



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

PITAVASTATIN 4

Pitavastatin calcium 4,18 mg (tương đương pitavastatin 4 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất: Pitavastatin calcium 4,18 mg (tương đương pitavastatin 4 mg).

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate (GranuLac® 200), Magnesium Aluminum Silicate (Type IA), Hypromellose Type 2910 (Hydroxypropyl Methyl Cellulose Grade E6), Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose (L-HPC LH-11), Magnesium stearate, Polyethylene Glycol 6000, Titanium dioxide, Talc.

2. Dạng bào chế

Viên nén bao phim.

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

3. Chỉ định

Pitavastatin được chỉ định như một thuốc hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng nhằm giảm cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) ở:

- Người lớn bị tăng lipid máu nguyên phát.
- Bệnh nhân người lớn và trẻ em từ 8 tuổi trở lên mắc chứng tăng cholesterol máu có tính gia đình dị hợp tử (HeFH).

4. Cách dùng, liều dùng

Thông tin quan trọng về liều lượng và cách dùng:

- Uống pitavastatin một lần mỗi ngày kèm hoặc không kèm thức ăn và vào cùng một thời điểm mỗi ngày.
- Đối với những bệnh nhân cần dùng statin liều cao hoặc không thể đạt được mục tiêu LDL-C khi dùng pitavastatin 4 mg mỗi ngày, kê đơn điều trị hạ LDL-C thay thế.
- Đánh giá LDL-C khi thích hợp về mặt lâm sàng, sớm nhất là 4 tuần sau khi bắt đầu dùng pitavastatin và điều chỉnh liều lượng nếu cần thiết.

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống.

Liều dùng:

Liều khuyến cáo cho người lớn và bệnh nhi từ 8 tuổi trở lên:

- Khoảng liều khuyến cáo của pitavastatin là 2 mg đến 4 mg mỗi ngày.
- Liều khuyến cáo tối đa là pitavastatin 4 mg mỗi ngày một lần.

Liều khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận:

- Liều khởi đầu được khuyến nghị cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (ước tính tốc độ lọc 30 – 59 mL/phút/1,73 m² và 15 – 29 mL/phút/1,73 m², tương ứng) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo là pitavastatin 1 mg mỗi ngày một lần. Liều khuyến cáo tối đa cho những bệnh nhân này là pitavastatin 2 mg mỗi ngày một lần.
- Không có khuyến cáo điều chỉnh liều lượng cho bệnh nhân suy thận nhẹ.

Điều chỉnh liều lượng do tương tác thuốc:

- Ở những bệnh nhân dùng erythromycin, không vượt quá pitavastatin 1 mg mỗi ngày một lần.

- Ở những bệnh nhân dùng rifampin, không vượt quá pitavastatin 2 mg mỗi ngày một lần.

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

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào được liệt kê ở mục "**Thành phần công thức thuốc**".
- Sử dụng đồng thời cyclosporin.
- Suy gan cấp tính hoặc xơ gan mất bù.
- Phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch, phát ban, ngứa và nổi mề đay đã được báo cáo với pitavastatin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh cơ và tiêu cơ vân

Pitavastatin có thể gây ra bệnh cơ (đau cơ, đau hoặc yếu cơ liên quan đến tăng creatin kinase [CK]) và tiêu cơ vân. Tổn thương thận cấp tính thứ phát do myoglobin niệu và một số trường hợp tử vong hiếm gặp đã xảy ra do tiêu cơ vân ở những bệnh nhân được điều trị bằng statin, bao gồm cả pitavastatin.

Các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ

Các yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ bao gồm từ 65 tuổi trở lên, suy giáp không kiểm soát, suy thận, sử dụng đồng thời một số loại thuốc (bao gồm cả các liệu pháp hạ lipid khác) và liều pitavastatin cao. Liều pitavastatin lớn hơn 4 mg một lần mỗi ngày có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc bệnh cơ nghiêm trọng trong các nghiên cứu lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường. Liều pitavastatin tối đa được khuyến nghị là 4 mg mỗi ngày một lần.

