



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RECHOPID 30

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất: Pravastatin natri 30 mg

Thành phần tá dược: Mannitol, microcrystalline cellulose 102, croscarmellose sodium, magnesi oxid, hypromellose E6, magnesi stearat, talc, butylated hydroxytoluene (BHT)

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén.

Mô tả: Viên nén hình tròn, màu trắng đến ngà vàng, cạnh và thành viên lảnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Tăng cholesterol máu

Điều trị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng khi sự đáp ứng với chế độ ăn kiêng và các biện pháp không dùng thuốc khác (như tập luyện, giảm cân) chưa đầy đủ.

Dự phòng tiên phát

Giảm tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân tăng cholesterol máu trung bình hoặc nặng và có nguy cơ cao mắc các biến cố tim mạch lần đầu, như một biện pháp hỗ trợ cho chế độ ăn kiêng.

Dự phòng thứ phát

Giảm tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim hoặc đau thắt ngực không ổn định và có mức cholesterol máu bình thường hoặc tăng như một biện pháp hỗ trợ để điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác.

Sau ghép tạng

Giảm tình trạng tăng lipid máu ở bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch sau ghép tạng rắn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Khuyến cáo sử dụng dạng bào chế phù hợp với liều dùng.

Trước khi bắt đầu điều trị bằng pravastatin, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát gây tăng cholesterol máu và bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn chuẩn giảm lipid và tiếp tục chế độ ăn này trong suốt quá trình điều trị.

Pravastatin natri được dùng đường uống một lần mỗi ngày, tốt nhất là vào buổi tối, trong hoặc xa bữa ăn.

Tăng cholesterol máu: Khoảng liều khuyến cáo là 10-40 mg x 1 lần/ngày. Đáp ứng với điều trị có thể được thấy trong vòng 1 tuần và tác dụng tối đa thường đạt sau 4 tuần, do đó cần tiến hành kiểm tra lipid định kỳ và điều chỉnh liều cho phù hợp. Liều tối đa hàng ngày là 40 mg.

Dự phòng biến cố tim mạch: Trong tất cả các thử nghiệm dự phòng mắc và tử vong do bệnh tim mạch, chỉ có một mức liều khởi đầu và liều duy trì được nghiên cứu là 40 mg mỗi ngày.

Sau ghép tạng: Sau khi ghép tạng, liều khởi đầu được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị ức chế miễn dịch là 20 mg/ngày. Tùy thuộc vào các chỉ số về lipid, có thể điều chỉnh liều lên tới 40 mg dưới sự theo dõi chặt chẽ của bác sĩ.

Trẻ em (8-18 tuổi) bị tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử: Khoảng liều khuyến cáo là 10-20 mg x 1 lần/ngày cho trẻ em từ 8-13 tuổi vì liều lớn hơn 20 mg chưa được nghiên cứu ở nhóm tuổi này và 10-40 mg/ngày cho trẻ em từ 14-18 tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này trừ khi có các yếu tố nguy cơ xảy ra tiêu cơ vân hoặc một số tương tác thuốc và một số đối tượng bệnh nhân đặc biệt.

Suy thận hoặc suy gan: Liều khởi đầu được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc suy gan đáng kể là 10 mg/ngày. Liều nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của các chỉ số về lipid và dưới sự theo dõi của bác sĩ.

Kết hợp với các thuốc khác: Tác dụng làm giảm lipid của pravastatin natri trên cholesterol toàn phần và LDL-cholesterol được tăng lên khi kết hợp với nhựa gắn acid mật (ví dụ colestyramin, colestipol). Nên uống pravastatin natri trước 1 giờ hoặc sau ít nhất 4 giờ kể từ khi uống nhựa gắn acid mật.

Đối với bệnh nhân đang dùng ciclosporin cùng hoặc không cùng các thuốc ức chế miễn dịch khác, nên bắt đầu điều trị với pravastatin natri 20 mg x 1 lần/ngày và nên thận trọng khi tăng liều lên 40 mg.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài và không rõ nguyên nhân vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

Phụ nữ có thai và cho con bú.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Pravastatin chưa được đánh giá ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử. Liệu pháp không thích hợp khi tăng cholesterol máu do tăng HDL-cholesterol.

