

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



UKpita 2 mg

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

1. Thành phần công thức:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần dược chất:

Pitavastatin2 mg

(dưới dạng Pitavastatin calci hydrat)

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, povidon K30, hydroxypropyl cellulose thay thế bậc thấp, magnesi carbonat, magnesi stearat, hydroxypropylmethyl cellulose 15 cps, PEG 6000, titan dioxyd, talc.

2. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hình tròn, màu trắng, thành và cạnh viên lạnh lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

Hỗ trợ chế độ ăn kiêng và thay đổi lối sống 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 nguyên phát, bao gồm tăng cholesterol máu trong gia đình dị hợp tử và rối loạn lipid máu hỗn hợp.

4. CÁCH DÙNG & LIỀU DÙNG:

Liều dùng

Bệnh nhân nên thực hiện chế độ ăn kiêng giảm cholesterol trước khi điều trị. Điều quan trọng là tất cả bệnh nhân tiếp tục kiểm soát chế độ ăn uống trong quá trình điều trị.

Liều khởi đầu thông thường là 1mg x 1 lần / ngày. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 tuần trở lên. Liều lượng nên được cụ thể hóa từng cá nhân theo mức LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân. Liều tối đa: 4 mg/ ngày.

Người già

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

Trẻ em

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

Sử dụng Ukpita ở trẻ em chỉ nên được thực hiện bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị về tăng lipid máu và tiến triển cần được thường xuyên xem xét.

Ở trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng cholesterol máu trong gia đình dị hợp tử, thường liều khởi đầu là 1mg x 1 lần / ngày. Điều chỉnh liều nên được thực hiện trong khoảng thời gian 4 tuần hoặc nhiều hơn. Liều lượng nên được cụ thể hóa từng cá nhân theo mức LDL-C, mục tiêu điều trị và đáp ứng của bệnh nhân.

Trẻ em từ 6 đến 9 tuổi: liều tối đa 2mg/ ngày.

Trẻ em từ 10 tuổi trở lên.: liều tối đa 4 mg/ ngày.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 6 tuổi chưa được xác định và không có sẵn dữ liệu.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở người suy thận nhẹ nhưng nên dùng pitavastatin một cách thận trọng. Liều 4 mg được giới hạn ở tất cả các mức độ suy giảm chức năng thận.

Do đó chỉ nên sử dụng liều 4mg với sự theo dõi chặt chẽ sau khi chuẩn độ liều theo từng bậc.

Ở những người bị suy thận nặng, không nên dùng liều 4mg

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến vừa

Liều 4mg không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến vừa. Có thể sử dụng liều tối đa 2mg/ ngày với sự theo dõi chặt chẽ.

Lưu ý: 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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Cách dùng:

Dùng đường uống; nuốt toàn bộ viên thuốc.

Thuốc có thể dùng bất kỳ lúc nào trong ngày có hoặc không có thức ăn. Bệnh nhân nên uống thuốc vào cùng một thời điểm mỗi ngày.

Điều trị bằng 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 viên thuốc, khi cần thiết, viên thuốc có thể được phân tán trong một cốc nước và uống ngay lập tức. Để đảm bảo liều lượng chính xác, nên dùng một lượng nước thứ hai để tráng ly và nuốt ngay. Thuốc không được phân tán trong nước trái cây có tính acid hoặc sữa.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Bệnh nhân quá mẫn cảm với pitavastatin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Bệnh nhân suy gan nặng, bệnh gan đang tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh liên tục không giải thích được (> 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN))
- Những bệnh nhân bị bệnh cơ.
- Những bệnh nhân dùng đồng thời ciclosporin
- Phụ nữ mang thai, cho con bú và phụ nữ có khả năng mang thai không áp dụng các biện pháp phòng ngừa tránh thai thích hợp
- Bệnh cơ thứ phát sau khi dùng các thuốc hạ lipid khác.
- Bệnh gan tiến triển hoặc tăng transaminase huyết thanh kéo dài không giải thích.

