



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

**PRATIN 2 mg/ PRATIN 4 mg
(Pitavastatin 2 mg/4mg)**

*Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC.

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất:

Pratin 2 mg: Pitavastatin calci 2,09 mg tương đương pitavastatin 2 mg

Pratin 4 mg: Pitavastatin calci 4,18 mg tương đương pitavastatin 4 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, L-Hydroxypropyl cellulose LH-11, magnesi aluminometasilicate type 1 B, hydroxypropyl methyl cellulose 603 w, magnesi stearat, màng bao phim số 80 (Opadry white 03O580007) (Thành phần: HPMC 2910/hypromellose, titan dioxid, triethyl citrat, silica colloidal khan).

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả dạng bào chế: Viên nén bao phim màu trắng, hình tròn và hai mặt lồi.

CHỈ ĐỊNH

Pitavastatin là một chất ức chế HMG-CoA reductase (statin) được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng nhằm giảm cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C) trong các trường hợp:

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Thông tin quan trọng về liều lượng và cách dùng

Uống pitavastatin một lần mỗi ngày cùng hoặc không có thức ăn vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Đối với những bệnh nhân cần dùng statin nồng độ cao hoặc không thể đạt được mục tiêu LDL-C khi dùng pitavastatin 4 mg mỗi ngày, cần kê đơn phương pháp điều trị hạ LDL-C khác 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.

Liều lượng khuyến cáo cho người lớn và trẻ em từ 8 tuổi trở lên

Khoảng liều được khuyến cáo là 2 mg đến 4 mg x 1 lần/ngày.

Liều tối đa được khuyến cáo là 4 mg x 1 lần/ngày.

Liều lượng khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (mức lọc cầu thận ước tính lần lượt là 30 – 59 mL/phút/1,73 m² và 15 – 29 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo là pitavastatin 1 mg một lần mỗi ngày. Liều khuyến cáo tối đa cho những bệnh nhân này là pitavastatin 2 mg một lần mỗi ngày.

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 đang dùng erythromycin, không vượt quá pitavastatin 1 mg x 1 lần/ngày

Ở những bệnh nhân đang dùng rifampin, không vượt quá pitavastatin 2 mg x 1 lần/ngày



Cách dùng

- Dùng đường uống.

Uống cùng hoặc không cùng thức ăn vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Lưu ý: Với các liều dùng dưới 2mg, chuyển sang dùng chế phẩm khác có hàm lượng phù hợp

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Pitavastatin được chống chỉ định trong các tình trạng sau:

- Sử dụng đồng thời cyclosporin.
- Suy gan cấp tính hoặc xơ gan mất bù.
- Quá mẫn với hoạt chất pitavastatin hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Các phản ứng quá mẫn bao gồm phù mạch, phát ban, ngứa và mày đay đã được báo cáo với pitavastatin.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ và tiêu cơ vân

Pitavastatin có thể gây ra bệnh cơ (đau cơ, nhạy cảm 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 các 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 đối của bệnh cơ

Các yếu tố nguy cơ của bệnh cơ bao gồm từ 65 tuổi trở lên, suy giáp không kiểm soát được, suy thận, sử dụng đồng thời một số loại thuốc (bao gồm cả các liệu pháp hạ lipid máu khác) và liều pitavastatin cao hơn. Liều lượng 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 ra thị trường. Liều khuyến cáo tối đa của pitavastatin là 4 mg mỗi ngày một lần.

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

Pitavastatin được 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 lượng điều chỉnh lipid của niacin (>1 gam/ngày), fibrat và colchicin.

Ngưng pitavastatin nếu nồng độ CK tăng cao rõ rệt hoặc nếu bệnh cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ. Các triệu chứng cơ và tăng CK có thể hết nếu ngưng pitavastatin. Tạm thời ngưng pitavastatin ở những bệnh nhân đang trong 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 tuần hoàn nặng, đại phẫu, 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 mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân khi bắt đầu hoặc tăng liều lượng pitavastatin. Hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay bất kỳ cơn đau cơ, nhạy cảm hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu kèm theo khó chịu hoặc sốt.

