



PITAVASTATIN 2 MG/4MG

Pitavastatin

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Chỉ định: Trẻ em.

Độc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

CÔNG THỨC

Pitavastatin 2 mg:

Thành phần dược chất: Pitavastatin (dưới dạng pitavastatin calcium).....2 mg
Thành phần tá dược: Sodium Carbonate Anhydrous, Silica Colloidal Anhydrous, Prosolv® Easy Tab SP LM (Cellulose Microcrystalline: Silica Colloidal Anhydrous: Sodium Starch Glycolate: Sodium Stearyl Fumarate), Opadry® AMB II 88A180040 White (Polyvinyl alcohol: Talc: Titanium dioxide (E171): Glycerol monocaprylocaprate Type 1: Sodium lauryl sulfate),vd 01 viên

Pitavastatin 4 mg:

Thành phần dược chất: Pitavastatin (dưới dạng pitavastatin calcium).....4 mg
Thành phần tá dược: Sodium Carbonate Anhydrous, Silica Colloidal Anhydrous, Prosolv® Easy Tab SP LM (Cellulose Microcrystalline: Silica Colloidal Anhydrous: Sodium Starch Glycolate: Sodium Stearyl Fumarate), Opadry® AMB II 88A180040 White (Polyvinyl alcohol: Talc: Titanium dioxide (E171): Glycerol monocaprylocaprate Type 1: Sodium lauryl sulfate).....vd 01 viên

DẠNG BẢO CHẾ

Pitavastatin 2 mg: Viên nén bao phim hình tròn màu trắng, đường kính 8 mm, một mặt khắc số "2".

Pitavastatin 4 mg: Viên nén bao phim hình tròn màu trắng, đường kính 10 mm.

CHỈ ĐỊNH

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

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn giảm cholesterol trước và trong quá trình điều trị.

Liều khởi đầu thông thường là 1 mg một lần mỗi ngày, việc điều chỉnh liều nên được thực hiện sau 4 tuần điều trị.

Liều lượng nên được cá thể hóa cho từng bệnh nhân tùy thuộc nồng độ LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Liều khuyến cáo tối đa là 4 mg một lần mỗi ngày.

Người già

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

Trẻ em

Trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 tuổi trở lên:

Việc sử dụng thuốc ở trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị tăng lipid máu và nên được theo dõi thường xuyên.

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu có tính chất gia đình dị hợp tử, liều khởi đầu thông thường là 1 mg một lần mỗi ngày. Việc hiệu chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều lượng nên được cá thể hóa cho từng bệnh nhân tùy thuộc nồng độ LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Ở trẻ em từ 6 đến 9 tuổi, liều tối đa hàng ngày là 2 mg. Ở trẻ em từ 10 tuổi trở lên, liều tối đa hàng ngày là 4 mg.

Trẻ em dưới 6 tuổi:

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

Bệnh nhân suy thận

Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ nhưng nên thận trọng khi sử dụng pitavastatin. Dữ liệu với liều 4 mg còn hạn chế ở tất cả các mức độ suy giảm chức năng thận.

Do đó, chỉ nên sử dụng liều 4 mg với sự theo dõi chặt chẽ.

Ở những người bị suy thận nặng, liều 4 mg không được khuyến cáo.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến trung bình

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

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống và nên nuốt cả viên. Sử dụng thuốc 1 lần mỗi ngày cùng hoặc không cùng thức ăn vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Liệu pháp statin thường hiệu quả hơn vào buổi tối do nhịp sinh học của quá trình chuyển hóa lipid.

Nếu trẻ em hoặc thanh thiếu niên không thể nuốt, có thể hòa tan thuốc trong một cốc nước và uống ngay. Để đảm bảo liều lượng chính xác, nên dùng một cốc nước thứ hai để tráng lại và uống ngay. Viên nén không được phân tán trong nước trái cây có tính acid hoặc sữa.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với pitavastatin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc các thuốc nhóm statin khác. Bệnh nhân suy gan nặng, bệnh gan tiến triển hoặc tăng nồng độ transaminase gan kéo dài không rõ nguyên nhân (vượt quá 3 lần giới hạn trên của mức bình thường)

Bệnh nhân bị bệnh cơ

Sử dụng đồng thời cyclosporin.