Lưu ý: 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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Ảnh hưởng đến cơ

Tương tự với các chất ức chế HMG-CoA reductase khác (statin), thuốc có khả năng gây đau cơ, bệnh cơ và hiếm khi phát triển tiêu cơ vân. Bệnh nhân nên được yêu cầu báo cáo bất kỳ triệu

chứng cơ nào. Nồng độ creatine kinase (CK) nên được đo ở bất kỳ bệnh nhân nào báo cáo đau cơ, căng hoặc yếu cơ, đặc biệt nếu có kèm theo khó chịu hoặc sốt.

Không nên đo creatine kinase sau khi tập thể dục gắng sức hoặc khi có bất kỳ nguyên nhân chính đáng nào khác gây tăng CK, điều này có thể làm rối loạn kết quả. Khi ghi nhận nồng độ CK tăng ($> 5x$ ULN), nên thực hiện xét nghiệm khẳng định trong vòng 5 đến 7 ngày.

Rất hiếm báo cáo về bệnh cơ hoại tử qua trung gian miễn dịch (IMNM) trong hoặc sau khi điều trị với một số statin. IMNM có đặc điểm lâm sàng là yếu cơ dai dẳng và tăng creatine kinase huyết thanh, vẫn tồn tại mặc dù đã ngừng điều trị bằng statin.

Thuốc không được dùng đồng thời với các thuốc acid fusidic toàn thân hoặc trong vòng 7 ngày sau khi ngừng điều trị bằng acid fusidic. Ở những bệnh nhân cần thiết phải mà sử dụng acid fusidic toàn thân, nên ngừng điều trị bằng 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 acid fusidic và statin kết hợp. Bệnh nhân cần được tư vấn ngay lập tức nếu họ gặp bất kỳ triệu chứng nào như yếu cơ, đau hoặc mềm.

Liệu pháp statin có thể được áp dụng lại sau bảy ngày kể từ liều acid fusidic cuối cùng. Trong những trường hợp ngoại lệ, khi cần dùng acid fusidic toàn thân kéo dài, ví dụ, để điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng, chỉ nên cân nhắc sử dụng đồng thời UKpita và acid fusidic theo từng trường hợp và dưới sự giám sát y tế chặt chẽ.

Trước khi điều trị

Tương tự như các statin khác, UKpita nên được kê đơn thận trọng ở những bệnh nhân có các yếu tố dễ gây tiêu cơ vân. Nên đo mức creatinin kinase, để thiết lập đường cơ sở tham chiếu, trong các trường hợp sau:

- Suy thận,
- Suy giáp,
- Tiền sử cá nhân hoặc gia đình bị rối loạn cơ di truyền,
- Tiền sử nhiễm độc cơ trước đây với fibrate hoặc statin khác,
- Tiền sử bệnh gan hoặc lạm dụng rượu,
- Bệnh nhân cao tuổi (trên 70 tuổi) với các yếu tố nguy cơ dễ mắc bệnh tiêu cơ vân khác,

Trong những trường hợp như vậy, nên theo dõi lâm sàng và nên cân nhắc rủi ro của việc điều trị so với lợi ích có thể có. Không nên bắt đầu điều trị bằng UKpita nếu giá trị CK $> 5x$ ULN.

Trong quá trình điều trị

Bệnh nhân phải được khuyến khích báo cáo đau cơ, yếu cơ hoặc chuột rút ngay lập tức.

Nên đo nồng độ creatine kinase và ngừng điều trị nếu nồng độ CK tăng cao ($> 5x$ ULN). Việc ngừng điều trị nên được cân nhắc nếu các triệu chứng cơ nghiêm trọng ngay cả khi mức CK ≤ 5 lần ULN. Nếu các triệu chứng thuyên giảm và nồng độ CK trở lại bình thường, có thể xem xét sử dụng lại UKpita với liều 1mg và có sự theo dõi chặt chẽ.

Ảnh hưởng đến gan

Tương tự như các statin khác, UKpita nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh gan hoặc những người thường xuyên uống quá nhiều rượu. Các xét nghiệm chức năng gan nên được thực hiện trước khi bắt đầu điều trị bằng UKpita và sau đó định kỳ trong quá trình điều trị. Nên ngừng điều trị UKpita ở những bệnh nhân có sự tăng transaminase huyết thanh (ALT và AST) kéo dài vượt quá 3 lần ULN.

Ảnh hưởng đến thận

UKpita nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy thận vừa hoặc nặng.