Các bước để ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân

Pitavastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng cyclosporin và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng gemfibrozil. Có những hạn chế về liều lượng pitavastatin đối với bệnh nhân dùng erythromycin hoặc rifampin. Các loại thuốc sau đây khi sử dụng đồng thời với pitavastatin cũng có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân: Liều niacin điều chỉnh lipid (> 1 gam/ngày), fibrat và colchicin.

Ngừng pitavastatin nếu nồng độ CK tăng cao rõ rệt hoặc nếu bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ. Các triệu chứng về cơ và tăng CK có thể thuyên giảm nếu ngừng pitavastatin. Tạm thời ngừng pitavastatin ở những bệnh nhân gặp tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng có nguy cơ cao bị suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (ví dụ: Nhiễm trùng huyết, sốc, giảm thể tích máu nghiêm trọng, phẫu thuật lớn, chấn thương, rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc điện giải nghiêm trọng hoặc động kinh không kiểm soát được).

Thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân khi bắt đầu hoặc tăng liều pitavastatin. Hướng dẫn bệnh nhân báo cáo kịp thời bất kỳ cơn đau, nhức hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo tình trạng khó chịu hoặc sốt.

Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn, liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm các báo cáo về sự tái phát khi sử dụng cùng một loại statin hoặc một loại statin khác. IMNM được đặc trưng bởi tình trạng yếu cơ ở phần gần và tăng creatin kinase huyết thanh vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; kháng thể dương tính kháng HMG CoA reductase; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử và cải thiện bằng thuốc ức chế

miễn dịch. Xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học bổ sung có thể cần thiết. Có thể cần phải điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch. Ngừng pitavastatin nếu nghi ngờ IMNM.

Rối loạn chức năng gan

Tăng transaminase huyết thanh đã được báo cáo với pitavastatin. Trong hầu hết các trường hợp, những thay đổi này xuất hiện ngay sau khi bắt đầu, thoáng qua, không kèm theo triệu chứng và được giải quyết hoặc cải thiện khi tiếp tục điều trị hoặc sau một thời gian gián đoạn điều trị ngắn. Đã có những báo cáo hiếm gặp sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở những bệnh nhân dùng statin, bao gồm cả pitavastatin.

Những bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan có thể tăng nguy cơ tổn thương gan. Cần nhắc xét nghiệm men gan trước khi bắt đầu dùng pitavastatin và sau đó khi có chỉ định lâm sàng. Pitavastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan cấp tính hoặc xơ gan mất bù. Nếu xảy ra tổn thương gan nghiêm trọng với các triệu chứng lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da, hãy ngừng ngay pitavastatin.

Tăng HbA1c và mức đường huyết lúc đói

Tăng HbA1c và mức đường huyết lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm pitavastatin. Tối ưu hóa các biện pháp lối sống, bao gồm tập thể dục thường xuyên, duy trì trọng lượng cơ thể khỏe mạnh và lựa chọn thực phẩm lành mạnh.

SAU KHI THUỐC LƯU HÀNH TRÊN THỊ TRƯỜNG

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng pitavastatin sau khi được lưu hành trên thị trường.

Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Rối loạn tiêu hóa: Khó chịu ở bụng, đau bụng, khó tiêu, buồn nôn.

Rối loạn toàn thân: Suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, chóng mặt.

Rối loạn gan mật: Viêm gan, vàng da, suy gan gây tử vong và không gây tử vong.

Rối loạn hệ thống miễn dịch: Phù mạch, bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch liên quan đến statin sử dụng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng HbA1c, nồng độ glucose huyết thanh lúc đói.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: Co thắt cơ, bệnh cơ, tiêu cơ vân.

Rối loạn hệ thần kinh: Giảm cảm giác, bệnh lý thần kinh ngoại biên. Đã có những báo cáo hiếm hoi về sự khởi phát mới hoặc đợt trầm trọng của bệnh nhược cơ, bao gồm nhược cơ mắt và báo cáo về sự tái phát khi sử dụng cùng một loại statin hoặc một loại statin khác. Các báo cáo hiếm gặp về suy giảm nhận thức (ví dụ như mất trí nhớ, hay quên, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Suy giảm nhận thức nói chung là không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, với thời gian khởi phát triệu chứng thay đổi (1 ngày đến nhiều năm) và hết triệu chứng (trung bình là 3 tuần).