Phụ nữ có thai, phụ nữ đang cho con bú và phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản nhưng không dùng biện pháp tránh thai thích hợp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh cơ và tiêu cơ vân

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

Các yếu tố nguy cơ đối với bệnh cơ

Các yếu tố nguy cơ của bệnh cơ bao gồm từ 65 tuổi trở lên, thiếu năng tuyến giáp không được kiểm soát, suy thận, sử dụng đồng thời một số loại thuốc (bao gồm các liệu pháp hạ lipid máu khác) và dùng Pitavastatin ở mức liều cao hơn. Trong các nghiên cứu lâm sàng trước khi đưa ra thị trường, việc dùng Pitavastatin ở mức liều cao hơn 4mg một lần mỗi ngày có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc bệnh cơ nghiêm trọng. Liều khuyến cáo tối đa của Pitavastatin là 4mg mỗi ngày một lần.

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

Pitavastatin được chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng cyclosporine và không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng Gemfibrozil. Có giới hạn 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: Niacin ở liều điều chỉnh lipid (>1gam/ngày, fibrat và colchicin).

Ngừng dùng Pitavastatin khi nồng độ CK tăng đáng kể, khi có nghi ngờ hoặc đã chẩn đoán bệnh cơ. Các triệu chứng cơ và tăng CK có thể hết khi ngừng dùng Pitavastatin. Ngừng điều trị tạm thời với Pitavastatin ở những bệnh nhân đang trong tình trạng cấp tính hoặc nghiêm trọng gợi ý nguy cơ cao bị suy thận thứ phát do tiêu cơ vân (chẳng hạn như nhiễm trùng huyết; sốc; giảm thể tích tuần hoàn nặng; đại phẫu; chấn thương; rối loạn chuyển hóa, nội tiết hoặc rối loạn 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 điều trị hoặc tăng liều Pitavastatin. Hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay các cơn đau cơ, cứng cơ hoặc yếu cơ không rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu có 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

Đã có những báo cáo hiếm gặp về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM)), một bệnh cơ tự miễn, có 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. Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch được đặc trưng bởi: yếu các cơ sớ chi (proximal muscle) và tăng creatin kinase dai dẳng ngay cả khi đã ngừng điều trị statin; kháng thể anti-HMG CoA reductase dương tính; sinh tiết cơ cho thấy cơ hoại tử và có cải thiện nếu dùng các thuốc ức chế miễn dịch. Có thể cần làm thêm xét nghiệm thần kinh cơ và huyết thanh học và điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch khi cần thiết. Ngừng dùng Pitavastatin nếu nghi ngờ bệnh viêm cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch.

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 điều trị, thoáng qua, không kèm theo các triệu chứng và trở lại giá trị ban đầu hoặc cải thiện khi tiếp tục điều trị hoặc sau một thời gian ngắt quãng điều trị. Hiếm có báo cáo sau khi lưu hành về suy gan gây tử vong hoặc 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 làm xét nghiệm enzyme gan trước khi bắt đầu điều trị bằng Pitavastatin và trong trường hợp chỉ định lâm sàng yêu cầu xét nghiệm đó. Pitavastatin chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan cấp tính hoặc xơ gan mất bù. Ngừng điều trị bằng Pitavastatin ngay nếu có tổn thương gan nghiêm trọng với các dấu hiệu lâm sàng và/hoặc tăng bilirubin máu hoặc vàng da xảy ra.

Tăng HbA1c và nồng độ glucose trong huyết thanh lúc đói

Tăng HbA1c và nồng độ glucose trong 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.

Sử dụng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của Pitavastatin khi được sử dụng như một liệu pháp hỗ trợ chế độ ăn kiêng giảm Cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C) ở trẻ em từ 8 tuổi trở lên mắc bệnh tăng Cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH) đã được thiết lập. Việc sử dụng Pitavastatin cho chỉ định này được chứng minh bởi một thử nghiệm có đối chứng giả dược, mù đôi, kéo dài 12 tuần trên 82 trẻ em từ 8 đến 16 tuổi mắc bệnh HeFH và thử nghiệm nhãn mờ 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 cao tuổi

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 về tính an toàn hay hiệu quả giữa đối tượng 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. Cần thận trọng khi lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, nhận biết tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn. Theo dõi sự gia tăng nguy cơ mắc bệnh cơ ở bệnh nhân cao tuổi dùng Pitavastatin.