Việc tăng liều chỉ nên được thực hiện khi có sự giám sát chặt chẽ. Ở những người bị suy thận nặng, không nên dùng liều 4mg

Đái tháo đường

Một số bằng chứng cho thấy rằng statin như một loại thuốc làm tăng đường huyết và ở một số bệnh nhân, có nguy cơ cao mắc bệnh tiểu đường trong tương lai, có thể tạo ra mức độ tăng đường huyết khi chăm sóc bệnh tiểu đường chính thức là phù hợp. Tuy nhiên, nguy cơ này vượt trội hơn do giảm nguy cơ mạch máu khi dùng statin và do đó không phải là lý do để ngừng điều trị statin. Bệnh nhân có nguy cơ tăng đường huyết (đường huyết lúc đói 5,6 - 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg / m², tăng triglycerid, tăng huyết áp), cần được theo dõi cả lâm sàng và sinh hóa theo hướng dẫn quốc gia. Tuy nhiên, chưa có tín hiệu xác nhận nào về nguy cơ tiểu đường đối với pitavastatin trong các nghiên cứu giám sát an toàn sau lưu hành hoặc trong các nghiên cứu tiền cứu.

Bệnh phổi kẽ

Một số trường hợp ngoại lệ của bệnh phổi kẽ đã được báo cáo với một số statin, đặc biệt là khi điều trị lâu dài. Các đặc điểm biểu hiện có thể bao gồm khó thở, ho vô cơ và suy giảm sức khỏe nói chung (mệt mỏi, sụt cân và sốt). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã phát triển bệnh phổi kẽ, nên ngừng điều trị bằng statin.

Trẻ em

Có dữ liệu hạn chế về ảnh hưởng lâu dài đến tăng trưởng và trưởng thành giới tính ở bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên dùng UKpita. Phụ nữ vị thành niên nên được tư vấn về các biện pháp phòng ngừa tránh thai thích hợp trong quá trình điều trị bằng

Các ảnh hưởng khác

Nên tạm ngừng sử dụng UKpita trong thời gian điều trị bằng erythromycin, các kháng sinh macrolid khác hoặc acid fusidic. UKpita nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân.

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, thận hư dẫn đến suy thận và có thể gây tử vong.

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai

UKpita chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Phụ nữ có khả năng sinh đẻ phải thực hiện các biện pháp tránh thai thích hợp trong khi điều trị với UKpita. Vì cholesterol và các sản phẩm sinh tổng hợp cholesterol khác cần thiết cho sự phát triển của thai nhi, nguy cơ tiềm ẩn đối với việc ức chế HMG-CoA reductase lớn hơn lợi thế của việc điều trị trong thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy bằng chứng về độc tính sinh sản, nhưng không có khả năng gây quái thai. Nếu bệnh nhân dự định có thai, nên ngừng điều trị ít nhất một tháng trước khi thụ thai. Nếu bệnh nhân có thai trong khi sử dụng UKpita, phải ngừng điều trị ngay lập tức.

Phụ nữ cho con bú:

UKpita được chống chỉ định trong thời kỳ cho con bú. Pitavastatin được bài tiết qua sữa chuột. Người ta không biết liệu nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

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

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

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan người bởi nhiều chất vận chuyển qua gan (bao gồm polypeptide vận chuyển anion hữu cơ, OATP), có thể tham gia vào một số tương tác sau.

Ciclosporin: Dùng đồng thời ciclosporin với UKpita ở trạng thái ổn định dẫn đến tăng 4,6 lần AUC của pitavastatin. Ảnh hưởng của ciclosporin trạng thái ổn định đối với UKpita ở trạng thái ổn định chưa được biết. UKpita được chống chỉ định ở những bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin

Erythromycin: Dùng đồng thời với UKpita làm tăng 2,8 lần AUC của pitavastatin. Nên tạm ngưng UKpita trong thời gian điều trị bằng erythromycin hoặc các kháng sinh macrolid khác.

Gemfibrozil và các fibrat khác: Việc sử dụng riêng các fibrat đôi khi có liên quan đến bệnh cơ. Sử dụng đồng thời fibrat với statin có liên quan đến việc tăng bệnh cơ và tiêu cơ vân. UKpita nên được sử dụng một cách thận trọng khi sử dụng đồng thời với fibrat. Trong các nghiên cứu được động học, sử dụng đồng thời UKpita với Gemfibrozil làm tăng 1,4 lần AUC của pitavastatin với AUC của Fenofibrat tăng 1,2 lần.