Rối loạn tâm thần: Mất ngủ, trầm cảm.

Rối loạn hệ sinh sản và vú: Rối loạn cương dương.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Bệnh phổi kẽ.

Rối loạn da và mô dưới da: Liken phẳng.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của pitavastatin như một liệu pháp bổ sung cho chế độ ăn kiêng nhằm giảm mức LDL-C tăng cao ở bệnh nhi từ 8 tuổi trở lên mắc HeFH đã được xác định. Việc sử dụng pitavastatin cho chỉ định này được hỗ trợ bởi thử nghiệm đối chứng giả dược, mù đôi, kéo dài 12 tuần ở 82 bệnh nhi từ 8 đến 16 tuổi mắc HeFH và nhãn mờ 52 tuần thử nghiệm ở 85 bệnh nhi mắc HeFH.

Tính an toàn và hiệu quả của pitavastatin chưa được thiết lập ở bệnh nhi dưới 8 tuổi mắc HeFH hoặc ở bệnh nhi mắc các loại tăng lipid máu khác (trừ HeFH).

Sử dụng lão khoa

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, 1.209 (43 %) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể nào về độ an toàn hoặc hiệu quả được quan sát giữa những bệnh nhân này và những bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Tuổi cao (> 65 tuổi) là yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ và tiêu cơ vân liên quan đến pitavastatin. Việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, nhận biết tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn và bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác và nguy cơ mắc bệnh cơ cao hơn. Theo dõi bệnh nhân cao tuổi dùng pitavastatin để biết nguy cơ mắc bệnh cơ tăng lên.

Suy thận

Suy thận là một yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ và tiêu cơ vân. Theo dõi tất cả bệnh nhân suy thận để phát hiện bệnh cơ. Do nguy cơ bệnh cơ, nên điều chỉnh liều pitavastatin cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính 30 – 59 mL/phút/1,73 m² và 15 – 29 mL/phút/1,73 m², tương ứng), cũng như bệnh nhân giai đoạn cuối đang được chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Pitavastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan tiến triển hoặc xơ gan mất bù.

Cảnh báo tá dược

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

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai: Ngừng sử dụng pitavastatin khi mang thai. Ngoài ra, hãy xem xét nhu cầu điều trị liên tục của từng bệnh nhân. Pitavastatin làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể cả các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol; do đó, pitavastatin có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho bệnh nhân mang thai dựa trên cơ chế tác dụng. Ngoài ra, việc điều trị bệnh mỡ máu cao thường không cần thiết trong thời kỳ mang thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng dùng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài bệnh tăng lipid máu nguyên phát đối với hầu hết bệnh nhân.

Dữ liệu hiện có từ loạt trường hợp và các nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiền cứu và hồi cứu trong nhiều thập kỷ sử dụng statin ở phụ nữ mang thai chưa xác định được nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng liên quan đến thuốc. Dữ liệu được công bố từ các nghiên cứu đoàn hệ quan sát tiền cứu và hồi

cứu về việc sử dụng statin ở phụ nữ mang thai là không đủ để xác định liệu có nguy cơ sảy thai liên quan đến thuốc hay không.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai vẫn chưa được xác định. Những kết quả bất lợi trong thai kỳ xảy ra bất kể tình trạng sức khỏe của người mẹ hay việc sử dụng thuốc. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai ở các thai kỳ được ghi nhận trên lâm sàng lần lượt là 2 - 4 % và 15 - 20 %.