- 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.



Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM):

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM), một bệnh cơ tự miễn dịch, liên quan đến việc sử dụng statin, bao gồm các báo cáo về tái phát khi sử dụng cùng loại hoặc một loại statin khác. IMNM được đặc trưng bởi yếu cơ gần và tăng creatin kinase huyết thanh vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin; kháng thể anti-HMG CoA reductase dương tính; sinh thiết cơ cho thấy bệnh cơ hoại tử; và cải thiện với các thuốc ức chế miễn dịch. Có thể cần thêm xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học. Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch có thể được yêu cầu. 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 các triệu chứng và được giải quyết hoặc cải thiện khi tiếp tục điều trị hoặc sau một thời gian ngắn điều trị. Hiếm có báo cáo hậu mãi về suy gan gây tử vong và không gây tử vong ở bệnh nhân dùng statin, bao gồm cả pitavastatin.

Bệnh nhân uống nhiều rượu và/hoặc có tiền sử bệnh gan có thể tăng nguy cơ tổn thương gan. Khuyến cáo xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng pitavastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó. 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 nồng độ glucose huyết thanh lúc đói

Tăng HbA1c và nồng độ glucose huyết thanh lúc đói đã được báo cáo với statin, bao gồm cả pitavastatin. Điều chỉnh lối sống, bao gồm tập thể dục thường xuyên, duy trì trọng lượng cơ thể khỏe mạnh và lựa chọn thực phẩm lành mạnh.

Đối tượng đặc biệt:

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của pitavastatin như một liệu pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng để giảm LDL-C tăng cao ở trẻ em từ 8 tuổi trở lên mắc bệnh HeFH đã được thiết lập. Việc sử dụng pitavastatin cho chỉ định này được hỗ trợ bởi một thử nghiệm kiểm soát giả dược, mù đôi, kéo dài 12 tuần ở 82 trẻ em từ 8 đến 16 tuổi mắc bệnh HeFH và thử nghiệm nhãn mở kéo dài 52 tuần ở 85 trẻ em mắc HeFH.

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

Sử dụng cho người già

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, 1.209 (43%) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả giữa những bệnh nhân này và bệnh nhân trẻ tuổi.

Tuổi cao (≥ 65 tuổi) là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh cơ và tiêu cơ vân liên quan đến pitavastatin. Việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, nhận ra 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 tăng nguy cơ mắc bệnh cơ.

Suy thận

Suy thận là một yếu tố nguy cơ của bệnh cơ và tiêu cơ vân. Theo dõi tất cả bệnh nhân suy thận có khả năng phát triển bệnh cơ. Do nguy cơ bệnh cơ, khuyến cáo điều chỉnh liều pitavastatin cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính lần lượt là 30 – 59 mL/phút/1,73 m² và 15 – 29 mL/phút/1,73 m²), cũng như bệnh thận giai đoạn cuối được chạy thận nhân tạo.

Suy gan

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



Cảnh báo tá dược

Do sản phẩm này có chứa tá dược lactose, không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase, hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Tóm tắt rủi ro

Ngừng pitavastatin khi phát hiện có thai. Ngoài ra, hãy xem xét nhu cầu điều trị liên tục của từng bệnh nhân.

Pitavastatin 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 hoạt động. Ngoài ra, điều trị tăng lipid máu nói chung là không cần thiết trong thời kỳ mang thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình mãn tính và việc ngừng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài chứng tăng lipid máu nguyên phát đối với hầu hết bệnh nhân.

Dữ liệu có sẵn từ loạt ca bệnh 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 đã không xác định được nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng liên quan đến thuốc. Dữ liệu được công bố từ các nghiên cứu thuần tập quan sát tiền cứu và hồi cứu với 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 (xem phần Dữ liệu bên dưới).

Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, không quan sát thấy độc tính trên phôi thai hoặc dị tật bẩm sinh ở chuột cống và thỏ mang thai dùng pitavastatin qua đường uống trong giai đoạn hình thành các cơ quan với liều lần lượt là 22 và 4 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) là 4 mg, dựa trên AUC.