Suy thận

Suy thận là một yếu tố nguy cơ của bệnh cơ và tiêu cơ vân. Theo dõi sự phát triển của bệnh cơ trên tất cả bệnh nhân suy thận. Do nguy cơ mắc bệnh cơ, khuyến cáo điều chỉnh liều Pitavastatin cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (tốc độ lọc cầu thận ước tính lần là 30-59 mL/phút/1,73m² và 15-29mL/phút/1,73m²), cũng như bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu.

Suy gan

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

Thuốc chứa tá dược lactose monohydrate

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Thời kỳ mang thai

Tổng quan về nguy cơ

Việc ngừng điều trị bằng pitavastatin khi mang thai đã được công nhận. Ngoài ra, cần 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 phụ nữ có thai dựa trên cơ chế hoạt động. Ngoài ra, việc điều trị tăng lipid máu nói chung không cần thiết trong thời kỳ mang thai. Xơ vữa động mạch là một quá trình mạn tính và việc ngừng thuốc hạ lipid máu trong thời kỳ mang thai sẽ ít ảnh hưởng đến kết quả điều trị lâu dài của bệnh tăng lipid máu nguyên phát ở hầu hết bệnh nhân.

Dữ liệu có sẵn từ loạt ca bệnh và các nghiên cứu thuần tập 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 gây 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 gấp 22 lần và 4 lần mức phơi nhiễm ở người ở liều khuyến cáo tối đa cho người (MRHD) là 4mg, dựa trên AUC (xem phần Dữ liệu bên dưới).

Nguy cơ cơ bản ước tính về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với đối tượng được chỉ định là không rõ. Phản ứng có hại trong thai kỳ xảy ra bất kể tình trạng 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 nghiêm trọng và sảy thai trong thai kỳ đã được ghi nhận trên lâm sàng tương ứng 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 phơi nhiễm với statin so với 886.996 đối chứng không cho thấy tác dụng gây quái thai nghiêm trọng 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 đánh giá 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 1,87) sau khi kiểm soát các yếu tố gây nhiễu, đặc biệt là bệnh đái tháo đường đã có từ trước. 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 đưa thẳng qua đường miệng vào dạ dày, trong thời kỳ hình thành các cơ quan (ngày mang thai thứ 7-17). Không quan sát thấy phản ứng có hại nào ở liều 3 mg/kg/ngày, liều cao gấp 22 lần mức phơi nhiễm toàn thân ở người là 4 mg/kg/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 với liều 0,1; 0,3; 1 mg/kg/ngày đưa thẳng qua đường miệng vào dạ dày trong thời kỳ hình thành các cơ quan (ngày mang thai thứ 6-18). Độc tính trên thỏ mẹ bao gồm giảm trọng lượng cơ thể và sảy thai đã được quan sát thấy ở tất cả các liều được thử nghiệm (liều cao gấp 4 lần mức phơi nhiễm toàn thân ở người là 4 mg/kg/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 liều $\geq 0,3$ mg/kg/ngày và giảm tiết sữa ở tất cả các mức liều dẫn đến giảm tỷ lệ sống sót của chuột sơ sinh ở tất cả các nhóm liều (0,1 mg/kg/ngày tương đương với khoảng 1 lần mức phơi nhiễm toàn thân ở người là 4 mg/kg/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 hình thành cơ quan).

Thời kỳ cho con bú

Tổng quan về nguy cơ

Không có sẵn thông tin về sự hiện diện của Pitavastatin trong sữa người hoặc động vật, ảnh hưởng của thuốc đối với trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng 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. Các 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 nghị 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 phản ứng có hại nào cho thấy bệnh nhân dùng pitavastatin sẽ bị suy giảm khả năng lái xe và khi sử dụng máy móc nguy hiểm, nhưng cần lưu ý rằng đã có báo cáo về chóng mặt và buồn ngủ khi điều trị với pitavastatin.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ 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 mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân với Pitavastatin

