

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TAPIST 4 MG

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

TÊN THUỐC: TAPIST 4 MG

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Pitavastatin (dưới dạng pitavastatin calci) 4 mg.

Thành phần tá dược: lactose monohydrat, low-substituted hydroxypropyl cellulose, hypromellose, magnesi hydroxyd, magnesi stearat, Opadry White Y-1-7000 (thành phần: hypromellose (E-464), titan dioxyd (E-171), macrogol (E-1521)).

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim màu trắng, hình trụ, hai mặt lõm, một mặt có rãnh khía, một mặt có logo P4

CHỈ ĐỊNH

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

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

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

Chỉ định phương pháp điều trị giảm LDL-C thay thế đối với những bệnh nhân cần dùng statin cường độ cao hoặc không thể đạt được LDL-C mục tiêu khi dùng pitavastatin 4 mg mỗi ngày.

Đánh giá LDL-C khi thích hợp về mặt lâm sàng, ngay sau 4 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị với pitavastatin và điều chỉnh liều lượng nếu cần.

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

- Liều dùng khuyến cáo nằm trong khoảng 2 mg đến 4 mg mỗi ngày.
- Liều khuyến cáo tối đa là 4 mg pitavastatin, một lần mỗi ngày.

Liều dùng khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận:

Liều khởi đầu khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận vừa và nặng (độ lọc cầu thận ước tính tương ứng là 30-59 mL/phút/1,73m² và 15-29 mL/phút/1,73m²), bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu là 1mg, một lần mỗi ngày. Liều khuyến cáo tối đa là 2mg, một lần mỗi ngày. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ.

Điều chỉnh liều dùng do tương tác thuốc

- Ở bệnh nhân đang dùng erythromycin, không dùng quá 1 mg pitavastatin, một lần mỗi ngày.
- Ở bệnh nhân đang dùng rifampin không dùng quá 2 mg pitavastatin, một lần mỗi ngày.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất pitavastatin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc. Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo với pitavastatin bao gồm: phù mạch, phát ban, ngứa và mày đay.
- Suy gan cấp hoặc xơ gan mất bù.
- Bệnh nhân đang được điều trị đồng thời với cyclosporin.

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 creatine kinase (CK)] và tiêu cơ vân. Suy thận cấp 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 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 liều cao hơn. Trong các nghiên cứu lâm sàng trước khi đưa ra thị trường, việc dùng pitavastatin ở mức liều cao hơn 4 mg 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 4 mg 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 cyclosporin 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 (>1 gam/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 pitavastatin. Nếu kết quả xét nghiệm CK > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường, không nên bắt đầu điều trị bằng pitavastatin.

- Trong quá trình điều trị bằng pitavastatin, 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 gốc 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 thiết 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 enzym 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 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 để 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 với 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, các bệnh mắc đồng thời hay điều trị bằng thuốc khác và nguy cơ mắc bệnh cơ 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 lượt là 30 – 59 mL/phút/1,73 m²

và 15 – 29 mL/phút/1,73 m²), 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 monohydrat

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 4 mg, 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 1,37) 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

nhiều 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/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/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/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 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 1 mg 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 2 mg 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 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 (≥ 1 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 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 colchicin với statin, bao gồm cả 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	<ul style="list-style-type: none">· Atazanavir· Atazanavir + Ritonavir· Darunavir + Ritonavir· Lopinavir + Ritonavir	Không hạn chế về liều dùng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại nghiêm trọng sau đây đã được thảo luận trong các phần khác của tờ hướng dẫn sử dụng:

- Bệnh cơ và tiêu cơ vân
- Bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch
- Rối loạn chức năng gan
- Tăng HbA1c và nồng độ glucose trong huyết thanh lúc đói

Kinh nghiệm từ nghiên cứu lâm sàng

Do các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trong các điều kiện khác nhau nên tỷ lệ phản ứng có hại quan sát được 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.

Phản ứng có hại ở người lớn bị tăng lipid máu nguyên phát

Trong 10 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và 4 nghiên cứu mở rộng nhãn mở, 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 phơi nhiễm 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 mở rộng, nhãn mở, có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin phải ngừng điều trị do phản ứng có hại khoảng 3,9% (1 mg), 3,3% (2 mg) và 3,7% (4 mg). Các phản ứng có hại thường gặp nhất dẫn đến ngừng điều trị là: tăng creatin phosphokinase (0,6% liều 4 mg) và đau cơ (0,5% liều 4 mg).