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với dân số được chỉ định là không rõ. Kết quả bất lợi trong thai kỳ xảy ra bất kể sức khỏe của người mẹ hoặc việc sử dụng thuốc. Trong dân số Hoa Kỳ nói chung, nguy cơ cơ bản ước tính về các dị tật bẩm sinh lớn và sảy thai ở các thai kỳ được công nhận lâm sàng lần lượt là 2-4% và 15-20%.

Dữ liệu

Dữ liệu trên người

Một nghiên cứu liên kết đoàn hệ Medicaid trên 1152 phụ nữ mang thai tiếp xúc với statin so với 886.996 đối chứng không tìm thấy tác dụng gây quái thai đáng kể từ việc người 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 của người mẹ, đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì, sử dụng rượu và thuốc lá – sử dụng các phương pháp dựa trên điểm xu hướng. Nguy cơ tương đối về dị tật bẩm sinh giữa nhóm sử dụng statin và nhóm không sử dụng statin trong ba tháng đầu tiên 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 đáng kể về mặt thống kê trong bất kỳ dị tật cụ thể nào của cơ quan được đánh giá sau khi tính đến các yếu tố gây nhiễu. Trong phần lớn các trường hợp mang thai, việc điều trị bằng statin được bắt đầu trước khi mang thai và dừng lại vào 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 ca sinh non.

Dữ liệu trên động vật

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai-thai nhi đã được tiến hành trên chuột cống mang thai dùng pitavastatin với liều 3, 10, 30 mg/kg/ngày qua đường miệng trong quá trình hình thành các cơ quan (ngày mang thai thứ 7-17). Không quan sát thấy tác dụng phụ nào ở liều 3 mg/kg/ngày, phơi nhiễm toàn thân gấp 22 lần phơi nhiễm toàn thân ở người ở liều 4 mg/ngày dựa trên AUC.



Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai-thai nhi đã được tiến hành trên thỏ mang thai dùng pitavastatin 0,1, 0,3, 1 mg/kg/ngày qua đường miệng trong thời kỳ hình thành các cơ quan của thai nhi (ngày mang thai thứ 6-18). Độc tính cho mẹ bao gồm giảm trọng lượng cơ thể và sảy thai đã được quan sát thấy ở tất cả các liều được thử nghiệm (gấp 4 lần mức phơi nhiễm toàn thân ở người ở mức 4 mg/ngày dựa trên AUC).

Trong các nghiên cứu chu sinh/sau khi sinh ở chuột cống mang thai được cho uống pitavastatin với liều 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30 mg/kg/ngày từ khi hình thành các cơ quan cho đến khi cai sữa (ngày mang thai thứ 17 đến ngày cho con bú thứ 21), độc tính trên chuột mẹ bao gồm tử vong ở mức $\geq 0,3$ mg/kg/ngày và việc tiết sữa bị suy giảm ở tất cả các liều đã góp phần làm giảm tỷ lệ sống sót của trẻ sơ sinh ở tất cả các nhóm dùng liều (0,1 mg/kg/ngày đại diện cho khoảng 1 lần tiếp xúc toàn thân ở người với liều 4 mg/ngày dựa trên AUC).

Các nghiên cứu về độc tính sinh sản đã chỉ ra rằng pitavastatin đi qua nhau thai ở chuột cống và được tìm thấy trong các mô của thai nhi với nồng độ $\leq 36\%$ trong huyết tương của chuột mẹ sau khi dùng một liều duy nhất 1 mg/kg/ngày trong thời kỳ mang thai (ở giai đoạn cuối của quá trình tạo cơ quan).

Thời kỳ cho con bú

Tóm tắt rủi ro

Không có sẵn thông tin về sự hiện diện của pitavastatin trong sữa người hoặc động vật, tác dụng của thuốc đối với trẻ bú mẹ hoặc tác dụng của thuốc đối với việc sản xuất sữa. Tuy nhiên, người ta đã chứng minh rằng một loại thuốc khác trong nhóm này 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 bú mẹ.