Cyclosporin	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Cyclosporin làm tăng đáng kể phơi nhiễm với pitavastatin và làm tăng nguy cơ mắc 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 mắc 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 phơi nhiễm với Pitavastatin và làm tăng nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân.
<i>Can thiệp:</i>	Ở những bệnh nhân dùng Erythromycin, không dùng quá 1mg Pitavastatin 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 mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân.
<i>Can thiệp:</i>	Ở những bệnh nhân dùng Rifampin, không dùng quá 2mg Pitavastatin, một lần mỗi ngày
Fibrates	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: các thuốc hạ Cholesterol máu nhóm fibrat có thể gây bệnh cơ khi dùng đơn độc. Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi sử dụng đồng thời các fibrat với các statin, kể cả Pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Cân nhắc xem lợi ích của việc sử dụng fibrate 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 mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời Pitavastatin với Niacin ($\geq 1\text{g/ngày}$) để điều chỉnh lipid
<i>Can thiệp:</i>	Cân nhắc xem lợi ích của việc sử dụng Pitavastatin đồng thời với Niacin ($> 1\text{g/ngày}$) để điều chỉnh lipid có cao hơn nguy cơ gia tăng bệnh cơ và tiêu cơ vân hay không
Colchicine	
<i>Ảnh hưởng lâm sàng:</i>	Tăng nguy cơ tổn thương cơ: các trường hợp mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời colchicine với statin, bao gồm với Pitavastatin.
<i>Can thiệp:</i>	Cân 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

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, ở liều khuyến cáo, dưới 4% bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin phải ngừng thuốc do tác dụng phụ. Tác dụng không mong muốn liên quan đến pitavastatin được báo cáo phổ biến nhất trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là đau cơ.

Các tác dụng không mong muốn và tần suất quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên toàn thế giới và các nghiên cứu mở, ở liều khuyến cáo, được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan.

Tần suất được định nghĩa là: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$, đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$) và không được biết đến.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: thiếu máu

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: chán ăn

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: mất ngủ

Rối loạn thần kinh

Thường gặp: nhức đầu

Ít gặp: chóng mặt, loạn vị giác, buồn ngủ

Tần suất không rõ: Bệnh nhược cơ

Rối loạn mắt

Hiếm gặp: giảm thị lực

Tần suất không rõ: Nhược cơ mắt

Rối loạn tai và tai trong

Không phổ biến: ù tai

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Táo bón, Tiêu chảy, Khó tiêu, Buồn nôn

Ít gặp: Đau bụng, khô miệng, nôn mửa

Hiếm gặp: Chứng đau lưỡi, viêm tụy cấp

Rối loạn gan mật

Ít gặp: tăng transaminase (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase)

Hiếm gặp: Vàng da ú mật

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp: mày đay, ban đỏ

Không rõ tần suất: Phù mạch

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: Đau cơ, Đau khớp

Ít gặp: Co thắt cơ

Chưa rõ tần suất: Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch, hội chứng giống Lupus

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Pollaki niệu

Không phổ biến: tiểu rất

Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

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

Tăng creatinine kinase trong máu >3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) xảy ra ở 49 trên 2800 (1,8%) bệnh nhân dùng pitavastatin trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Mức ≥ 10 lần ULN với các triệu chứng cơ đồng thời là rất hiếm và chỉ được quan sát thấy ở một bệnh nhân trong số 2406 bệnh nhân được điều trị bằng 4 mg pitavastatin (0,04%) trong quá trình thử nghiệm lâm sàng.

Trẻ em

Cơ sở dữ liệu về an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu về an toàn của 142 bệnh nhi được điều trị pitavastatin trong đó có 87 bệnh nhân ở độ tuổi từ 6 đến 11 và 55 bệnh nhân ở độ tuổi từ 12 đến 17. Tổng cộng có 91 bệnh nhân dùng pitavastatin trong 1 năm với 12 bệnh nhân nhận pitavastatin trong 2,5 năm và 2 bệnh nhân trong 3 năm.

Ít hơn 3% bệnh nhân được điều trị bằng pitavastatin phải ngừng thuốc do tác dụng phụ. Các phản ứng bất lợi liên quan đến pitavastatin được báo cáo phổ biến nhất trong nghiên cứu lâm sàng là đau đầu (4,9%), đau cơ (2,1%) và đau bụng (4,9%). Dựa trên dữ liệu có sẵn, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi được cho là giống nhau ở trẻ em và thanh thiếu niên so với người lớn.