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

Bảng 2. Các phản ứng có hại ($\geq 2\%$ và \geq giả dược) ở người lớn bị tăng lipid máu nguyên phát trong các nghiên cứu kéo dài tới 12 tuần

Phản ứng có hại	Giả dược (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 chi	1,9	2,3	0,6	0,9

Các phản ứng có hại khác được báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng là đau khớp, đau đầu, cúm và viêm mũi họng.

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

Đã có báo cáo về các xét nghiệm bất thường như: tăng creatin phosphokinase, transaminase, phosphatase kiềm, bilirubin và glucose.

Phản ứng có hại 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 trên 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 đang được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút (ngoại trừ darunavir) và có HIV-1 RNA dưới 200 sao/mL và số lượng CD4 lớn hơn 200 tế bào/ μ L trong ít nhất 3 tháng trước khi phân nhóm ngẫu nhiên. Hồ sơ an toàn của pitavastatin nói chung phù hợp

với hồ sơ 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 creatin phosphokinase cao nhất vượt quá 10 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN), chỉ số này sẽ trở lại giá trị ban đầu một cách tự nhiên. Bốn bệnh nhân (3%) được điều trị bằng pitavastatin có ít nhất một giá trị ALT vượt quá 3 lần nhưng dưới 5 lần ULN, không trường hợp nào dẫn đến ngừng thuốc. Thất bại về vi-rút học đã được báo cáo đối với bốn bệnh nhân (3%) được điều trị bằng pitavastatin, được định nghĩa là có HIV-1 RNA vượt quá 200 sao/mL, cũng là mức tăng gấp 2 lần so với ban đầu.

Phản ứng có hại ở bệnh nhân trẻ em từ 8 tuổi trở lên mắc bệnh tăng cholesterol máu gia đình dị hợp tử (HeFH)

Trong một thử nghiệm 12 tuần, mù đôi, có đối chứng với giả dược, dùng pitavastatin 1 mg, 2 mg và 4 mg một lần mỗi ngày ở 82 trẻ em từ 8 đến 16 tuổi mắc HeFH và một thử nghiệm nhãn mở kéo dài 52 tuần ở 85 trẻ em mắc HeFH, hồ sơ an toàn tương tự như hồ sơ quan sát được ở người lớn.

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Các phản ứng có hại sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng pitavastatin sau khi thuốc được phê duyệt. Do 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 một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc phơi nhiễm với thuốc.

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

Rối loạn chung: suy nhược, mệt mỏi, khó chịu, chóng mặt

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

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

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

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

Rối loạn hệ thần kinh: giảm cảm giác, bệnh lý thần kinh ngoại vi

Rối loạn tâm thần: mất ngủ, trầm cảm. Đã có báo cáo hiếm gặp về suy giảm nhận thức (như mất trí nhớ, hay quên, suy giảm trí nhớ, lú lẫn) liên quan đến việc sử dụng statin. Suy giảm nhận thức thường là không nghiêm trọng và có thể hồi phục khi ngừng sử dụng statin, thời gian xuất hiện triệu chứng rất khác nhau (1 ngày đến vài năm) và hết triệu chứng (trung bình 3 tuần).

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến 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

Khác: Tăng đường huyết

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có phương pháp điều trị đặc hiệu cho quá liều pitavastatin. Thăm phân máu không mang lại lợi ích do tỷ lệ liên kết với protein huyết tương của pitavastatin cao.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10A A08

Cơ chế hoạt động

Pitavastatin là chất ức chế 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, enzym xúc tác quá trình chuyển đổi HMG-CoA thành mevalonat, là một bước giới hạn tốc độ trong quá trình sinh tổng hợp cholesterol. Kết quả thể hiện sự hấp thu nhanh các lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) từ máu vào gan ở các thụ thể LDL, sau đó là giảm lượng cholesterol toàn phần (TC) huyết

tương. Sự ức chế tổng hợp cholesterol kéo dài ở gan cũng làm giảm nồng độ lipoprotein tỷ trọng rất thấp.