Đối với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, không khuyến cáo kết hợp pravastatin với các fibrat.

Ở trẻ em trước tuổi dậy thì, bác sĩ cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ của việc điều trị trước khi bắt đầu điều trị.

Rối loạn trên gan

Cũng như các thuốc làm giảm lipid khác, nồng độ transaminase ở gan tăng vừa phải đã được ghi nhận. Trong phần lớn các trường hợp, nồng độ transaminase ở gan trở về giá trị ban đầu mà không cần ngừng điều trị. Cần đặc biệt lưu ý đối với những bệnh nhân bị tăng nồng độ transaminase và nên ngừng điều trị nếu tăng alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST) vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường và kéo dài.

Cần thận trọng khi dùng pravastatin cho bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh gan hoặc uống nhiều rượu.

Khuyến cáo làm xét nghiệm enzym gan trước khi bắt đầu điều trị bằng statin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm sau đó.

Rối loạn trên cơ

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác (statin), pravastatin có liên quan đến khởi phát đau cơ, bệnh cơ và rất hiếm khi gây tiêu cơ vân. Bệnh cơ phải được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị bằng statin mà có các triệu chứng trên cơ không rõ nguyên nhân như đau cơ hoặc căng cơ, yếu cơ hoặc chuột rút cơ. Trong những trường hợp này, cần xét nghiệm nồng độ creatine kinase (CK) (xem bên dưới). Nên tạm thời ngừng điều trị bằng statin khi nồng độ CK > 5 x ULN hoặc khi có các triệu chứng lâm sàng nghiêm trọng. Rất hiếm trường hợp (khoảng 1 trên 100.000 bệnh nhân-năm) bị tiêu cơ vân, có hoặc không kèm suy thận thứ phát. Tiêu cơ vân là một tình trạng cấp tính có khả năng gây tử vong, có thể xuất hiện bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị và được đặc trưng bởi sự phá hủy các cơ lớn liên quan đến nồng độ CK tăng cao (thường > 30 hoặc 40 x ULN) dẫn đến myoglobin niệu.

Nguy cơ mắc bệnh cơ khi dùng statin phụ thuộc vào mức độ phơi nhiễm và do đó có thể thay đổi theo từng thuốc (do tính thân lipid và sự khác biệt về dược động học), bao gồm cả liều lượng và khả năng tương tác thuốc.

Mặc dù không có chống chỉ định đối với bệnh cơ khi kê đơn statin, nhưng nó là một yếu tố ảnh hưởng nhất định có thể làm tăng nguy cơ gặp độc tính trên cơ và do đó cần đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ và theo dõi lâm sàng đặc biệt. Xét nghiệm CK được chỉ định trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân này (xem bên dưới).

Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cơ trong khi điều trị bằng statin tăng lên khi sử dụng đồng thời với các thuốc có tương tác. Việc sử dụng các fibrat đơn độc đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Nên tránh sử dụng kết hợp statin và fibrat. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời statin và acid nicotinic. Sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh cơ cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng các statin khác kết hợp với thuốc ức chế chuyển hóa cytochrome P450. Điều này có thể là do các tương tác dược động học chưa được ghi nhận đối với pravastatin (xem mục *Tương*

tác thuốc). Khi kết hợp điều trị với statin, các triệu chứng trên cơ thường hết sau khi ngừng điều trị bằng statin.

Rất hiếm có báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị bằng một vài statin. IMNM có biểu hiện lâm sàng là: yếu các cơ gần dai dẳng và tăng creatin kinase huyết thanh, tình trạng này vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Định lượng creatin kinase

Theo dõi thường xuyên nồng độ creatine kinase (CK) hoặc nồng độ các enzym khác ở cơ không được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng statin nhưng không có triệu chứng. Tuy nhiên, nên xét nghiệm CK trước khi bắt đầu điều trị bằng statin ở những bệnh nhân có các yếu tố ảnh hưởng đặc biệt và ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng trên cơ trong khi điều trị bằng statin. Nếu nồng độ CK tăng cao đáng kể so với ban đầu ($> 5 \times \text{ULN}$), nên xét nghiệm lại nồng độ CK sau khoảng 5-7 ngày để khẳng định kết quả. Khi xét nghiệm nồng độ CK, cần lưu ý các yếu tố tiềm ẩn khác có thể gây tổn thương cơ tạm thời, chẳng hạn như luyện tập gắng sức hoặc chấn thương cơ.