Niacin: Các nghiên cứu tương tác với UKpita và niacin chưa được thực hiện. Việc sử dụng niacin một mình có liên quan đến bệnh cơ và tiêu cơ vân khi được sử dụng như một liệu pháp đơn trị liệu. Vì vậy UKpita nên được sử dụng thận trọng khi sử dụng đồng thời với niacin.

Acid fusidic: Nguy cơ mắc bệnh cơ bao gồm tiêu cơ vân có thể tăng lên khi dùng đồng thời acid fusidic toàn thân với statin. Cơ chế của tương tác này (cho dù nó là dược lực học hay dược động học, hoặc cả hai) vẫn chưa được biết. Đã có báo cáo về tiêu cơ vân (bao gồm một số trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân dùng phối hợp thuốc này. Nếu cần điều trị bằng acid fusidic toàn thân, nên ngưng điều trị UKpita trong suốt thời gian điều trị bằng acid fusidic

Rifampicin: Đồng thời dùng UKpita làm tăng 1,3 lần AUC của pitavastatin do giảm hấp thu ở gan.

Thuốc ức chế protease và chất ức chế men sao chép ngược không nucleosid: Dùng đồng thời lopinavir / ritonavir, darunavir / ritonavir, atazanavir, hoặc efavirenz với UKpita cùng lúc có thể dẫn đến những thay đổi nhỏ trong AUC của pitavastatin.

Dùng đồng thời Atazanavir / Atazanavir + Ritonavir / Darunavir + Ritonavir / Lopinavir + Ritonavir với UKpita cùng lúc: Không hạn chế về liều dùng khi kê đơn.

Ezetimibe và chất chuyển hóa glucuronid của nó ức chế sự hấp thu cholesterol trong chế độ ăn uống và mật. Sử dụng đồng thời UKpita không có ảnh hưởng đến ezetimibe huyết tương hoặc nồng độ chất chuyển hóa glucuronid và ezetimibe không ảnh hưởng đến pitavastatin nồng độ trong huyết tương

Các chất ức chế CYP3A4: Các nghiên cứu tương tác với itraconazol và nước bưởi, các chất ức chế CYP3A4 đã biết, không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng lên nồng độ trong huyết tương của pitavastatin.

Digoxin, một chất nền P-gp đã biết, không tương tác với UKpita. Trong thời gian dùng chung, không có thay đổi đáng kể nào về nồng độ pitavastatin hoặc digoxin.

Warfarin: Dược động học và dược lực học ở trạng thái ổn định (INR và PT) của warfarin ở những người tình nguyện khỏe mạnh không bị ảnh hưởng khi dùng chung UKpita 4mg/ ngày. Tuy nhiên, đối với các statin khác, bệnh nhân dùng warfarin phải được theo dõi thời gian prothrombin hoặc INR khi UKpita được thêm vào liệu pháp điều trị.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác thuốc - thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn. Mức độ tương tác trong đối tượng trẻ em không được biết.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, ở liều khuyến cáo, ít hơn 4% bệnh nhân được điều trị bằng UKpita bị thu hồi do các tác dụng phụ. Tác dụng không mong muốn liên quan đến pitavastatin được báo cáo thường gặp nhất trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng là đau cơ.

Tóm tắt các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng phụ và tần suất quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trên toàn thế giới và các nghiên cứu mở rộng, ở liều khuyến cáo, được liệt kê dưới đây theo nhóm hệ cơ quan.

Tần suất được định nghĩa là: 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 ($< 1 / 10.000$) và chưa rõ.