Tác dụng dược lực học

Điện sinh lý tim

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

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Tăng lipid máu nguyên phát ở người lớn

Nghiên cứu với atorvastatin (nghiên cứu 301)

Pitavastatin được so sánh với viên nén atorvastatin calci (gọi tắt là atorvastatin) trong một nghiên cứu không thua kém, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, sử dụng thiết kế giả đôi (double-dummy), có thuốc đối chứng trên 817 bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp. Bệnh nhân bước vào giai đoạn loại bỏ hiệu ứng của thuốc (wash-out)/bắt đầu ăn kiêng từ 6 đến 8 tuần và sau đó được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong 12 tuần với pitavastatin hoặc atorvastatin (Bảng 3). Tính không thua kém của pitavastatin so với một liều simvastatin nhất định được coi là đã được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác biệt điều trị trung bình lớn hơn -6% đối với phần trăm thay đổi trung bình của LDL-C.

Các kết quả về lipid được thể hiện trong Bảng 3. Phần trăm thay đổi của LDL-C từ mức ban đầu đến điểm cuối. Pitavastatin không thua kém atorvastatin trong hai so sánh theo cặp: pitavastatin 2 mg so với atorvastatin 10 mg và pitavastatin 4 mg so với atorvastatin 20 mg. Sự khác biệt điều trị trung bình (KTC 95%) lần lượt là 0% (-3%, 3%) và 1% (-2%, 4%).

Bảng 3. Đáp ứng lipid theo liều pitavastatin và atorvastatin ở bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp trong nghiên cứu 301 (Tỷ lệ % thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavastatin 2 mg mỗi ngày	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
Pitavastatin 4 mg mỗi ngày	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatin 10 mg mỗi ngày	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatin 20 mg mỗi ngày	102	-44	-36	-33	-22	2	-41

Nghiên cứu với simvastatin (Nghiên cứu 302)

Pitavastatin được so sánh với viên nén simvastatin (gọi tắt là simvastatin) trong một nghiên cứu không thua kém, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, giả đôi, có thuốc đối chứng, trên 843 bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp. Bệnh nhân bước vào giai đoạn bắt đầu ăn kiêng/loại bỏ hiệu ứng của thuốc từ 6 đến 8 tuần và sau đó được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong 12 tuần bằng pitavastatin hoặc simvastatin (Bảng 4). Tính không thua kém của pitavastatin so với một liều simvastatin nhất định được coi là đã được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác biệt điều trị trung bình lớn hơn -6% đối với phần trăm thay đổi trung bình của LDL-C.

Các kết quả về lipid được thể hiện trong Bảng 4. Phần trăm thay đổi của LDL-C từ mức ban đầu đến điểm cuối, pitavastatin không thua kém simvastatin trong hai so sánh theo cặp: pitavastatin 2 mg so với simvastatin 20 mg và pitavastatin 4 mg so với simvastatin 40 mg. Sự khác biệt điều trị trung bình (KTC 95%) lần lượt là 4% (1%, 7%) và 1% (-2%, 4%).

Bảng 4. Đáp ứng lipid theo liều pitavastatin và simvastatin ở bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp trong nghiên cứu 302 (tỷ lệ % thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavastatin 2 mg mỗi ngày	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
Pitavastatin 4 mg mỗi ngày	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20 mg mỗi ngày	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40 mg mỗi ngày	110	-43	-34	-31	-16	7	-39

Nghiên cứu với pravastatin ở bệnh nhân cao tuổi (Nghiên cứu 306)

Pitavastatin được so sánh với viên nén pravastatin natri (gọi tắt là pravastatin) trong một nghiên cứu không thua kém, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, giả đôi, nhóm song song, có thuốc đối chứng, trên 942 bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi) bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn mỡ máu hỗn hợp. Bệnh nhân bước vào giai đoạn bắt đầu ăn kiêng/loại bỏ hiệu ứng của thuốc từ 6 đến 8 tuần, sau đó được chọn ngẫu nhiên để dùng pitavastatin hoặc pravastatin liều một lần mỗi ngày trong 12 tuần (Bảng 5). Tính không thua kém của pitavastatin đối với một liều pravastatin nhất định được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác biệt trong điều trị lớn hơn -6% đối với phần trăm thay đổi trung bình của LDL-C.

Các kết quả về lipid được trình bày trong Bảng 5. Pitavastatin làm giảm đáng kể LDL-C so với pravastatin như được chứng minh bằng các so sánh liều theo cặp sau đây: pitavastatin 1 mg so với pravastatin 10 mg, pitavastatin 2 mg so với pravastatin 20 mg và pitavastatin 4 mg so với pravastatin 40 mg. Sự khác biệt điều trị trung bình (KTC 95%) lần lượt là 9% (6%, 12%), 10% (7%, 13%) và 10% (7%, 13%).