Dữ liệu sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường

Một nghiên cứu kéo dài hai năm đã được tiến hành trên gần 20.000 bệnh nhân ở Nhật Bản. Phần lớn trong số 20.000 bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị bằng pitavastatin 1 mg hoặc 2 mg chứ không phải 4 mg. 10,4% bệnh nhân báo cáo các tác dụng phụ không thể loại trừ mối quan hệ nhân quả với pitavastatin và 7,4% bệnh nhân ngừng điều trị do các tác dụng phụ. Tỷ lệ đau cơ là 1,08%. Phần lớn các tác dụng bất lợi là nhẹ. Tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn ở những bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (20,4%) hoặc bệnh gan hoặc thận (13,5%).

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan:



Rối loạn gan mật

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

Rối loạn cơ xương, mô liên kết

Hiếm gặp: Bệnh cơ, tiêu cơ vân

Có hai báo cáo về tiêu cơ vân cần nhập viện (0,01% bệnh nhân).

Ngoài ra, có những báo cáo tự nguyện sau khi đưa thuốc ra thị trường về các tác động lên cơ xương bao gồm đau cơ và bệnh cơ ở những bệnh nhân được điều trị bằng pitavastatin ở tất cả các liều khuyến cáo. Các báo cáo về tiêu cơ vân, có và không có suy thận cấp, bao gồm cả tiêu cơ vân gây tử vong cũng đã được ghi nhận. Các báo cáo sau đây cũng đã được ghi nhận (tần suất dựa trên tần suất quan sát được trong các nghiên cứu sau lưu hành thuốc):

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: giảm cảm giác.

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: khó chịu bụng.

Rối loạn da và mô dưới da

Không rõ tần suất: Phù mạch

Rối loạn cơ xương và mô liên kết và xương

Không rõ tần suất: Hội chứng giống Lupus

Rối loạn hệ sinh sản và vú

Vú to ở nam giới

Ảnh hưởng của nhóm statin

Các tác dụng phụ sau đây đã được báo cáo với một số statin:

- Rối loạn giấc ngủ, kể cả ác mộng
- Mất trí nhớ
- Rối loạn chức năng tình dục
- Trầm cảm
- Các trường hợp đặc biệt của bệnh phổi kẽ, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ (đường huyết lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², tăng triglycerid, tiền sử tăng huyết áp)

Ngoài ra có một số tác dụng không mong muốn sau:

- Suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, lú lẫn...)
- Tăng đường huyết
- Tăng HbA1c

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có thuốc điều trị đặc hiệu quá liều pitavastatin. Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và áp dụng điều trị hỗ trợ thích hợp. Thăm phân máu không có tác dụng do ái lực cao của pitavastatin vào protein. Cần kiểm soát chặt chẽ chức năng gan và mức CK.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc hạ lipid máu - Nhóm ức chế HMG-CoA reductase.

Mã ATC: C10AA08

Cơ chế tác dụng

Pitavastatin là chất ức chế đặc hiệu men khử 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, enzyme xúc tác phản ứng chuyển HMG-CoA thành mevalonat là bước đầu tiên trong sinh tổng hợp cholesterol. Bằng cách ức chế men HMG-CoA reductase, pitavastatin làm giảm nồng độ cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-C), cholesterol toàn phần (TC), và triglycerid (TG) trong huyết tương

Dược lực học

Thuốc làm giảm LDL-C, cholesterol toàn phần và triglycerid và tăng HDL-cholesterol (HDL-C). Thuốc làm giảm Apo-B và tạo ra sự gia tăng biến đổi trong Apo-A1. Nó cũng làm giảm non-HDL-C và tăng tỷ lệ TC/HDL-C, và Apo-B/Apo-A1.

Hiệu quả lâm sàng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trên 1687 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp, bao gồm 1239 bệnh nhân được dùng thuốc ở liều điều trị (LDL-C trung bình ban đầu khoảng 4,8 mmol/L), pitavastatin làm giảm nồng độ LDL-C, TC, cholesterol không HDL, TG và Apo-B và tăng nồng độ HDL-C và Apo-A1. Tỷ lệ TC/HDL-C và Apo-B/Apo-A1 đã giảm. Tỷ lệ TC/HDL-C và Apo-B/Apo-A1 giảm.