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 phổi mô kẽ

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

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy các statin làm tăng glucose huyết và ở một số bệnh nhân có nguy cơ cao mắc đái tháo đường, có thể làm tăng glucose huyết tới mức cần chế độ chăm sóc chính thức cho người mắc đái tháo đường. Tuy nhiên, sự giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin vượt trội hơn nguy cơ này và do đó không phải là lý do để ngừng statin. Bệnh nhân có các yếu

tổ nguy cơ (glucose huyết lúc đói 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tăng triglycerid, tăng huyết áp) nên được theo dõi lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia.

Acid fusidic

Pravastatin không được dùng đồng thời với các chế phẩm có tác dụng toàn thân của hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần phải dùng acid fusidic toàn thân, nên ngừng statin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp statin với acid fusidic. Bệnh nhân nên đến gặp bác sĩ ngay nếu có bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc mềm cơ.

Liệu pháp statin có thể được áp dụng lại sau 7 ngày kể từ khi ngừng acid fusidic.

Trong trường hợp cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, như để điều trị các nhiễm khuẩn nặng, chỉ nên cân nhắc sử dụng đồng thời pravastatin và acid fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

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

Phụ nữ có thai

Chống chỉ định dùng pravastatin trong thời kỳ mang thai. Chỉ nên dùng cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản khi họ chắc chắn không mang thai và đã được cảnh báo về các nguy cơ có thể xảy ra. Nếu bệnh nhân có kế hoạch mang thai hoặc có thai, phải thông báo ngay cho bác sĩ và nên ngừng sử dụng pravastatin do nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Một lượng nhỏ pravastatin được bài tiết qua sữa mẹ, do đó chống chỉ định dùng pravastatin trong thời kỳ cho con bú.

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

Pravastatin không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng có thể xảy ra chóng mặt và rối loạn thị giác trong quá trình điều trị.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tăng nguy cơ tổn thương cơ khi sử dụng statin đồng thời với các thuốc sau:

- Gemfibrozil
- Các thuốc hạ cholesterol máu nhóm fibrat khác
- Niacin liều cao (> 1 g/ngày)
- Colchicin

Các fibrat

Việc sử dụng các fibrat đơn độc đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Đã có báo cáo về sự gia tăng nguy cơ xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến cơ, bao gồm tiêu cơ vân khi dùng

đồng thời fibrat với các statin khác. Không thể loại trừ các tác dụng không mong muốn này với pravastatin, do đó nên tránh kết hợp pravastatin với các fibrat (ví dụ gemfibrozil, fenofibrat). Nếu cần phải kết hợp, bệnh nhân cần được theo dõi lâm sàng và CK cẩn thận.

Colestyramin/Colestipol

Dùng đồng thời làm giảm sinh khả dụng của pravastatin khoảng 40-50%. Không có sự giảm có ý nghĩa lâm sàng về sinh khả dụng hoặc hiệu quả điều trị khi uống pravastatin 1 giờ trước hoặc 4 giờ sau khi uống colestyramin hoặc 1 giờ trước khi uống colestipol.

Ciclosporin

Dùng đồng thời pravastatin và ciclosporin làm tăng khoảng 4 lần mức phơi nhiễm toàn thân với pravastatin. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, sự gia tăng phơi nhiễm pravastatin có thể lớn hơn. Khuyến cáo theo dõi lâm sàng và sinh hóa ở bệnh nhân dùng phối hợp này.

Thuốc kháng vitamin K

Cũng như các thuốc ức chế HMG-CoA reductase khác, việc bắt đầu điều trị hoặc điều chỉnh liều pravastatin ở những bệnh nhân đang điều trị đồng thời với các thuốc kháng vitamin K (ví dụ warfarin hoặc một thuốc chống đông máu coumarin khác) có thể làm tăng tỷ lệ bình thường hóa quốc tế (INR). Ngừng hoặc giảm liều pravastatin có thể làm giảm INR. Trong những trường hợp này, cần theo dõi INR thích hợp.