Bảng 5. Đáp ứng lipid theo liều pitavastatin và pravastatin ở bệnh nhân cao tuổi mắc chứng tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp trong nghiên cứu 306 (Tỷ lệ thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavastatin 1 mg mỗi ngày	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
Pitavastatin 2 mg mỗi ngày	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
Pitavastatin 4 mg mỗi ngày	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pravastatin 10 mg mỗi ngày	103	-22	-17	-15	-5	0	-20
Pravastatin 20 mg mỗi ngày	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27

Pravastatin 40 mg mỗi ngày	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
-------------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	---	-----

Nghiên cứu với simvastatin ở bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành (Nghiên cứu 304)

Pitavastatin được so sánh với viên nén simvastatin (gọi tắt là simvastatin) trong một nghiên cứu không thua kém, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, giả đôi, có đối chứng, trên 351 bệnh nhân trưởng thành bị tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp có ≥ 2 yếu tố nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Sau giai đoạn bắt đầu ăn kiêng/loại bỏ hiệu ứng của thuốc kéo dài từ 6 đến 8 tuần, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để điều trị trong 12 tuần bằng pitavastatin hoặc simvastatin (Bảng 8). Tính không thua kém của pitavastatin so với simvastatin được coi là đã được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác biệt trong điều trị trung bình lớn hơn -6% đối với phần trăm thay đổi trung bình của LDL-C.

Các kết quả về lipid được trình bày trong Bảng 6. Pitavastatin 4 mg không thua kém simvastatin 40 mg về phần trăm thay đổi từ mức ban đầu đến điểm cuối về LDL-C. Sự khác biệt điều trị trung bình (95% CI) là 0% (-2%,3%).

Bảng 6. Đáp ứng lipid theo liều pitavastatin và simvastatin ở bệnh nhân trưởng thành mắc chứng tăng lipid máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp có ≥ 2 yếu tố nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành trong nghiên cứu 304 (Tỷ lệ % thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavastatin 4 mg mỗi ngày	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatin 40 mg mỗi ngày	118	-44	-34	-31	-15	5	-39

Nghiên cứu với atorvastatin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 (Nghiên cứu 305)

Pitavastatin được so sánh với viên nén atorvastatin calci (gọi tắt là atorvastatin) trong một nghiên cứu không thua kém, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, giả đôi, nhóm song song, có thuốc đối chứng, trên 410 bệnh nhân trưởng thành bị đái tháo đường týp 2 và rối loạn lipid máu hỗn hợp. Bệnh nhân bước vào giai đoạn loại bỏ hiệu ứng của thuốc/ăn kiêng kéo dài từ 6 đến 8 tuần và được chọn ngẫu nhiên để dùng pitavastatin hoặc atorvastatin liều một lần mỗi ngày trong 12 tuần. Tính không thua kém của pitavastatin được coi là được chứng minh nếu giới hạn dưới của khoảng tin cậy 95% đối với sự khác biệt điều trị trung bình lớn hơn -6% đối với phần trăm thay đổi trung bình của LDL-C.