Do có khả năng xảy ra các phản ứng có hại nghiêm trọng ở trẻ bú mẹ, dựa trên cơ chế hoạt động, khuyến bệnh nhân không nên cho con bú trong khi điều trị bằng pitavastatin.

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

Không có tác dụng ngoại ý nào cho thấy bệnh nhân dùng pitavastatin sẽ bị suy giảm khả năng lái xe và nguy hiểm khi sử dụng máy móc, nhưng cần lưu ý rằng chóng mặt và buồn ngủ đã được báo cáo trong khi điều trị với pitavastatin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Bảng 1 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 phòng ngừa hoặc quản lý tương tác thuốc.

Bảng 1: Tương tác thuốc làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân với pitavastatin

Cyclosporin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Cyclosporin làm tăng đáng kể mức tiếp xúc với pitavastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
<i>Can thiệp:</i>	Chống chỉ định sử dụng đồng thời cyclosporin với pitavastatin
Gemfibrozil	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: 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, kể cả pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Tránh sử dụng đồng thời gemfibrozil với pitavastatin.
Erythromycin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Erythromycin làm tăng đáng kể mức tiếp xúc với pitavastatin và làm tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.
<i>Can thiệp:</i>	Ở những bệnh nhân dùng erythromycin, không dùng quá pitavastatin 1 mg một lần mỗi ngày
Rifampin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Rifampin làm tăng đáng kể nồng độ đỉnh của pitavastatin và tăng nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân.



<i>Can thiệp:</i>	Ở những bệnh nhân dùng rifampin, không dùng quá pitavastatin 2 mg một lần mỗi ngày
Fibrates	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác 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, kể cả pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Cần nhắc xem lợi ích của việc sử dụng fibrat đồng thời với pitavastatin có lớn hơn nguy cơ gia tăng bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không.
Niacin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời liều điều chỉnh lipid (≥ 1 g/ngày) niacin với pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Cần nhắc xem lợi ích của việc sử dụng liều điều chỉnh lipid (> 1 g/ngày) của niacin đồng thời với pitavastatin có cao hơn nguy cơ gia tăng bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không.
Colchicin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: các trường hợp bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicin với statin, bao gồm cả pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Cần nhắc nguy cơ/lợi ích của việc sử dụng đồng thời colchicin với pitavastatin.

Tương tác khác:

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 pitavastatin 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

Tương kỵ của thuốc:

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng sau đây được thảo luận trong các phần khác của ghi nhãn:

- Bệnh cơ và tiêu cơ vân
- Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch
- Rối loạn chức năng gan
- Tăng HbA1c và mức đường huyết lúc đói

Kinh nghiệm nghiên cứu lâm sàng

Do các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các nghiên cứu lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Tác dụng không mong muốn ở người lớn bị tăng lipid máu nguyên phát

Trong 10 nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát và 4 nghiên cứu mở rộng nhãn mở sau đó, 3.291 bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát đã được dùng pitavastatin với liều 1 mg



đến 4 mg mỗi ngày. Thời gian tiếp xúc liên tục trung bình của pitavastatin (1 mg đến 4 mg) là 36,7 tuần (trung bình 51,1 tuần). Tuổi trung bình của bệnh nhân là 60,9 tuổi (từ 18 tuổi – 89 tuổi) và 52% là nữ. Khoảng 93% bệnh nhân là người da trắng, 7% là người châu Á/Ấn Độ, 0,2% là người Mỹ gốc Phi và 0,3% là người gốc Tây Ban Nha và những người khác.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát và các phần mở rộng nhãn mở của chúng, 3,9% (1 mg), 3,3% (2 mg) và 3,7% (4 mg) bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin đã phải ngừng sử dụng do phản ứng bất lợi. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến ngừng điều trị là: tăng creatin phosphokinase (0,6% trên 4 mg) và đau cơ (0,5% trên 4 mg).