Kháng sinh nhóm macrolid

Kháng sinh nhóm macrolid có thể làm tăng nồng độ statin khi dùng kết hợp. Cần thận trọng khi dùng pravastatin với các kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ erythromycin, clarithromycin, roxithromycin) do có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ.

Một trong hai nghiên cứu về tương tác giữa pravastatin và erythromycin đã ghi nhận sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về AUC (70%) và Cmax (121%) của pravastatin. Trong một nghiên cứu tương tự với clarithromycin, sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về AUC (110%) và Cmax (127%) đã được ghi nhận. Mặc dù những thay đổi này là nhỏ, nên thận trọng khi kết hợp pravastatin với erythromycin hoặc clarithromycin.

Warfarin và các thuốc chống đông máu đường uống khác

Các thông số về sinh khả dụng ở trạng thái ổn định của pravastatin không bị thay đổi sau khi dùng warfarin. Dùng kéo dài 2 thuốc này không gây ra bất kỳ thay đổi nào về tác dụng chống đông máu của warfarin.

Acid fusidic

Nguy cơ mắc bệnh cơ, kể cả tiêu cơ vân, có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic đường toàn thân với statin. Chưa rõ cơ chế của tương tác này (cho dù đó là dược động học hoặc dược lực học, hoặc cả hai). Đã có các báo cáo tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân điều trị phối hợp này.



Nếu cần điều trị bằng acid fusidic đường toàn thân, nên ngừng điều trị với pravastatin trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic.

Colchicin

Cần thận trọng khi sử dụng: Do nguy cơ mắc bệnh cơ/tiêu cơ vân tăng lên, nên theo dõi lâm sàng và sinh học, đặc biệt khi bắt đầu kết hợp pravastatin và colchicin.

Nicotinic acid

Nguy cơ nhiễm độc cơ tăng lên khi dùng đồng thời statin với nicotinic acid. Trong một nghiên cứu, bệnh nhân người Trung Quốc dùng nicotinic acid cộng với laropiprant đồng thời với simvastatin được báo cáo là có tỷ lệ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân cao hơn so với người da trắng.

Rifampicin

Trong một nghiên cứu tương tác trong đó pravastatin được dùng cùng với rifampicin, đã quan sát thấy AUC và Cmax của pravastatin tăng gấp gần 3 lần. Do đó, nên thận trọng khi kết hợp pravastatin với rifampicin nếu cả hai được dùng cùng một lúc. Không xảy ra tương tác nếu dùng 2 thuốc này cách nhau ít nhất 2 giờ.

Lenalidomid

Tăng nguy cơ tiêu cơ vân khi kết hợp statin với lenalidomid. Cần tăng cường theo dõi lâm sàng và sinh học trong những tuần đầu điều trị.

Các chất được chuyển hóa bởi cytochrome P450

Pravastatin không bị chuyển hóa ở mức độ có ý nghĩa lâm sàng bởi cytochrome P450. Do đó các thuốc được chuyển hóa hoặc ức chế cytochrome P450 có thể được thêm vào chế độ điều trị ổn định của pravastatin mà không gây ra những thay đổi đáng kể về nồng độ pravastatin trong huyết tương như đã ghi nhận ở các statin khác. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa giữa pravastatin với một số thuốc, đặc biệt với những thuốc là cơ chất/chất ức chế CYP3A4 như diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, chất ức chế protease, nước ép bưởi chùm và chất ức chế CYP2C9 (như fluconazol).

Các thuốc khác

Trong các nghiên cứu về tương tác thuốc, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sinh khả dụng khi dùng pravastatin với acid acetylsalicylic, thuốc kháng acid (khi uống trước pravastatin 1 giờ), nicotinic acid hoặc probucol.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tần suất của các phản ứng có hại được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa rõ (chưa thể ước tính từ dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Thử nghiệm lâm sàng: Pravastatin đã được nghiên cứu ở liều 40 mg trong 7 thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược trên 21.000 bệnh nhân được điều trị bằng pravastatin (n = 10764) hoặc giả dược (n = 10719), đại diện cho hơn 47.000 bệnh nhân-năm phơi nhiễm pravastatin. Hơn 19.000 bệnh nhân được theo dõi trong thời gian trung bình 4,8-5,9 năm.