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 hệ thần kinh

Thường gặp: Nhức đầu

Ít gặp: Chóng mặt, Rối loạn thần kinh, Buồn ngủ

Rối loạn mắt

Hiếm gặp: Thị lực giảm

Rối loạn tai và mê đạo

Ít gặp: Û 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: Glossodynia, viêm tụy cấp

Rối loạn gan mật

Ít gặp: Transaminase (aspartate aminotransferase, alanin aminotransferase) tăng

Hiếm gặp: Vàng da ứ mật

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa, phát ban

Hiếm gặp: Mề đay, Ban đỏ

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: Đau cơ, đau khớp

Ít gặp: Co thắt cơ

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

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp: Pollakiuria

Các rối loạn toàn thân và tại chỗ

Ít gặp: Suy nhược, Khó chịu, Mệt mỏi, Phù ngoại vi

Tăng creatinin kinase trong máu > 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) xảy ra ở 49 trong số 2800 (1,8%) bệnh nhân dùng UKpita trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Mức độ ≥ 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 với 4mg UKpita (0,04%) trong chương trình thử nghiệm lâm sàng.

Đối tượng trẻ em

Cơ sở dữ liệu an toàn lâm sàng bao gồm dữ liệu an toàn cho 142 bệnh nhân nhi được sử dụng pitavastatin, trong đó 87 bệnh nhân trong độ tuổi từ 6 đến 11 và 55 bệnh nhân trong độ tuổi từ 12 đến 17. Tổng cộng, 91 bệnh nhân được dùng pitavastatin trong 1 năm, 12 bệnh nhân dùng pitavastatin trong 2,5 năm và 2 bệnh nhân trong 3 năm. Ít hơn 3% bệnh nhân điều trị bằng pitavastatin bị ngừng thuốc do các tác dụng phụ. Các phản ứng có hại liên quan đến pitavastatin thường được báo cáo nhất trong chương trình lâm sàng là nhức đầu (4,9%), đau cơ (2,1%) và đau bụng (4,9%). Dựa trên các dữ liệu có sẵn, tần suất, loại và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại được cho là tương tự ở trẻ em và thanh thiếu niên với người lớn.

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

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

Các phản ứng có hại và tần suất quan sát được trong nghiên cứu giám sát sau tiếp thị nhưng không phải trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên toàn thế giới, ở liều khuyến cáo được liệt kê dưới đây.

Rối loạn gan mật

Hiếm: Chức năng gan bất thường, Rối loạn gan

Rối loạn cơ xương, mô liên kết

Hiếm gặp: Bệnh cơ, tiêu cơ vân

Trong nghiên cứu giám sát sau khi lưu hành, có hai báo cáo về tiêu cơ vân phải nhập viện (0,01% bệnh nhân).

Ngoài ra, có những báo cáo sau khi lưu hành về tác dụng không được mong muốn trên cơ xương bao gồm đau cơ và bệnh cơ ở những bệnh nhân được điều trị bằng UKpita ở tất cả các liều khuyến cáo. Các báo cáo về tiêu cơ vân, có và không có suy thận cấp, kể cả tiêu cơ vân gây tử

vong cũng đã được nhận. Các báo cáo không mong muốn về các trường hợp dưới đây cũng đã được ghi nhận (tần suất dựa trên tần suất được quan sát trong các nghiên cứu sau khi lưu hành thuốc):

Rối loạn hệ thần kinh

Ít gặp: Hypoaesthesia

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm gặp: Khó chịu ở bụng

Tác dụng của nhóm Statin

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

- Rối loạn giấc ngủ, bao gồm cả ác mộng
- Mất trí nhớ
- Rối loạn chức năng tinh dục
- Phiền muộn
- Các trường hợp ngoại lệ của bệnh phôi kễ, đặc biệt khi điều trị dài hạn.
- Đái tháo đường: Tần suất sẽ phụ thuộc vào sự có hay không của 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)

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có điều trị cụ thể trong trường hợp quá liều. Bệnh nhân cần được điều trị triệu chứng và thực hiện các biện pháp hỗ trợ theo yêu cầu. Chức năng gan và nồng độ CK cần được theo dõi. Chạy thận nhân tạo không có lợi

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế HMG-CoA reductase

Mã ATC: C10A A08

Cơ chế hoạt động

Pitavastatin ức chế cạnh tranh HMG-CoA reductase, enzym hạn chế tốc độ sinh tổng hợp cholesterol, và ức chế tổng hợp cholesterol ở gan. Kết quả là sự biểu hiện của các thụ thể LDL trong gan được tăng lên, thúc đẩy sự hấp thu LDL tuần hoàn từ máu, làm giảm nồng độ cholesterol toàn phần (TC) và LDL cholesterol (LDL-C) trong máu. Sự ức chế bền vững của nó đối với sự tổng hợp cholesterol ở gan làm giảm bài tiết VLDL vào máu, làm giảm mức độ chất béo trung tính (TG) trong huyết tương.