Dữ liệu ở người: Một nghiên cứu liên kết đoàn hệ Medicaid trên 1152 phụ nữ mang thai dùng statin so với 886.996 đối chứng không tìm thấy tác dụng gây quái thai đáng kể từ việc mẹ sử dụng statin trong ba tháng đầu của thai kỳ, sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn - bao gồm tuổi mẹ, đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, sử dụng rượu và thuốc lá – sử dụng các phương pháp dựa trên điểm số xu hướng. Nguy cơ dị tật bẩm sinh tương đối giữa nhóm sử dụng statin và nhóm không sử dụng statin trong ba tháng đầu là 1,07 (khoảng tin cậy 95 % 0,85 đến 1,37) sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, đặc biệt là bệnh đái tháo đường đã có từ trước. Cũng không có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về bất kỳ dị tật cụ thể nào của cơ quan được đánh giá sau khi loại bỏ các yếu tố gây nhiễu. Ở phần lớn các trường hợp mang thai, việc điều trị bằng statin được bắt đầu trước khi mang thai và ngừng điều trị ở một thời điểm nào đó trong ba tháng đầu khi xác định có thai. Các hạn chế của nghiên cứu bao gồm việc phụ thuộc vào mã hóa của bác sĩ để xác định sự hiện diện của dị tật, thiếu kiểm soát đối với một số yếu tố gây nhiễu như chỉ số khối cơ thể, sử dụng đơn thuốc để xác minh việc sử dụng statin và thiếu thông tin về những ca sinh không còn sống.

Phụ nữ cho con bú: Không có thông tin về sự hiện diện của pitavastatin trong sữa mẹ hoặc sữa động vật, tác dụng của thuốc đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc tác dụng của thuốc đối với việc tiết sữa. Tuy nhiên, người ta đã chứng minh rằng một loại thuốc khác thuộc nhóm này có thể đi vào sữa mẹ. Statin, bao gồm pitavastatin, làm giảm tổng hợp cholesterol và có thể làm giảm tổng hợp các hoạt chất sinh học khác có nguồn gốc từ cholesterol và có thể gây hại cho trẻ sơ sinh bú sữa mẹ.

Do có khả năng xảy ra các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng ở trẻ bú sữa mẹ, nên dựa trên cơ chế tác dụng, nên khuyên bệnh nhân không nên cho con bú trong khi điều trị bằng pitavastatin.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên, cần lưu ý các tác dụng không mong muốn có thể gặp phải trên thần kinh như suy giảm nhận thức (mất trí nhớ, lú lẫn,...).

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Bảng bên dưới bao gồm danh sách các loại thuốc làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân khi dùng đồng thời với pitavastatin và hướng dẫn ngăn ngừa hoặc quản lý tương tác thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC LÀM TĂNG NGUY CƠ BỆNH CƠ VÀ TIÊU CƠ VÂN VỚI PITAVASTATIN	
Cyclosporin	
Tác động lâm sàng:	Cyclosporin làm tăng đáng kể nồng độ pitavastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
Can thiệp:	Chống chỉ định sử dụng đồng thời cyclosporin với pitavastatin
Gemfibrozil	

Tác động lâm sàng:	Gemfibrozil có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời gemfibrozil với statin, bao gồm cả pitavastatin.
Can thiệp:	Tránh sử dụng đồng thời gemfibrozil với pitavastatin.
Erythromycin	
Tác động lâm sàng:	Erythromycin làm tăng đáng kể nồng độ pitavastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
Can thiệp:	Ở những bệnh nhân dùng erythromycin, không vượt quá pitavastatin 1 mg mỗi ngày một lần
Rifampin	
Tác động lâm sàng:	Rifampin làm tăng đáng kể nồng độ đỉnh của pitavastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
Can thiệp:	Ở những bệnh nhân dùng rifampin, không vượt quá pitavastatin 2 mg mỗi ngày một lần
Fibrat	
Tác động lâm sàng:	Fibrat có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời fibrat với statin, bao gồm cả pitavastatin.
Can thiệp:	Hãy xem xét liệu lợi ích của việc sử dụng fibrat đồng thời với pitavastatin có lớn hơn nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không.
Niacin	
Tác động lâm sàng:	Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời liều điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) của niacin với pitavastatin.
Can thiệp:	Hãy xem xét liệu lợi ích của việc sử dụng niacin ở liều điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) đồng thời với pitavastatin có vượt trội hơn nguy cơ gia tăng bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không.
Colchicin	
Tác động lâm sàng:	Các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicin với statin, bao gồm pitavastatin.
Can thiệp:	Xem xét rủi ro/lợi ích của việc sử dụng đồng thời colchicin với pitavastatin.

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

Phản ứng quá mẫn: Các phản ứng quá mẫn cảm bao gồm phát ban, ngứa, nổi mề đay.

Suy giảm nhận thức: Mất trí nhớ, lú lẫn,...

