống thuốc với một cốc nước ấm. Pitavastatin có thể uống bất kỳ lúc nào trong ngày không liên quan tới bữa ăn (khi đói hoặc no)

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng Pitavastatin cho các trường hợp:

- 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
- Bệnh gan tiến triển, bao gồm tăng transaminase gan dai dẳng không giải thích được.
- Phụ nữ có thai hoặc có thể mang thai trong thời gian dùng thuốc.
- Phụ nữ cho con bú
- Dùng đồng thời cyclosporin

THẬN TRỌNG

Ảnh hưởng trên cơ xương

Đã thấy thông báo một số trường hợp bệnh cơ và bệnh tiêu cơ vân gây ra bởi các chất ức chế HMG-CoA reductase (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, nên cần thận trọng khi dùng pitavastatin cho những đối tượng này.

Thận trọng khi dùng đồng thời với một số thuốc có thể tương tác như erythromycin, rifampicin, colchicin,, niacin, các fibrat. (xem phần Tương tác thuốc)

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. Miễn dịch qua trung gian hoại tử bệnh cơ 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. 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, chuyển hóa nặng, 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.

Tăng bất thường men gan

Các trường hợp tăng transaminase gan (AST, ALT) đã được báo cáo khi sử dụng các chất ức chế HMG-CoA reductase (bao gồm cả pitavastatin). Hầu hết các trường hợp chỉ tăng nhất thời, hoặc sẽ giảm khi ngừng thuốc. Nên kiểm tra men gan khi bắt đầu điều trị, tuần thứ 12, và định kỳ 6 tháng một lần. Cần theo dõi liên tục nếu bệnh nhân tăng transaminase gan cho đến khi hết các dấu hiệu, đồng thời lưu ý bệnh nhân về các triệu chứng liên quan tới bệnh gan như mệt mỏi, chán ăn, cảm giác khó chịu ở phía trên bên phải của bụng, nước tiểu sẫm màu hoặc vàng da; Nếu ALT hoặc AST tăng liên tục tới gấp ba lần so với giới hạn trên của mức bình thường, nên ngừng điều trị với pitavastatin hoặc giảm liều.

Đã thấy báo cáo một số trường hợp hiếm gặp suy gan dẫn đến tử vong hoặc không 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 HMG-CoA reductase 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)

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 HMG-CoA reductase (các chất statin, bao gồm pitavastatin)

Suy giảm nhận thức có hồi phục

Đã thấy thông báo 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 rất khác nhau (1 ngày – vài năm) và hết triệu chứng (trung bình 3 tuần)

Dùng thuốc cho trẻ em: an toàn và hiệu quả của Pitavastatin trên trẻ em chưa được xác định.

Dùng thuốc cho người già: Chưa nhận thấy có sự khác nhau. Tuy nhiên, không thể loại trừ một số người già có thể tăng nhạy cảm hơn người trẻ.

Dùng thuốc cho phụ nữ có thai: Do các chất ức chế HMG-CoA reductase 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. Hơn nữa chưa thấy lợi ích rõ rệt khi dùng thuốc cho phụ nữ có thai, an toàn cho phụ nữ có thai chưa được xác định. Do vậy, chống chỉ định dùng cho phụ nữ có thai. Thông báo cho bệnh nhân biết khả năng có hại cho bào thai, và chưa rõ hiệu quả lâm sàng khi dùng pitavastatin trên phụ nữ mang thai.

Phụ nữ cho con bú: Nghiên cứu trên động vật cho thấy pitavastatin có thể đi qua sữa mẹ, chưa rõ thuốc có qua sữa người không. Do các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể gây phản ứng bất lợi nghiêm trọng cho trẻ nhỏ, nên chống chỉ định dùng pitavastatin cho bà mẹ nuôi con bú.

Ảnh hưởng khi lái xe và vận hành máy: Chưa thấy thông báo về ảnh hưởng của pitavastatin đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn có thể gây người mệt mỏi, chóng mặt. Do vậy, người dùng thuốc này cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Cyclosporin làm tăng đáng kể phơi nhiễm với pitavastatin. Do đó, chống chỉ định sử dụng đồng thời cyclosporin với pitavastatin.

Erythromycin làm tăng đáng kể phơi nhiễm với pitavastatin. Nếu bệnh nhân đang dùng erythromycin, liều đơn mỗi ngày của pitavastatin không được vượt quá 1 mg.

Rifampin làm tăng đáng kể phơi nhiễm với pitavastatin. Nếu bệnh nhân đang dùng rifampin, liều đơn mỗi ngày của pitavastatin không nên vượt quá 2 mg.

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

Các thuốc nhóm fibrat: Đã thấy thông báo tăng nguy cơ bệnh cơ khi dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase đồng thời của các thuốc nhóm fibrat. Do vậy, nên thận trọng khi dùng đồng thời pitavastatin với các thuốc nhóm fibrat.