LDL-C giảm từ 38 đến 39% khi sử dụng pitavastatin 2 mg và giảm từ 44 đến 45% khi sử dụng pitavastatin 4 mg.

Phần lớn bệnh nhân dùng liều 2 mg đã đạt được mục tiêu điều trị của Hiệp hội Xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS) với LDL-C (<3 mmol/L).

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở 942 bệnh nhân ≥ 65 tuổi (434 bệnh nhân được điều trị bằng pitavastatin 1 mg, 2 mg hoặc 4 mg) bị tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp (LDL-C ban đầu trung bình khoảng 4,2 mmol/L), các giá trị LDL-C là giảm lần lượt 31%, 39,0% và 44,3% và khoảng 90% bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị EAS. Hơn 80% bệnh nhân đang dùng thuốc đồng thời, nhưng tỷ lệ tác dụng phụ tương tự nhau ở tất cả các nhóm điều trị và ít hơn 5% bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do tác dụng phụ. Kết quả về tính an toàn và hiệu quả tương tự nhau ở những bệnh nhân thuộc các phân nhóm tuổi khác nhau (65-69, 70-74 và ≥ 75 tuổi).

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên tổng cộng 761 bệnh nhân (507 người được điều trị bằng pitavastatin 4 mg) bị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, có từ 2 yếu tố nguy cơ tim mạch trở lên (LDL-C trung bình ban đầu khoảng 4,1 mmol/L), hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, với bệnh tiểu đường typ 2 (LDL-C ban đầu trung bình khoảng 3,6 mmol/L), khoảng 80% đạt được mục tiêu EAS (3 hoặc 2,5 mmol/L, tùy thuộc vào rủi ro). LDL-C giảm lần lượt là 44% và 41% ở các nhóm bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu dài hạn kéo dài tới 60 tuần về bệnh tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp, việc đạt được mục tiêu EAS đã được duy trì bằng cách giảm LDL-C liên tục và ổn định, đồng thời nồng độ HDL-C tiếp tục tăng.

Trong một nghiên cứu trên 1346 bệnh nhân đã hoàn thành 12 tuần điều trị bằng statin (giảm LDL-C 42,3%, đạt mục tiêu EAS 69%, tăng HDL-C 5,6%), sau 52 tuần điều trị tiếp theo với pitavastatin 4mg LDL-C giảm 42,9%, đạt mục tiêu EAS 74%, tăng HDL-C 14,3%.

Trong nghiên cứu giám sát kéo dài hai năm được thực hiện tại Nhật Bản, 6582 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu đã được điều trị bằng pitavastatin 1, 2 hoặc 4 mg trong 2 năm, được tiếp tục điều trị thêm 3 năm nữa (tổng cộng 5 năm điều trị). Trong nghiên cứu 5 năm này, mức giảm LDL-C (-30,5%) được duy trì từ 3 tháng trong suốt thời gian nghiên cứu, giá trị HDL-C tăng 1,7% sau 3 tháng lên 5,7% sau 5 năm, HDL-C tăng ở những bệnh nhân có giá trị HDL-C ban đầu thấp hơn (<40 mg/dL).

Xơ vữa động mạch

Nghiên cứu JAPAN-ACS đã so sánh hiệu quả khi sử dụng pitavastatin 4 mg hoặc atorvastatin 20 mg với khoảng thời gian điều trị từ 8 đến 12 tháng đối với thể tích mảng bám mạch vành ở 251 bệnh nhân được can thiệp mạch vành. Nghiên cứu này đã chứng minh giảm khoảng 17% thể tích mảng bám cho cả hai phương pháp điều trị (-16,9 ± 13,9% với pitavastatin và -18,1 ± 14,2% với atorvastatin).