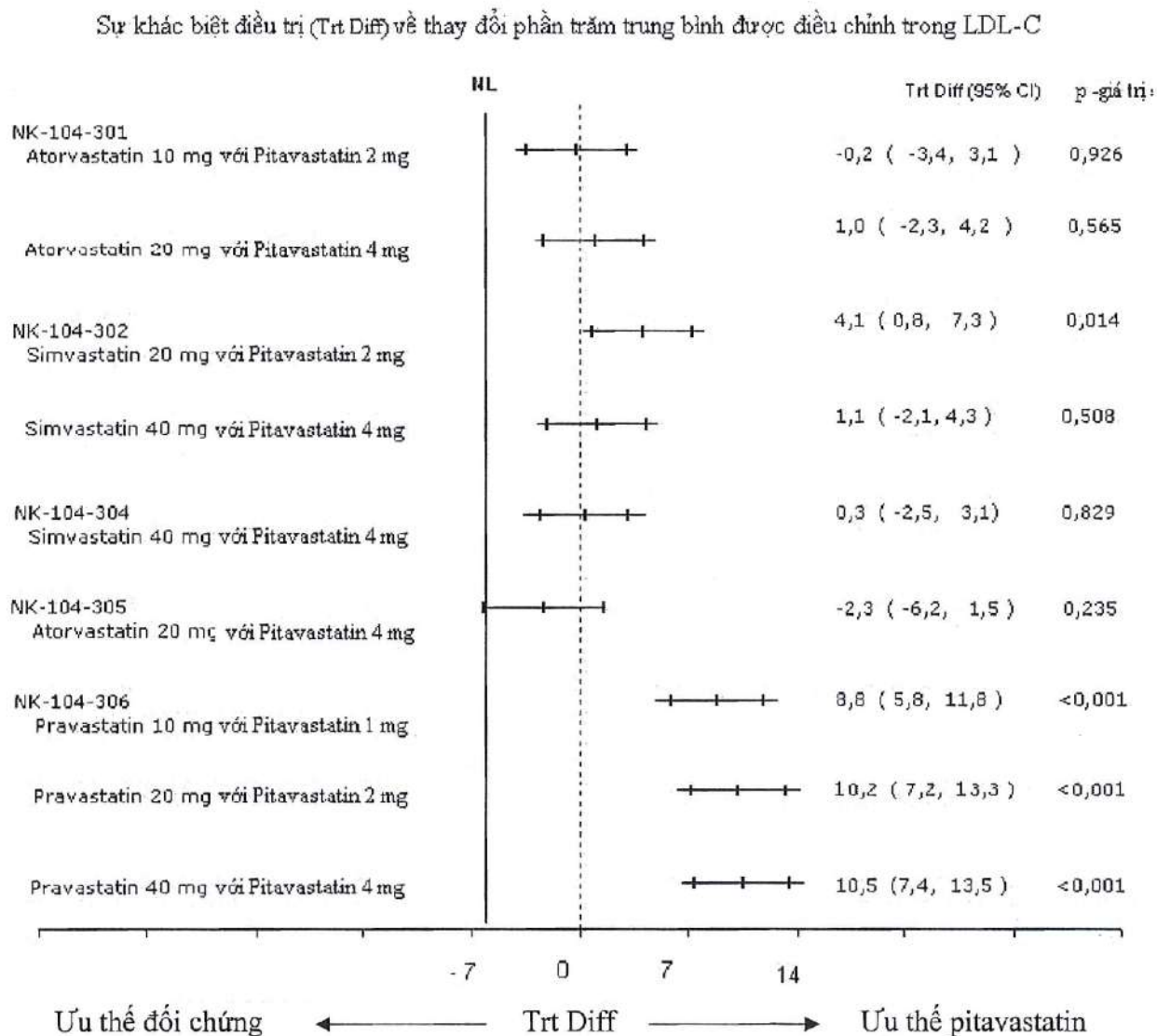
Kết quả lipid được thể hiện trong Bảng 7. Sự khác biệt điều trị (95% CI) đối với phần trăm thay đổi của LDL-C so với ban đầu là -2% (-6,2%, 1,5%). Hai nhóm điều trị không khác nhau về mặt thống kê trên LDL-C. Tuy nhiên, giới hạn dưới của khoảng tin cậy CI là -6,2%, hơi vượt quá giới hạn không thua kém -6%. Nghiên cứu không chứng minh được rằng pitavastatin không khác biệt đáng kể so với atorvastatin trong việc giảm LDL-C ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 và rối loạn lipid máu hỗn hợp.

Bảng 7. Đáp ứng lipid theo liều pitavastatin và atorvastatin ở bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh đái tháo đường tít 2 và rối loạn lipid máu hỗn hợp trong nghiên cứu 305 (Thay đổi % trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
pitavastatin 4 mg mỗi ngày	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20 mg mỗi ngày	136	-43	-34	-32	-27	8	-40

Sự khác biệt về hiệu quả điều trị đối với sự thay đổi LDL-C so với ban đầu giữa pitavastatin và các biện pháp kiểm soát tích cực (như atorvastatin, simvastatin hoặc pravastatin) trong các nghiên cứu có thuốc đối chứng mô tả ở trên được tóm tắt trong Hình 1.

Hình 1. Sự khác biệt điều trị (Trt Diff) về Thay đổi phần trăm trung bình được điều chỉnh trong LDL-C giữa pitavastatin và thuốc đối chứng (atorvastatin, simvastatin hoặc pravastatin).



NL=giới hạn không thua kém.