Các phản ứng bất lợi được báo cáo ở > 2% bệnh nhân trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát và với tỷ lệ cao hơn hoặc bằng giả được trình bày trong Bảng 2. Những nghiên cứu này có thời gian điều trị lên đến 12 tuần.

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn ($\geq 2\%$ và $\geq$ giả được) ở người lớn mắc chứng tăng lipid máu nguyên phát trong các nghiên cứu kéo dài tới 12 tuần

Tác dụng không mong muốn	Giả được (n=208) %	Pitavastatin 1 mg (n=309) %	Pitavastatin 2 mg (n=951) %	Pitavastatin 4 mg (n=1540) %
Đau cơ	1,4	1,9	2,8	3,1
Táo bón	1,9	3,6	1,5	2,2
Bệnh tiêu chảy	1,9	2,6	1,5	1,9
Đau lưng	2,9	3,9	1,8	1,4
Đau ở tứ chi	1,9	2,3	0,6	0,9

Các tác dụng không mong muốn khác được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng là đau khớp, nhức đầu, cúm và viêm mũi họng.

Phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban, ngứa và nổi mề đay đã được báo cáo với pitavastatin.

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

Tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân trưởng thành nhiễm HIV bị rối loạn lipid máu

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, có đối chứng kéo dài 52 tuần, 252 bệnh nhân nhiễm HIV bị rối loạn lipid máu được điều trị bằng pitavastatin 4 mg một lần mỗi ngày (n=126) hoặc một statin khác (n=126). Tất cả các bệnh nhân đều đang điều trị bằng thuốc kháng virus (không bao gồm darunavir) và có RNA HIV-1 dưới 200 bản sao/mL và số lượng CD4 lớn hơn 200 tế bào/ μ L trong ít nhất 3 tháng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Thông tin an toàn của pitavastatin nhìn chung phù hợp với thông tin quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng được mô tả ở trên. Một bệnh nhân (0,8%) được điều trị bằng pitavastatin có giá trị creatin phosphokinase cao nhất vượt quá 10 lần giới hạn bình thường trên (ULN), giá trị này tự trở về bình thường. Bốn bệnh nhân (3%) được điều trị bằng pitavastatin có ít nhất một giá trị ALT vượt quá 3 lần nhưng thấp hơn 5 lần ULN, không có trường hợp nào dẫn đến phải ngừng thuốc.

Tác dụng không mong muốn ở bệnh nhi từ 8 tuổi trở lên mắc bệnh HeFH

Trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng giả được, kéo dài 12 tuần về pitavastatin 1 mg, 2 mg và 4 mg một lần mỗi ngày ở 82 bệnh nhi từ 8 tuổi đến 16 tuổi mắc HeFH và một thử nghiệm nhãn mở kéo dài 52 tuần ở 85 bệnh nhi mắc HeFH, đặc tính an toàn tương tự như ở người lớn.

Kinh nghiệm sau lưu hành

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng pitavastatin sau khi được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn 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 việc sử dụng statin.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, tăng HbA1c, nồng độ glucose huyết 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.

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, trầm cảm. Các báo cáo hiếm gặp về suy giảm nhận thức (ví dụ như mất trí nhớ, lú lẫn, hay quên, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ) 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 hệ thống sinh sản và vú: rối loạn cương dương.

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

Rối loạn da và mô dưới da: lichen phẳng.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có điều trị đặc hiệu cho quá liều pitavastatin được biết đến. Chạy thận nhân tạo đường như không mang lại lợi ích do tỷ lệ liên kết với protein cao của pitavastatin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10AA08

Cơ chế hoạt động

Pitavastatin là chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, enzyme xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, một bước giới hạn tốc độ trong con đường sinh tổng hợp cholesterol. Kết quả là, số lượng các thụ thể LDL ở gan được tăng lên, thúc đẩy sự hấp thu LDL tuần hoàn từ máu, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (TC). Sự ức chế tổng hợp cholesterol trong gan kéo dài cũng làm giảm mức độ lipoprotein tỷ trọng rất thấp.