Đái tháo đường

Trong một nghiên cứu tiền cứu nhân mờ có đối chứng trên 1269 bệnh nhân Nhật Bản bị rối loạn dung nạp glucose được chọn ngẫu nhiên để thay đổi lối sống có hoặc không sử dụng pitavastatin 1 mg hoặc 2 mg mỗi ngày, 45,7% bệnh nhân trong nhóm chứng mắc bệnh tiểu đường so với 39,9% bệnh nhân trong nhóm pitavastatin trong khoảng thời gian 2,8 năm, tỷ lệ rủi ro 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Một phân tích tổng hợp trên 4815 bệnh nhân không mắc bệnh tiểu đường được đưa vào các nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng trong thời gian ít nhất 12 tuần (thời gian theo dõi trung bình là 17,3 tuần [SD 17,7 tuần]) đã chứng minh tác dụng trung lập của pitavastatin đối với nguy cơ mắc bệnh tiểu đường mới khởi phát (0,98% bệnh nhân đối chứng và 0,50% bệnh nhân dùng pitavastatin mắc bệnh tiểu đường, nguy cơ tương đối 0,70 [95% CI 0,30-1,61]) trong khi 6,5% (103/1579) bệnh nhân đối chứng được điều trị bằng giả dược; số còn lại được điều trị bằng statin bao gồm atorvastatin, pravastatin và simvastatin.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược NK-104- 4.01EU (n=106; 48 nam và 58 nữ) bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên (≥ 6 tuổi và <17 tuổi) bị tăng lipid máu có nguy cơ cao (nồng độ LDL-C huyết tương lúc đói ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L) hoặc LDL-C ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L) cùng với các yếu tố nguy cơ khác) đã dùng pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg hoặc giả dược hàng ngày trong 12 tuần. Khi tham gia nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử, khoảng 41% bệnh nhân từ 6 đến <10 tuổi và khoảng 20%, 9%, 12% và 9% bệnh nhân theo thang đo Tanner II, III, IV và V tương ứng. LDL-C trung bình đã giảm lần lượt là 23,5%, 30,1% và 39,3% khi dùng pitavastatin 1, 2 và 4 mg, so với 1,0% khi dùng giả dược.

Trong một nghiên cứu an toàn và mở rộng nhãn mờ kéo dài 52 tuần NK-104-4.02EU (n=113, bao gồm 87 bệnh nhân từ nghiên cứu có đối chứng với giả dược trong 12 tuần; 55 nam và 58 nữ) bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên (≥ 6 tuổi và <17 tuổi) bị tăng lipid máu có nguy cơ cao đã dùng pitavastatin trong 52 tuần. Tất cả các bệnh nhân bắt đầu điều trị với pitavastatin 1 mg mỗi ngày, và liều pitavastatin có thể đã được tăng liều lên 2 mg và 4 mg để đạt được mục tiêu điều trị LDL-C tối ưu là <110 mg/dL (2,8 mmol/L) dựa trên giá trị LDL-C ở Tuần 4 và Tuần 8. Khi tham gia nghiên cứu, khoảng 37% bệnh nhân từ 6 đến <10 tuổi và khoảng 22%, 11%, 12%

và 13% bệnh nhân theo thang đo Tanner II, III, IV và V, tương ứng. Phần lớn bệnh nhân (n=103) được tăng liều lên 4 mg pitavastatin mỗi ngày. LDL-C trung bình đã giảm 37,8% vào thời điểm cuối tuần 52. Tổng cộng, 47 bệnh nhân (42,0%) đạt được mục tiêu LDL-C tối thiểu của AHA là <130 mg/dL và 23 bệnh nhân (20,5%) đạt được mục tiêu LDL-C lý tưởng của AHA là <110 mg/dL ở tuần 52. Mức giảm trong LDL-C trung bình ở thời điểm cuối tuần 52 là 40,2% đối với bệnh nhân ≥ 6 đến <10 tuổi (n=42), 36,7% đối với bệnh nhân ≥ 10 đến <16 tuổi (n=61) và 34,5% cho bệnh nhân ≥ 16 đến <17 tuổi (n=9). Giới tính của bệnh nhân không có ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Bệnh nhân nhiễm HIV

Hiệu quả của pitavastatin và các statin khác trong việc giảm LDL-C ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nhiễm HIV bị giảm so với bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp không nhiễm HIV.

Trong thử nghiệm INTREPID, tổng cộng 252 bệnh nhân nhiễm HIV mắc chứng rối loạn lipid máu (n=126 mỗi nhóm) bước vào giai đoạn bắt đầu ăn kiêng trong 4 tuần, sau đó được chọn ngẫu nhiên để dùng pitavastatin 4 mg một lần mỗi ngày hoặc pravastatin 40 mg trong 52 tuần. Hiệu quả của thuốc được đánh giá ở tuần điều trị thứ 12.