Tác dụng dược lực học

UKpita làm giảm LDL-C, cholesterol toàn phần và triglycerid tăng cao và tăng HDL-cholesterol (HDL-C). Nó làm giảm Apo-B và tạo ra sự gia tăng biến đổi trong Apo-A1 (xem Bảng 1). Nó cũng làm giảm các tỷ lệ non-HDL-C và TC / HDL-C, và Apo-B / Apo-A1.

Bảng 1: Đáp ứng liều ở bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát (Phần trăm trung bình đã điều chỉnh thay đổi so với ban đầu trong 12 tuần)

Liều	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4.0	-1.3	2.5	-2.1	0.3	3.2
1mg	52	-33.3	-22.8	9.4	-14.8	-24.1	8.5
2 mg	49	-38.2	-26.1	9.0	-17.4	-30.4	5.6

4 mg	50	-46.5	-32.5	8.3	-21.2	-36.1	4.7
------	----	-------	-------	-----	-------	-------	-----

* chưa điều chỉnh

Hiệu quả lâm sàng

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng thu nhận tổng cộng 1687 bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp, bao gồm 1239 bệnh nhân được điều trị với liệu điều trị (LDL-C trung bình khoảng 4,8 mmol / L), UKpita liên tục làm giảm LDL-C, TC, nồng độ non- HDL-C, TG và Apo-B và nồng độ HDL-C và Apo-A1 tăng cao. Tỷ lệ TC / HDL-C và Apo-B / Apo-A1 được giảm xuống. LDL-C giảm 38 đến 39% với UKpita 2mg và 44 đến 45% với UKpita 4mg. Đa số bệnh nhân dùng 2mg đạt được mục tiêu điều trị của Hiệp hội Xơ vữa động mạch Châu Âu (EAS) đối với LDL-C (<3 mmol / L).

Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát ở 942 bệnh nhân ≥ 65 tuổi (434 người được điều trị bằng UKpita 1mg, 2mg hoặc 4mg) bị tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp (LDL-C trung bình khoảng 4,2 mmol / L), giá trị LDL-C đã giảm 31 Lần lượt là%, 39,0% và 44,3% và khoảng 90% bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị EAS. Hơn 80% bệnh nhân đang sử dụng thuốc đồng thời, nhưng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn là tương tự nhau ở tất cả các nhóm điều trị và ít hơn 5% bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu do các tác dụng không mong muốn.

Các phát hiện về an toàn và hiệu quả tương tự nhau ở bệnh nhân ở các phân nhóm tuổi khác nhau (65-69, 70-74, và ≥ 75 tuổi).

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, thu nhận tổng số 761 bệnh nhân (507 bệnh nhân được điều trị bằng UKpita 4mg) bị tăng cholesterol máu nguyên phát hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp, với 2 hoặc nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch (LDL-C ban đầu trung bình khoảng 4,1 mmol / L), hoặc rối loạn lipid máu hỗn hợp với đái tháo đường tít 2 (LDL-C trung bình khoảng 3,6 mmol / L), khoảng 80% đạt được mục tiêu EAS liên quan (3 hoặc 2,5 mmol / L, tùy thuộc vào nguy cơ). LDL-C giảm lần lượt là 44% và 41% ở các nhóm bệnh nhân.

Trong các nghiên cứu dài hạn kéo dài đến 60 tuần ở bệnh nhân 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, và 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%), giá trị sau 52 tuần điều trị tiếp theo với pitavastatin 4mg là giảm LDL-C 42,9%, đạt mục tiêu EAS 74%, HDL-C độ cao 14,3%.

Trong phần mở rộng của nghiên cứu giám sát hai năm được thực hiện ở Nhật Bản (LIVES-01), 6582 bệnh nhân bị tăng cholesterol máu đã được điều trị bằng pitavastatin 1, 2, hoặc 4mg trong 2 năm, được tiếp tục điều trị thêm 3 năm (tổng điều trị 5 năm). Trong 5 năm nghiên cứu 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, với HDLC lớn hơn

Sự gia tăng được thấy ở những bệnh nhân có giá trị HDL-C ban đầu thấp hơn (<40 mg / dL), ví dụ nồng độ bình thường tăng 11,9% sau 3 tháng lên 28,9% sau 5 năm đã được quan sát thấy.