Các phản ứng có hại của thuốc sau đây đã được báo cáo; không có phản ứng nào xảy ra với tỷ lệ vượt quá 0,3% ở nhóm pravastatin so với nhóm giả dược.

Rối loạn thần kinh

Ít gặp: choáng váng, đau đầu, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ.

Chưa rõ: bệnh nhược cơ.

Rối loạn thị giác

Ít gặp: rối loạn thị lực (bao gồm nhìn mờ và nhìn đôi).

Chưa rõ: nhược cơ mắt

Rối loạn tiêu hóa

Ít gặp: khó tiêu/ợ nóng, đau bụng, buồn nôn/nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi.

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: ngứa, phát ban, mề đay, bất thường về da đầu/tóc (bao gồm rụng tóc).

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: tiểu tiện bất thường (bao gồm khó tiểu, tần suất đi tiểu, tiểu đêm)

Rối loạn sinh sản và tuyến vú

Ít gặp: rối loạn chức năng tình dục.

Rối loạn toàn thân

Ít gặp: mệt mỏi.

Các tác động trên lâm sàng đặc biệt lưu ý

Cơ xương: Các tác động trên cơ xương, ví dụ đau cơ xương bao gồm đau khớp, chuột rút cơ, đau cơ, yếu cơ và tăng nồng độ CK đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ đau cơ (1,4% pravastatin so với 1,4% giả dược) và yếu cơ (0,1% pravastatin so với <0,1% giả dược) và tỷ lệ nồng độ CK > 3 x ULN và > 10 x ULN trong các nghiên cứu CARE, WOSCOPS và LIPID là tương đương với giả dược (lần lượt là 1,6% pravastatin so với 1,6% giả dược và 1,0% pravastatin so với 1,0% giả dược).

Ảnh hưởng trên gan: Đã có báo cáo về việc tăng transaminase huyết thanh. Trong ba thử nghiệm lâm sàng dài hạn có đối chứng với giả dược là CARE, WOSCOPS và LIPID, các bất thường rõ rệt về ALT và AST (> 3 x ULN) xảy ra với tần suất tương tự ($\leq 1,2\%$) ở cả hai nhóm điều trị.

Sau khi thuốc lưu hành

Ngoài các phản ứng trên, các tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo trong quá trình lưu hành pravastatin:

Rối loạn thần kinh

Rất hiếm gặp: viêm đa dây thần kinh ngoại biên, đặc biệt khi dùng kéo dài, dị cảm.

Rối loạn miễn dịch

Rất hiếm gặp: Phản ứng quá mẫn: phản vệ, phù mạch, hội chứng giống lupus ban đỏ.

Rối loạn tiêu hóa

Rất hiếm gặp: viêm tụy.

Rối loạn gan mật

Rất hiếm gặp: vàng da, viêm gan, hoại tử gan tối cấp.

Chưa rõ: suy gan gây từ vong và không gây từ vong

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm gặp: tiêu cơ vân, có thể kèm suy thận cấp thứ phát sau myoglobin niệu, bệnh về cơ, viêm cơ, viêm da cơ.

Ít gặp: bệnh ở gân, đặc biệt là viêm gân, đôi khi biến chứng do đứt gân.

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

Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm gặp: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng.

Rất hiếm gặp: viêm cơ-da.

Chưa rõ: phát ban bao gồm - phát ban dạng lichen.

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

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

- Ác mộng.

- Trầm cảm.

- Một vài trường hợp mắc bệnh phổi mô kẽ, đặc biệt khi điều trị kéo dài.

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

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Cho đến nay, có rất ít kinh nghiệm về việc sử dụng quá liều pravastatin. Không có biện pháp điều trị đặc hiệu trong trường hợp quá liều. Trong trường hợp này, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ cần được thực hiện.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10AA03

Pravastatin là chất ức chế cạnh tranh với 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, là enzym xúc tác cho bước đầu tiên và cũng là bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol và tạo ra tác dụng giảm lipid theo hai cách.