Tiêu cơ vân: Các dấu hiệu và triệu chứng cần quan tâm như đau, mềm, yếu và phù cơ. Ngoài ra, dấu hiệu chính của tiêu cơ vân là nước tiểu sẫm, màu nâu đỏ do myoglobin niệu; tăng CK huyết thanh đã được ghi nhận. Biểu chứng trầm trọng của tiêu cơ vân, suy thận cấp diễn tiến và có thể liên quan đến nguy cơ tử vong cao, ngưng dùng pitavastatin khi bệnh nhân có biểu hiện các triệu chứng trên.

Đau cơ: Triệu chứng ban đầu là yếu cơ do rối loạn chức năng cơ. Ngưng dùng pitavastatin nếu bệnh nhân bị đau cơ, mềm cơ, vọp bẻ, cứng cơ hoặc tăng nồng độ CK.

Vàng da, rối loạn chức năng gan: Có thể xảy ra tăng dai đẳng tăng men gan (AST, ALT) đáng kể. Kiểm tra men gan trước khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó. Ngưng điều trị pitavastatin nếu thấy bất thường chỉ số men gan và áp dụng phương pháp điều trị thích hợp khác.

Giảm số lượng tiểu cầu: Giảm tiểu cầu có thể xảy ra. Cần kiểm tra chặt chẽ các xét nghiệm máu. Nếu thấy bất thường, ngưng dùng pitavastatin và áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều và cách xử trí

Không có phương pháp điều trị cụ thể nào cho quá liều pitavastatin được biết đến. Liên hệ với Cơ quan Kiểm soát Chất độc để biết các khuyến nghị mới nhất. Chạy thận nhân tạo có thể không có lợi do tỷ lệ liên kết với protein của pitavastatin cao.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Chống tăng lipid huyết (nhóm chất ức chế HMG-CoA reductase, nhóm statin).

Mã ATC: C10AA08.

Cơ chế tác dụng

Pitavastatin là chất ức chế 3 - hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzym A (HMG - CoA) reductase, enzym xúc tác quá trình chuyển HMG - CoA thành mevalonat, một bước giới hạn tốc độ trong con đường sinh tổng hợp cholesterol. Kết quả là sự biểu hiện của các thụ thể LDL, sau đó là sự hấp thu LDL từ máu vào gan được tăng lên và sau đó TC huyết tương giảm. Sự ức chế kéo dài quá trình tổng hợp cholesterol ở gan cũng làm giảm nồng độ lipoprotein mật độ rất thấp.

Điện tim

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, song song 4 chiều, so sánh với moxifloxacin ở 174 người tham gia khỏe mạnh, pitavastatin không liên quan đến việc kéo dài khoảng QTc hoặc nhịp tim có ý nghĩa lâm sàng ở liều hàng ngày lên tới 16 mg (gấp 4 lần liều tối đa khuyến cáo là 4 mg mỗi ngày).

13. Đặc tính dược động học

Hấp thu: Nồng độ đỉnh trong huyết tương của pitavastatin đạt được khoảng 1 giờ sau khi uống. Cả C_{max} và $AUC_{0-\infty}$ đều tăng theo tỷ lệ gần đúng với liều dùng pitavastatin đơn liều từ 1 mg đến 24 mg, một lần mỗi ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối của dung dịch uống pitavastatin là 51 %. C_{max} và AUC của pitavastatin không khác nhau sau khi dùng thuốc vào buổi tối hoặc buổi sáng.

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng 4 mg pitavastatin, phần trăm thay đổi so với mức cơ bản của LDL - C sau khi dùng liều buổi tối lớn hơn một chút so với phần trăm thay đổi sau khi dùng liều buổi sáng. Pitavastatin được hấp thu ở ruột non nhưng rất ít ở ruột kết.

Tác dụng của việc dùng pitavastatin với bữa ăn nhiều chất béo (50 % chất béo) làm giảm C_{max} của pitavastatin tới 43 % nhưng không làm giảm đáng kể AUC của pitavastatin.

Phân bố: Pitavastatin liên kết với hơn 99 % protein trong huyết tương người, chủ yếu với albumin và glycoprotein axit alpha 1 và thể tích phân bố trung bình khoảng 148 L.