Tăng cholesterol máu gia đình di hợp tử (HeFH) ở trẻ em

Trong một thử nghiệm mù đôi, có đối chứng với giả dược, kéo dài 12 tuần, 82 bệnh nhân nhi (36 bé trai và 46 bé gái), từ 8 đến 16 tuổi mắc bệnh HeFH đã được xác nhận về mặt di truyền, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp lúc đói (LDL-C) ≥ 190 mg/dL hoặc LDL-C ≥ 160 mg/dL, có một yếu tố nguy cơ tim mạch bổ sung (giới tính nam, tiền sử gia đình mắc bệnh tim mạch sớm, có HDL thấp (< 45 mg/dL) hoặc TG cao (> 150 mg/dL), có lipoprotein cao (a) (>75 nmol/L), có đái tháo đường týp 2 hoặc tăng huyết áp) được chọn ngẫu nhiên dùng pitavastatin 1 mg, 2 mg và 4 mg. LDL-C trung bình lúc ban đầu là 235 mg/dL (trong khoảng 160,5 mg/dL đến 441 mg/dL). Khoảng 39% bệnh nhân có Tanner Giai đoạn 1 tại thời điểm ban đầu.

Pitavastatin làm giảm đáng kể LDL-C, non-HDL-C, TC và Apo-B trong huyết tương so với giả dược. Việc giảm LDL-C, Apo-B, TC và non-HDL-C phụ thuộc vào liều dùng. Không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về HDL-C hoặc TG ở bất kỳ liều pitavastatin nào. Xem kết quả lipid được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8. Đáp ứng lipid ở trẻ em mắc bệnh HeFH (Tỷ lệ thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12)

Điều trị	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG*#	HDL-C*	non-HDL-C
Giả dược	19	-1	-3	-1	-3	-1	-1
Pitavastatin 1 mg mỗi ngày	20	-21	-20	-16	-14	7	-21
Pitavastatin 2 mg mỗi ngày	24	-30	-25	-25	-15	-3	-29
Pitavastatin 4 mg mỗi ngày	19	-38	-28	-30	5	-2	-36

* Sự khác biệt so với giả dược không có ý nghĩa thống kê

Phần trăm thay đổi trung bình so với ban đầu ở tuần 12

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-inf} đều tăng xấp xỉ tỷ lệ theo liều khi dùng liều duy nhất trong khoảng từ 1 mg đến 24 mg, một lần mỗi ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối của dung dịch uống pitavastatin là 51%. C_{max} và AUC của pitavastatin không khác nhau khi dùng thuốc vào buổi tối hoặc buổi sáng. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh dùng 4 mg pitavastatin, phần trăm thay đổi so với ban đầu đối với LDL-C sau khi dùng thuốc vào buổi tối lớn hơn một chút so với khi dùng thuốc buổi sáng. Pitavastatin được hấp thu ở ruột non nhưng rất ít được hấp thu ở ruột già.

Ảnh hưởng của thức ăn

Dùng pitavastatin với bữa ăn nhiều chất béo (chứa 50% chất béo) làm giảm C_{max} của pitavastatin 43% nhưng AUC giảm không đáng kể.

Phân bố

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

Chuyển hóa

Con đường chuyển hóa chính của pitavastatin là glucuronid hóa nhờ uridin 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) và tiếp tục chuyển hóa thành pitavastatin lactone. Một tỷ lệ nhỏ pitavastatin được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrom P450 (CYP). Pitavastatin được chuyển hóa một phần bởi CYP2C9 và ở mức độ thấp hơn bởi CYP2C8. Chất chuyển hóa chính trong huyết

tương người là lactone, được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronid dạng ester bởi UGT (UGT1A3 và UGT2B7).

Thải trừ

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

Các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

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

Trẻ em

Một nghiên cứu kéo dài 12 tuần ở trẻ em từ 8 đến 16 tuổi được điều trị bằng pitavastatin 1 mg, 2 mg và 4 mg, một lần mỗi ngày, cho thấy nồng độ của pitavastatin trong huyết tương tăng phụ thuộc vào liều (đối với liều 2 mg và 4 mg) ở mức đáy và 1 giờ sau liều. Nồng độ của pitavastatin lactone trong huyết tương tăng phụ thuộc vào liều đã được quan sát thấy ở mức đáy và 1 giờ sau 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 tương ứng là 60 và 54% ở nữ.