Xơ vữa động mạch

Nghiên cứu JAPAN-ACS đã so sánh tác dụng của việc điều trị từ 8 đến 12 tháng với pitavastatin 4mg hoặc atorvastatin 20mg đối với thể tích mảng xơ vữa ở 251 bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da đối với Hội chứng mạch vành cấp, được hướng dẫn bằng siêu âm nội mạch. Nghiên cứu này đã chứng minh giảm khoảng 17% thể tích mảng bám ở cả hai phương pháp điều trị (-16,9 \pm 13,9% với pitavastatin và -18,1 \pm 14,2% với atorvastatin). Sự không thua kém đã được

chứng minh giữa pitavastatin và atorvastatin và ngược lại. Trong cả hai trường hợp, sự thoái triển mảng bám có liên quan đến việc tái tạo mạch âm tính (113,0 đến 105,4 mm³). Không có mối tương quan có ý nghĩa giữa giảm LDL-C và hồi quy mảng bám trong nghiên cứu này, trái ngược với những phát hiện trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược.

Các tác động có lợi đối với tỷ lệ tử vong và bệnh tật vẫn chưa được đánh giá

Đái tháo đường

Trong một nghiên cứu tiền cứu có kiểm soát mở nhãn trên 1269 bệnh nhân Nhật Bản bị rối loạn dung nạp glucose được chọn ngẫu nhiên để thay đổi lối sống có hoặc không có UKpita 1mg hoặc 2mg mỗi ngày, 45,7% bệnh nhân trong nhóm chứng phát triển bệnh tiểu đường so với 39,9% bệnh nhân trong nhóm UKpita trong khoảng thời gian 2,8 năm, tỷ lệ nguy cơ 0,82 [KTC 95% 0,68-0,99].

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

Đối tượng nhi khoa

Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, đối chứng với giả dược NK-104-4.01EU (n = 106; 48 nam và 58 nữ) trẻ em và bệnh nhân vị thành niên (≥ 6 tuổi và < 17 tuổi) với nguy cơ tăng lipid máu cao (mức LDL-C huyết tương lúc đói ≥ 160 mg / dL (4,1 mmol / L), hoặc LDL-C ≥ 130 mg / dL (3,4 mmol / L) với các yếu tố nguy cơ bổ sung) nhận được pitavastatin 1mg, 2mg, 4mg hoặc giả dược hàng ngày trong 12 tuần. Khi bắt đầu 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% là Tanner giai đoạn II, III, IV, và V, tương ứng. LDL-C trung bình giảm lần lượt là 23,5%, 30,1% và 39,3% khi dùng pitavastatin 1, 2 và 4 mg so với 1,0% ở giả dược.

Ủy ban Nhi khoa của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ nghĩa vụ nộp kết quả nghiên cứu ở trẻ em dưới 6 tuổi và trong việc điều trị trẻ em ở mọi lứa tuổi bị tăng cholesterol máu gia đình đồng hợp tử.

Trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mờ và an toàn kéo dài 52 tuần NK-104-4.02EU (n = 113, bao gồm 87 bệnh nhân từ nghiên cứu đối chứng giả dược kéo dài 12 tuần; 55 nam và 58 nữ) bệnh nhân trẻ em và vị thành niên (≥ 6 tuổi) dưới 17 tuổi) bị tăng lipid máu nguy cơ cao được dùng pitavastatin trong 52 tuần. Tất cả bệnh nhân bắt đầu điều trị bằng pitavastatin 1mg mỗi ngày và liều pitavastatin có thể đã được điều chỉnh lên 2mg và 4mg để đạt được mục tiêu điều trị LDL-C tối ưu là < 110 mg / dL (2,8 mmol / L) dựa trên LDL- Giá trị C ở Tuần 4 và Tuần 8. Khi bắt đầu nghiên cứu, khoảng 37% bệnh nhân từ 6 đến < 10 tuổi và khoảng 22%, 11%, 12% và 13% thuộc giai đoạn Tanner II, III, IV, và V, tương ứng. Đa số bệnh nhân (n = 103) được điều chỉnh lên 4mg pitavastatin mỗi ngày. LDLC trung bình đã giảm 37,8% tại 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 trung bình LDL-C ở 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 dường như không ảnh hưởng đến phản ứng. Ngoài ra, TC trung bình giảm 29,5% và TG trung bình giảm 7,6% tại điểm cuối Tuần 52.