Chuyển hóa: Con đường chuyển hóa pitavastatin chính là glucuronid hóa thông qua uridin 5'-diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) ở gan với sự hình thành pitavastatin lacton sau đó. Chỉ có sự trao đổi chất tối thiểu bởi hệ thống cytochrom P450. Pitavastatin được chuyển hóa nhẹ bởi CYP2C9 và ở mức độ thấp hơn bởi CYP2C8. Chất chuyển hóa chính trong huyết tương người là

lacton, được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronid loại ester bởi UGT (UGT1A3 và UGT2B7).

Thải trừ: Trung bình 15 % hoạt tính phóng xạ của liều đơn pitavastatin 32 mg đánh dấu ^{14}C dùng qua đường uống được bài tiết qua nước tiểu, trong khi đó trung bình 79 % liều dùng được bài tiết qua phân trong vòng 7 ngày. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là khoảng 12 giờ.

CÁC ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN CỤ THỂ

Bệnh nhân cao tuổi

Trong một nghiên cứu dược động học so sánh những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh và người già (> 65 tuổi), $C_{\max}$ và AUC của pitavastatin lần lượt cao hơn 10 và 30 % ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân nhi

Một nghiên cứu kéo dài 12 tuần ở bệnh nhi từ 8 đến 16 tuổi được điều trị bằng pitavastatin 1 mg, 2 mg và 4 mg dùng một lần mỗi ngày, cho thấy sự gia tăng nồng độ phụ thuộc vào liều của pitavastatin trong huyết tương ở mức đáy (đối với 2 mg và 4 mg) và 1 giờ sau liều trước đó. Đã quan sát thấy sự gia tăng nồng độ pitavastatin lacton trong huyết tương phụ thuộc vào liều ở mức đáy và sau 1 giờ dùng thuốc.

Bệnh nhân nam và nữ

Trong một nghiên cứu dược động học, so sánh tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh, $C_{\max}$ và AUC của pitavastatin cao hơn lần lượt là 60 và 54 % ở nữ.

Nhóm chủng tộc hoặc dân tộc

Trong các nghiên cứu dược động học, pitavastatin $C_{\max}$ và AUC thấp hơn lần lượt là 21 và 5 % ở người tình nguyện khỏe mạnh người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi so với người tình nguyện khỏe mạnh người da trắng. Khi so sánh dược 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.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận vừa (tốc độ lọc cầu thận ước tính $30 - 59 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) và bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo, $\text{AUC}_{0-\infty}$ của pitavastatin cao hơn lần lượt là 102 % và 86 % so với người tình nguyện khỏe mạnh, trong khi $C_{\max}$ của pitavastatin cao hơn lần lượt là 60 % và 40 % so với người tình nguyện khỏe mạnh. Bệnh nhân được thẩm phân máu ngay trước khi dùng pitavastatin và không được thẩm tách máu trong quá trình nghiên cứu dược động học. Bệnh nhân chạy thận nhân tạo có tỷ lệ pitavastatin không liên kết trung bình tăng lần lượt là 33 % và 36 % so với người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận vừa phải.

Trong một nghiên cứu dược động học khác, bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính $15 - 29 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) không được thẩm tách máu được dùng một liều pitavastatin 4 mg duy nhất. $\text{AUC}_{0-\infty}$ và $C_{\max}$ lần lượt cao hơn 36 % và 18 % so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Đối với cả bệnh nhân suy thận nặng và người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ phần trăm trung bình của pitavastatin không liên kết với protein là khoảng 0,6 %.

Ảnh hưởng của suy thận nhẹ đến việc tiếp xúc với pitavastatin chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy gan

Khả năng sử dụng pitavastatin được so sánh giữa người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị suy gan ở các mức độ khác nhau.

C_{max} và AUC_{∞} của pitavastatin ở bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh B) cao hơn lần lượt là 2,7 lần và 3,8 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh A), C_{max} và AUC_{∞} của pitavastatin cao hơn 30 % và 60 % so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian bán hủy trung bình của pitavastatin đối với suy gan vừa, suy gan nhẹ và người tình nguyện khỏe mạnh lần lượt là 15, 10 và 8 giờ.