Tác dụng dược lực học

Điện sinh lý học tim

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, song song 4 chiều, so sánh hoạt chất 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 đến 16 mg (gấp 4 lần liều khuyến cáo tối đa là 4 mg mỗi ngày).

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 tăng lên theo cách tương ứng với liều lượng đối với các liều pitavastatin đơn lẻ từ 1 mg đến 24 mg x 1 lần/ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối của dung dịch uống pitavastatin là 51%. C_{max} và AUC của pitavastatin không khác nhau khi dùng thuốc buổi tối hoặc buổi sáng. Ở những người tình nguyện viên khỏe mạnh sử dụng 4 mg pitavastatin, phần trăm thay đổi so với ban đầu của LDL-C vào buổi tối hôm sau liều lượng lớn hơn một chút so với liều sau đó vào buổi sáng. Pitavastatin hấp thu ở ruột non nhưng rất ít hấp thu ở đại tràng.

Ảnh hưởng của thức ăn

Sử dụng pitavastatin với một bữa ăn nhiều chất béo (hàm lượng chất béo 50%) làm giảm lượng pitavastatin C_{max} xuống 43% nhưng không làm giảm đáng kể AUC của pitavastatin.

Phân bố



Pitavastatin liên kết với hơn 99% protein huyết tương, chủ yếu với albumin và alpha 1-acid glycoprotein và thể tích phân bố trung bình là khoảng 148 L.

Chuyển hóa

Con đường chuyển hóa chính của pitavastatin là glucuronid hóa ở gan qua uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) tạo thành pitavastatin lacton. 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 là lacton, được hình thành thông qua liên hợp este của pitavastatin glucuronid bởi UGTs (UGT1A3 và UGT2B7).

Thải trừ

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

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

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

Bệnh nhân trẻ em

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 của pitavastatin trong huyết tương ở mức đáy (đối với liều 2 mg và 4 mg) và 1 giờ sau liều phụ thuộc vào liều. Đã quan sát thấy sự gia tăng nồng độ pitavastatin lactone trong huyết tương ở mức đáy và sau 1 giờ dùng thuốc phụ thuộc vào liều.

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 giới.

Nhóm chủng tộc hoặc sắc tộc

Trong các nghiên cứu dược động học, $C_{\max}$ và AUC của pitavastatin ở người tình nguyện khỏe mạnh là người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi thấp hơn lần lượt là 21 và 5% so với người tình nguyện khỏe mạnh là 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 những bệnh nhân suy thận vừa phải (tốc độ lọc cầu thận ước tính là 30 – 59 mL/phút/1,73 m²) và bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo, AUC_{0-inf} của pitavastatin cao hơn tương ứng 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, những bệnh nhân bị suy thận nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính 15 – 29 mL/phút/1,73 m²) không được thẩm tách máu được dùng một liều pitavastatin 4 mg duy nhất. AUC_{0-inf} và $C_{\max}$ lần lượt cao hơn 36% và 18% so với ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Đối với cả bệnh nhân suy thận nặng và người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ phân 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

Việc sử dụng pitavastatin được so sánh ở những người tình nguyện khỏe mạnh và những bệnh nhân bị suy gan ở các mức độ khác nhau. $C_{\max}$ và AUC_{inf} của pitavastatin ở bệnh nhân suy gan trung bình (bệnh 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 (bệnh Child-Pugh A), $C_{\max}$ và AUC của



pitavastatin cao hơn lần lượt là 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.

Các nghiên cứu tương tác thuốc

Warfarin

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

Bảng 3. Ảnh hưởng của thuốc dùng đồng thời đến mức phơi nhiễm toàn thân của Pitavastatin:

Thuốc dùng đồng thời	Chế độ liều lượng	Thay đổi AUC *	Thay đổi C _{max} *
Cyclosporin	Pitavastatin 2 mg QD trong 6 ngày + cyclosporine 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 800mg/100 mg QD vào Ngày 6-16	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 ngày 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%
Ezetimibe	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimibe 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%

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

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

‡Được coi là có ý nghĩa lâm sàng.