Nhóm chủng tộc hoặc dân tộc

Trong các nghiên cứu dược động học, C_{\max} và AUC của pitavastatin thấp hơn lần lượt là 21% và 5% ở người da đen hoặc người Mỹ gốc Phi tình nguyện khỏe mạnh so với người da trắng tình nguyện khỏe mạnh. 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 mức độ trung bình (tốc độ lọc cầu thận ước tính là 30 – 59 mL/phút/1,73 m²) và bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối đang thẩm phân máu, $AUC_{0-\infty}$ của pitavastatin lần lượt cao hơn 102% và 86% so với những người tình nguyện khỏe mạnh, trong khi C_{\max} của pitavastatin cao hơn tương ứng là 60% và 40% so với C_{\max} của những người tình nguyện khỏe mạnh. Bệnh nhân được thẩm phân máu ngay trước khi dùng pitavastatin và không thẩm phân máu trong quá trình nghiên cứu dược động học. Bệnh nhân thẩm phân máu có tỷ lệ pitavastatin không gắn kết trung bình tăng lần lượt là 33% và 36% so với người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận mức độ trung bình.

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 thẩm phân máu được dùng pitavastatin đơn độc, ở liều 4 mg. $AUC_{0-\infty}$ và C_{\max} lần lượt cao hơn 36% và 18% so với ở người tình nguyện khỏe mạnh. Đối với cả bệnh nhân suy thận nặng và người tình nguyện khỏe mạnh, tỷ lệ trung bình của pitavastatin không liên kết với protein là khoảng 0,6%.

Ảnh hưởng của suy thận nhẹ đối với phơi nhiễm pitavastatin chưa được nghiên cứu.

Bệnh nhân suy gan

Sự phân bố của pitavastatin được so sánh ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bị suy gan ở các mức độ khác nhau. C_{\max} và AUC_{inf} của pitavastatin ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (bệnh Child-Pugh B) lần lượt cao hơn 2,7 lần và 3,8 lần so với người tình nguyện khỏe mạnh. Ở bệnh nhân suy gan nhẹ (bệnh Child-Pugh A), C_{\max} và AUC_{inf} của pitavastatin cao hơn 30% và 60% so với người tình nguyện khỏe mạnh. Thời gian bán thải trung bình của pitavastatin đối với người suy gan mức độ trung bình, suy gan nhẹ và người tình nguyện khỏe mạnh tương ứng là 15, 10 và 8 giờ.

Các nghiên cứu tương tác thuốc

Warfarin

Dược động học ở trạng thái nồng độ hằng 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 9 trình bày ảnh hưởng của các thuốc dùng đồng thời đối với phơi nhiễm toàn thân của pitavastatin.

Bảng 9. Ảnh hưởng của thuốc dùng đồng thời đối với phơi nhiễm toàn thân Pitavastatin

Thuốc phối hợp	Chế độ liều lượng	Thay đổi trong AUC*	Thay đổi trong C _{max} *
Cyclosporin	Pitavastatin 2 mg, 1 lần/ngày trong 6 ngày + cyclosporin 2 mg/kg vào ngày thứ 6	↑ 4.6 lần †	↑ 6.6 lần †
Erythromycin	Pitavastatin 4 mg liều duy nhất vào ngày thứ 4 + erythromycin 500 mg 4 lần mỗi ngày trong 6 ngày	↑ 2.8 lần †	↑ 3.6 lần †
Rifampin	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + rifampin 600 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày	↑ 29%	↑ 2.0 lần †
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + atazanavir 300 mg mỗi ngày trong 5 ngày	↑ 31%	↑ 60%
Darunavir/Ritonavir	Pitavastatin 4mg, 1 lần/ngày vào ngày 1 - 5 và 12 -16 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg, 1 lần/ngày vào ngày 6 - 16	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/Ritonavir	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 20 - 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày vào ngày 9 - 24	↓ 20%	↓ 4 %
Gemfibrozil	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + gemfibrozil 600 mg 2 lần/ngày trong 7 ngày	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrat	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + fenofibrate 160 mg, 1 lần/ngày trong 7 ngày	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimib	Pitavastatin 2 mg, 1 lần/ngày + ezetimibe 10 mg trong 7 ngày	↓ 2%	↓ 0.2%
Enalapril	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + enalapril 20 mg mỗi ngày trong 5 ngày	↑ 6%	↓ 7%
Digoxin	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + digoxin 0,25 mg trong 7 ngày	↑ 4%	↓ 9%
Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg vào ngày 6-15	↑ 10%	↑ 15%
Nước ép 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 thứ 4 + itraconazole 200 mg mỗi ngày trong 5 ngày	↓ 23%	↓ 22%

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng thay đổi x lần thể hiện tỷ lệ giữa việc sử dụng đồng thời và dùng riêng pitavastatin (nghĩa là 1 lần = không thay đổi). Dữ liệu được trình bày dưới dạng % thay đổi thể hiện % khác biệt so với chỉ dùng riêng pitavastatin (nghĩa là 0% = không thay đổi).