Niacin: Nguy cơ tác động trên cơ xương 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.

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

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 điều trị warfarin dài ngày. Tuy nhiên, cần theo dõi PT và sự thay đổi INR khi có chỉ định pitavastatin cho bệnh nhân đang dùng warfarin.

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế HIV protease, boceprevir, telaprevir và nefazodone sẽ làm giảm thải trừ của pitavastatin, gây tăng nguy cơ mắc các bệnh cơ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Pitavastatin được dung nạp trong quá trình điều trị. Tuy nhiên, một số phản ứng bất lợi nghiêm trọng đã được cảnh báo và nêu trong các phần khác của hướng dẫn như bệnh tiêu cơ vân kèm theo tăng myoglobin niệu và suy thận cấp, tăng men gan bất thường.

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 HMG-CoA reductase khác, do vậy chưa thể phản ánh được tần suất ADR thực tế. Tần suất gặp các ADR $\geq 2\%$ 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 1mg N=309	Pitavastatin 2mg N=951	Pitavastatin 4mg N=1540
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 đã thấy thông báo từ các thử nghiệm lâm sàng như đau khớp, đau đầu, cúm và viêm mũi họng. Đã thấy thông báo các xét nghiệm bất thường như tăng creatin phosphokinase, transaminase gan, alkanin phosphatase, bilirubin và glucose.

Trong một thử nghiệm lâm sàng mở, có đối chứng đã thấy thông báo tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do ADR khoảng 3,9% (liều 1mg), 3,3% (liều 2mg) và 3,7% (liều 4mg). 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 mẫn cảm đã thấy thông báo với Pitavastatin như nổi ban, ngứa và nổi mề đay.

Kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng ở Nhật

Trên 886 ca theo dõi từ các thử nghiệm lâm sàng (trước khi cấp phép lưu hành), có khoảng 22,2% ADR được thông báo ở các mức độ khác nhau. Trong đó, khoảng 5,6% phản ứng có triệu chứng chủ yếu là đau bụng, nổi ban, mệt mỏi, tê và ngứa; Các ADR liên quan tới xét nghiệm khoảng 18,8%, chủ yếu là tăng creatin phosphokinase (CPK) và men gan (ALT và AST). Khảo sát sau lưu hành, đã thu nhận 6,0% ADR.

Các phản ứng nặng đã thông báo như:

- Tiêu cơ vân (chưa rõ tần suất) với các dấu hiệu đau cơ, yếu cơ, tăng myoglobin huyết thanh và nước tiểu, có thể kèm theo rối loạn chức năng thận nghiêm trọng như suy thận cấp, điều trị cần ngừng ngay lập tức.
- Bệnh cơ (chưa rõ tần suất): có thể dẫn đến rối loạn cơ bắp; Nên dừng điều trị ngay lập tức khi xảy ra các cơn đau cơ, đau và CPK tăng đáng kể.
- Rối loạn chức năng gan, vàng da (tần suất thấp dưới 0,1%): có thể dẫn đến rối loạn chức năng gan, vàng da với tăng AST (GOT) và ALT (GPT) đáng kể.
- Giảm tiểu cầu (chưa rõ tần suất): có thể dẫn đến giảm số lượng tiểu cầu; Cần thực hiện xét nghiệm máu thường xuyên. Điều trị nên dừng lại ngay lập tức và các biện pháp thích hợp thực hiện nếu xác định bất thường.
- Viêm phổi kẽ (< 0,1%): viêm phổi kẽ có thể xảy ra. Điều trị nên được dừng lại ngay lập tức và thực hiện các biện pháp thích hợp như cho dùng các corticosteroid tuyến thượng thận nếu bị sốt, ho, khó thở, phát hiện bất thường ở ngực qua chụp X- quang và các dấu hiệu khác tìm thấy.

Một số phản ứng khác với tần suất 1/1000 - <2/100: Nổi ban, ngứa, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy, tăng men gan, tăng CPK, đau cơ, yếu cơ, tê, chóng mặt, mệt mỏi.

Phản ứng hiếm gặp (<1/1000): Nổi mề đay, Khát nước, khó tiêu, đau bụng, đầy bụng, táo bón, viêm miệng, nôn mửa, chán ăn, viêm lưỡi; Tăng bilirubin, cholinesterase, creatinin huyết thanh; Đánh trống ngực, mệt mỏi, đau nhức cơ, đau khớp, phù nề, mắt mờ...

Chú ý: Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

QUÁ LIỀU

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 cho là cần thiết trong trường hợp quá liều. Chạy thận nhân tạo không đem lại lợi ích do pitavastatin liên kết protein cao.

Đóng gói: Hộp 2 vỉ x 14 viên.

Tiêu chuẩn: TCCS.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Đề xa tầm tay trẻ em.

Sản xuất bởi:

Orient Pharma Co., Ltd.

No. 8, Kehu 1st Rd., Huwei Township, Yunlin County 63247, Đài Loan.