NGHIÊN CỨU TƯƠNG TÁC THUỐC

Warfarin

Dược lực học ở trạng thái ổn định (tỷ lệ bình thường hóa quốc tế [INR] và thời gian protrombin [PT]) và dược động học của warfarin ở những người tình nguyện khỏe mạnh không bị ảnh hưởng khi dùng pitavastatin 4 mg mỗi ngày.

Bảng dưới đây trình bày ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời lên mức phơi nhiễm toàn thân của pitavastatin:

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC DÙNG ĐỒNG THỜI ĐẾN MỨC PHƠI NHIỄM TOÀN THÂN CỦA PITAVASTATIN			
Thuốc dùng đồng thời	Chế độ liều	Thay đổi trong AUC^*	Thay đổi trong C_{max}^*
Cyclosporin	Pitavastatin 2 mg QD trong 6 ngày + cyclosporin 2 mg/kg vào ngày 6	↑ 4,6 lần †	↑ 6,6 lần †
Erythromycin	Pitavastatin 4 mg liều duy nhất vào ngày 4 + erythromycin 500 mg 4 lần mỗi 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 mỗi ngày trong 5 ngày	↑ 31 %	↑ 60 %
Darunavir/Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD vào ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD vào ngày Ngày 6-16	↓ 26 %	↓ 4 %

Lopinavir/Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD vào ngày 1-5 và 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 %
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 mỗi 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 vào ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg vào ngày 6-15	↑ 10 %	↓ 15 %
Nước bưởi	Pitavastatin 2 mg liều duy nhất vào ngày thứ 3 + nước ép bưởi trong 4 ngày	↑ 15 %	↓ 12 %
Itraconazol	Pitavastatin 4 mg liều duy nhất vào ngày 4 + itraconazol 200 mg mỗi ngày trong 5 ngày	↓ 23 %	↓ 22 %

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng thay đổi x lần biểu thị tỷ lệ giữa dùng đồng thời và dùng pitavastatin đơn thuần (nghĩa là 1 lần = không thay đổi). Dữ liệu được trình bày dưới dạng % thay đổi biểu thị % khác biệt so với pitavastatin đơn thuần (nghĩa là 0 % = không thay đổi).

† Được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC DÙNG ĐỒNG THỜI ĐẾN MỨC PHỐI NHIỄM TOÀN THÂN CỦA PITAVASTATIN				
Thuốc dùng đồng thời	Chế độ liều		Thay đổi trong AUC*	Thay đổi trong C_{max}*
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg QD + atazanavir 300 mg mỗi ngày trong 5 ngày		↑ 6 %	↑ 13 %
Darunavir	Pitavastatin 4mg QD vào ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD vào ngày 6-16		↑ 3 %	↑ 6 %
Lopinavir	Pitavastatin 4 mg QD vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID vào ngày 9 – 24		↓ 9 %	↓ 7 %
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID vào ngày 9 – 24		↓ 11 %	↓ 11 %
Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD vào ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD vào ngày 6-16		↑ 8 %	↑ 2 %
Enalapril	Pitavastatin 4 mg QD + enalapril 20 mg mỗi ngày trong 5 ngày	Enalapril	↑ 12 %	↑ 12 %
		Enalaprilat	↓ 1 %	↓ 1 %
Warfarin	Liều duy trì cá nhân của warfarin (2 - 7 mg) trong 8 ngày + pitavastatin 4 mg QD	R-warfarin	↑ 7 %	↑ 3 %
		S-warfarin	↑ 6 %	↑ 3 %

	trong 9 ngày			
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 vào ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg vào ngày 6-15	↓ 2 %	↓ 7 %	
Rifampin	Pitavastatin 4 mg QD + rifampin 600 mg QD trong 5 ngày	↓ 15 %	↓ 18 %	

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng % thay đổi biểu thị % chênh lệch so với riêng loại thuốc được xem xét (nghĩa là 0 % = không thay đổi).

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

14. Quy cách đóng gói: Ép vỉ Alu – Alu hoặc Alu - PVC, Hộp 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên; Chai nhựa HDPE, chai 50 viên, 100 viên, 200 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản thuốc ở nơi khô, thoáng, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN US PHARMA USA

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

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