† Được coi là có ý nghĩa lâm sàng

LA: tác dụng kéo dài

Bảng 10 trình bày ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời pitavastatin đối với phơi nhiễm toàn thân của các thuốc khác:

Bảng 10. Ảnh hưởng của việc sử dụng đồng thời Pitavastatin đối với phơi nhiễm toàn thân với các loại thuốc khác

Thuốc phối hợp	Chế độ liều lượng	Thay đổi trong AUC*	Thay đổi trong C _{max} *
Atazanavir	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + atazanavir 300 mg mỗi ngày trong 5 ngày	↑ 6%	↑ 13%
Darunavir	Pitavastatin 4mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 12-16 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg, 1 lần/ngày vào ngày 6-16	↑ 3%	↑ 6%
Lopinavir	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày vào ngày 9 – 24	↓ 9%	↓ 7%
Ritonavir	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 20-24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg, 2 lần/ngày vào ngày 9 – 24	↓ 11%	↓ 11%
Ritonavir	Pitavastatin 4mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 16-12 + darunavir/ritonavir 800mg/100 mg, 1 lần/ngày vào ngày 6-16	↑ 8%	↑ 2%
Enalapril	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + enalapril 20 mg mỗi ngày trong 5 ngày	Enalapril	↑ 12%
		Enalaprilat	↓ 1%
Warfarin	Liều duy trì cá nhân của warfarin (2 -7 mg) trong 8 ngày + pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày trong 9 ngày	R-warfarin	↑ 7%
		S-warfarin	↑ 3%
Ezetimibe	Pitavastatin 2 mg, 1 lần/ngày + ezetimibe 10 mg trong 7 ngày	↑ 9%	↑ 2%
Digoxin	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + digoxin 0,25 mg trong 7 ngày	↓ 3%	↓ 4%
Diltiazem LA	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày vào ngày 1-5 và 11-15 và diltiazem LA 240 mg vào ngày 6-15	↓ 2%	↓ 7%
Rifampin	Pitavastatin 4 mg, 1 lần/ngày + rifampin 600 mg, 1 lần/ngày trong 5 ngày	↓ 15%	↓ 18%

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng % thay đổi thể hiện % khác biệt so với riêng thuốc được điều tra (tức là 0% = không thay đổi).

LA = tác dụng kéo dài.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khả năng 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 dùng pitavastatin ở liều dung nạp tối đa là 75 mg/kg/ngày với mức phơi nhiễm toàn thân tối đa (AUC) gấp 26 lần mức phơi nhiễm tối đa trên lâm sàng là 4 mg mỗi ngày, không thấy xuất hiện khối u liên quan đến việc dùng 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 được đưa thẳng qua đường miệng vào dạ dày, 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 mức phơi nhiễm toàn thân ở người dựa trên AUC ở liều hàng ngày tối đa cho người là 4 mg.

Trong một nghiên cứu về khả năng gây ung thư trên 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 đưa thẳng qua đường miệng vào dạ dày, không quan sát thấy khối u có ý nghĩa về mặt lâm sàng nào.

Pitavastatin không gây đột biến trong thử nghiệm Ames với *Salmonella typhimurium* và *Escherichia coli*, có và không có kích 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 thay đổi cấu trúc nhiễm sắc thể đã được quan sát thấy ở liều thử nghiệm cao nhất, từ đó có thể suy ra được mức độ gây độc tế bào cao.

Pitavastatin không gây phản ứng có hại nào với khả năng sinh sản của chuột đực và cái ở liều uống lần lượt là 10 và 30 mg/kg/ngày, là mức phơi nhiễm toàn thân gấp 56 lần và 354 lần mức phơi nhiễm lâm sàng ở liều 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 mức 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 mức phơi nhiễm toàn thân ở người) không cho thấy độc tính đáng kể ở nam giới và nữ giới trưởng thành. Tuy nhiên, đã quan sát thấy sự giảm làm tổ, tăng tái hấp thu và giảm khả năng sống sót của bào thai.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 4 vỉ x 7 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte- Navarra, Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Travesía Roncesvalles, 1, 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp.



GIÁM ĐỐC
Lê Chiết Cường