Thứ nhất, với khả năng ức chế cạnh tranh thuận nghịch và đặc hiệu với HMG-CoA reductase, nó có tác dụng giảm nhẹ quá trình tổng hợp cholesterol nội bào. Điều này dẫn đến sự gia tăng số lượng các thụ thể LDL trên bề mặt tế bào và tăng cường quá trình dị hóa qua trung gian thụ thể và thanh thải LDL-cholesterol trong tuần hoàn.

Thứ hai, pravastatin ức chế sản xuất LDL bằng cách ức chế gan tổng hợp VLDL-cholesterol, tiền chất của LDL-cholesterol.

Ở cả người khỏe mạnh và bệnh nhân bị tăng cholesterol máu, pravastatin natri làm giảm các chỉ số lipid sau: cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, apolipoprotein B, VLDL-cholesterol và triglycerid; trong khi HDL-cholesterol và apolipoprotein A tăng cao.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Pravastatin được dùng đường uống ở dạng có hoạt tính. Pravastatin được hấp thu nhanh; nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau 1-1,5 giờ. Trung bình, 34% liều dùng đường uống được hấp thu, với sinh khả dụng tuyệt đối là 17%.

Sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa dẫn đến giảm sinh khả dụng, nhưng hiệu quả làm giảm cholesterol của pravastatin là không đổi khi dùng cùng thức ăn hoặc không.

Sau khi hấp thu, 66% pravastatin bị chuyển hóa lần đầu qua gan, đây là vị trí tác dụng chính của nó và là vị trí chính của sự tổng hợp cholesterol và thanh thải LDL-cholesterol. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh rằng pravastatin được vận chuyển vào tế bào gan và với lượng ít hơn đáng kể vào các tế bào khác.

Theo quan điểm chuyển hóa lần đầu qua gan, nồng độ pravastatin trong huyết tương chỉ có giá trị hạn chế trong việc dự đoán hiệu quả hạ lipid máu.

Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng.

Phân bố

Khoảng 50% pravastatin liên kết với protein huyết tương.

Thể tích phân bố khoảng 0,5 l/kg.

Một lượng nhỏ pravastatin đi vào sữa mẹ.

Chuyển hóa và thải trừ

Pravastatin không bị chuyển hóa đáng kể bởi cytochrome P450 cũng như không phải là cơ chất hay chất ức chế p-glycoprotein mà là cơ chất của các protein vận chuyển khác.

Sau khi uống, 20% liều ban đầu được thải trừ qua nước tiểu và 70% qua phân. Thời gian bán thải trong huyết tương của pravastatin khi dùng đường uống là 1,5-2 giờ.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, 47% liều dùng được thải trừ qua thận và 53% qua thải trừ qua mật và chuyển hóa sinh học. Sản phẩm chuyển hóa chính của pravastatin là chất chuyển hóa đồng phân 3- α -hydroxy. Chất chuyển hóa này có hoạt tính ức chế HMG- CoA reductase bằng 1/10 đến 1/4 so với hợp chất gốc.

Độ thanh thải toàn thân của pravastatin là 0,81 l/h/kg và độ thanh thải qua thận là 0,38 l/h/kg cho thấy sự bài tiết qua ống thận.

Các đối tượng có nguy cơ

Trẻ em: Giá trị Cmax và AUC trung bình của pravastatin ở trẻ em được tính gộp theo tuổi và giới tính tương tự như các giá trị quan sát được ở người lớn sau khi uống một liều 20 mg.

Suy gan: Phơi nhiễm toàn thân với pravastatin và các chất chuyển hóa ở bệnh nhân xơ gan do rượu tăng lên khoảng 50% so với bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Suy thận: Không có sự thay đổi đáng kể nào ở bệnh nhân suy thận nhẹ. Tuy nhiên, suy thận nặng và trung bình có thể dẫn đến sự phơi nhiễm toàn thân với pravastatin và các chất chuyển hóa tăng gấp hai lần.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, 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

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM CÔNG NGHỆ CAO ABIPHA

Địa chỉ: Lô đất CN-2, Khu công nghiệp Phú Nghĩa, Xã Phú Nghĩa, Huyện Chương Mỹ, Thành phố Hà Nội