Bảng 4. Ảnh hưởng của việc dùng đồng thời Pitavastatin đến mức phơi nhiễm toàn thân với các thuốc khác

Thuốc dùng đồng thời	Chế độ liều lượng	Thay đổi AUC *	Thay đổi 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 800mg/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 2 ngày vào ngày 9 – 24	↓ 9%	↓ 7%
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg QD vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2 ngày vào ngày 9 – 24	↓ 11%	↓ 11%
Ritonavir	Pitavastatin 4mg QD vào ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800mg/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 trong 9 ngày	R-warfarin ↑ 7%	↑ 3%
		S-warfarin ↑ 6%	↑ 3%
Ezetimibe	Pitavastatin 2 mg QD + ezetimibe 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%

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

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng % thay đổi biểu thị % chênh lệch so với dùng đơn độc loại thuốc được điều tra (nghĩa là 0% = không thay đổi).

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Gây ung thư, đột biến, suy giảm khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 92 tuần ở chuột được cho dùng pitavastatin, ở liều dung nạp tối đa là 75 mg/kg/ngày với mức phơi nhiễm tối đa toàn thân (AUC) gấp 26 lần mức phơi nhiễm tối đa trên lâm sàng ở mức 4 mg mỗi ngày, không có khối u liên quan đến thuốc.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài 92 tuần ở chuột cống dùng pitavastatin với liều 1, 5, 25 mg/kg/ngày qua đường uống, có sự gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc các khối u tế bào nang tuyến giáp ở liều 25 mg/kg/ngày, gấp 295 lần. Phơi nhiễm toàn thân ở người dựa trên AUC ở liều tối đa 4 mg mỗi ngày cho người.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư của chuột biến đổi gen (Tg rasH2) kéo dài 26 tuần, trong đó động vật được cho dùng pitavastatin với liều 30, 75 và 150 mg/kg/ngày bằng đường uống, không quan sát thấy khối u đáng kể về mặt lâm sàng nào.

Pitavastatin không gây đột biến trong thử nghiệm Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli* có và không có hoạt hóa chuyển hóa, thử nghiệm vi nhân sau một lần sử dụng ở chuột nhắt và nhiều lần sử dụng ở chuột cống, thử nghiệm tổng hợp DNA đột xuất ở chuột cống và thử nghiệm Comet ở chuột nhắt. Trong thử nghiệm quang sai nhiễm sắc thể, khả năng tạo clastogen được quan sát thấy ở liều cao nhất được thử nghiệm, điều này cũng gây ra mức độ gây độc tế bào cao.



Pitavastatin không có tác dụng phụ đối với khả năng sinh sản của chuột đực và cái ở liều uống lần lượt là 10 và 30 mg/kg/ngày, ở mức phơi nhiễm toàn thân gấp 56 lần và 354 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở mức 4 mg mỗi ngày dựa trên AUC.

Điều trị bằng pitavastatin ở thỏ dẫn đến tử vong ở thỏ đực và thỏ cái khi dùng liều 1 mg/kg/ngày (gấp 30 lần phơi nhiễm toàn thân trên lâm sàng ở liều 4 mg mỗi ngày dựa trên AUC) và cao hơn trong một nghiên cứu về khả năng sinh sản. Mặc dù nguyên nhân cái chết không được xác định, nhưng thỏ có dấu hiệu nhiễm độc thận cho thấy có thể thiếu máu cục bộ. Liều thấp hơn (gấp 15 lần phơi nhiễm toàn thân ở người) không cho thấy độc tính đáng kể ở nam giới và nữ giới trưởng thành. Tuy nhiên, người ta quan sát thấy giảm làm tổ, tăng tái hấp thu và giảm khả năng sống sót của bào thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ dưới 30°C, trong bao bì thương phẩm.

Hạn sử dụng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Nhà sản xuất

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Địa chỉ: Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad. No: 299 81100 DÜZCE/TURKEY (Thổ Nhĩ Kỳ)