LDL-C huyết thanh lúc đói giảm lần lượt là 31% và 30% ở nhóm điều trị bằng pitavastatin và 21% và 20% ở nhóm điều trị bằng pravastatin trong 12 và 52 tuần.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Pitavastatin được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa trên và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng một giờ sau khi uống. Sự hấp thụ không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc không bị biến đổi trải qua vòng tuần hoàn gan ruột và được hấp thu tốt từ hồng tràng và hồi tràng. Sinh khả dụng tuyệt đối của pitavastatin là 51%.

Phân bố

Pitavastatin liên kết 99% với protein huyết tương, chủ yếu là albumin và alpha 1-acid glycoprotein, thể tích phân bố trung bình là khoảng 133L. Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan, vị trí tác dụng và chuyển hóa, bởi nhiều chất vận chuyển ở gan bao gồm OATP1B1 và OATP1B3. AUC huyết tương có thể thay đổi với phạm vi xấp xỉ 4 lần giữa giá trị cao nhất và thấp nhất. Nghiên cứu với SLCO1B1 (gen mã hóa OATP1B1) cho thấy tính đa hình của gen này có thể giải thích phần lớn sự thay đổi về AUC. Pitavastatin không phải là cơ chất cho p-glycoprotein.

Chuyển hóa

Pitavastatin không bị biến đổi là thành phần chiếm chủ yếu trong huyết tương. Các chất chuyển hóa chính là lactone không hoạt động được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronide loại ester bởi UDP glucuronosyltransferase (UGT1A3 và 2B7). Các nghiên cứu invitro, sử dụng 13 đồng phân cytochrome P450 (CYP) ở người, chỉ ra rằng quá trình chuyển hóa của pitavastatin bởi CYP là tối thiểu; CYP2C9 (và ở mức độ thấp hơn là CYP2C8) chịu trách nhiệm về chuyển hóa pitavastatin thành các chất chuyển hóa nhỏ.

Thải trừ

Pitavastatin dạng không biến đổi nhanh chóng được đào thải qua gan vào mật, nhưng trải qua quá trình tái tuần hoàn gan ruột, góp phần kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Ít hơn 5% pitavastatin được bài tiết qua nước tiểu. Thời gian bán thải trong huyết tương nằm trong khoảng từ 5,7 giờ (liều đơn) đến 8,9 giờ (trạng thái ổn định) và độ thanh thải đường uống trung bình biểu kiến là 43,4 L/giờ sau khi dùng liều đơn.

Ảnh hưởng của thức ăn:

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

ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

Người già

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, 1209 (43%) bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt đáng kể về hiệu quả hoặc độ an toàn giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

Tuổi cao (≥ 65 tuổi) là yếu tố nguy cơ đối với bệnh cơ và tiêu cơ vân. Nói chung, việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi nên thận trọng, phản ánh tần suất suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim cao hơn, bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác và nguy cơ cao hơn bệnh cơ.

Giới tính

Trong một nghiên cứu dược động học so sánh tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh, AUC của pitavastatin tăng 1,6 lần ở phụ nữ. Điều này không ảnh hưởng đến tính an toàn hoặc hiệu quả của thuốc ở phụ nữ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Chủng tộc

Không có sự khác biệt về đặc tính dược động học của pitavastatin giữa những người tình nguyện khỏe mạnh Nhật Bản và người da trắng khi tính đến tuổi tác và trọng lượng cơ thể.

Trẻ em

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

Bệnh nhân suy thận

Suy thận là yếu tố nguy cơ gây bệnh cơ và tiêu cơ vân. Do nguy cơ mắc 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 nhân suy thận giai đoạn cuối, bệnh đang chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Chống chỉ định sử dụng pitavastatin ở những bệnh nhân mắc bệnh gan tiến triển, bao gồm cả tình trạng tăng nồng độ transaminase gan kéo dài không rõ nguyên nhân.

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

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Pitavastatin 2 mg:

Hộp 02 vỉ x 14 viên, kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Pitavastatin 4 mg:

Hộp 04 vỉ x 07 viên kèm tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

BẢO QUẢN: Nơi khô, mát, nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS.

NHÀ SẢN XUẤT

Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A (Fab. Abrunheira)

Địa chỉ: Rua da Tapada Grande, n°2, 2710-089 Sintra, Portugal.