Ủy ban Nhi khoa của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ nghĩa vụ gửi kết quả nghiên cứu ở trẻ em dưới 6 tuổi và trong việc điều trị trẻ em ở mọi lứa tuổi bị tăng cholesterol máu trong gia đình đồng hợp tử

Đối tượng HIV

Hiệu quả của pitavastatin và các statin khác trên LDL-C bị giảm ở bệnh nhân tăng cholesterol máu liên quan đến nhiễm HIV hoặc điều trị bằng thuốc này so với bệnh nhân tăng cholesterol máu nguyên phát và rối loạn lipid máu hỗn hợp không nhiễm HIV.

Trong thử nghiệm INTREPID, tổng số 252 bệnh nhân nhiễm HIV bị rối loạn lipid máu (n = 126 mỗi nhánh) bước vào giai đoạn 4 tuần wash -out/ bổ sung chế độ ăn uống, và sau đó được chọn ngẫu nhiên để sử dụng pitavastatin 4 mg/ ngày/ lần hoặc pravastatin 40 mg trong 52 tuần. Điểm cuối về hiệu quả chính được đánh giá ở Tuần 12.

LDL-C huyết thanh lúc đói giảm lần lượt 31% và 30% ở nhóm điều trị bằng pitavastatin và 21% và 20% ở nhóm điều trị pravastatin trong 12 và 52 tuần (chênh lệch trung bình LS -9,8%, P <0,0001 ở tuần 12 và -8,4% P = 0,0007 ở Tuần 52). Có sự khác biệt về điều trị có ý nghĩa thống kê trong phần trăm thay đổi trung bình từ Ban đầu đến Tuần 12 và 52 đối với các tiêu chí hiệu quả thứ cấp là TC, không HDL-C và Apo B, với sự giảm nhiều hơn ở nhóm điều trị pitavastatin so với pravastatin nhóm điều trị cho mỗi thông số. Không có tín hiệu an toàn mới hoặc trải nghiệm bất lợi nào với pitavastatin 4 mg được ghi nhận. Ở Tuần 52, thất bại về virus học (được định nghĩa là giá trị tải lượng virus HIV-1 RNA > 200 bản sao / mL và tăng > 0,3 log so với Ban đầu) được báo cáo cho 4 đối tượng (3,2%) trong nhóm pitavastatin và 6 đối tượng (4,8 %) trong nhóm pravastatin, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nghiệm thức.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu: Pitavastatin được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa trên và nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi uống. Sự hấp thu không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Thuốc không thay đổi sẽ trải qua 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 hơn 99% với protein trong huyết tương người, chủ yếu với albumin và alpha 1-acid glycoprotein, và thể tích phân bố trung bình là khoảng 133 L. Pitavastatin được vận chuyển tích cực vào tế bào gan, nơi hoạt động và chuyển hóa, bằng cách nhiều chất vận chuyển trong 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. Các nghiên cứu với SLCO1B1 (gen mã hóa OATP1B1) cho thấy rằng tính đa hình của gen này có thể giải thích phần lớn sự biến đổi trong AUC. Pitavastatin không phải là chất nền cho p-glycoprotein.

Chuyển hóa: Pitavastatin không chuyển hóa là thuốc gốc chiếm ưu thế trong huyết tương. Chất chuyển hóa chính là lacton không hoạt động được hình thành thông qua liên hợp pitavastatin glucuronid loại este bởi UDP glucuronosyltransferase (UGT1A3 và 2B7). Các nghiên cứu *in vitro*, sử dụng 13 đồng dạng cytochrom P450 (CYP) ở người, chỉ ra rằng sự chuyển hóa của pitavastatin theo CYP là tối thiểu; CYP2C9 (và ở mức độ thấp hơn là CYP2C8) chịu trách nhiệm chuyển hóa pitavastatin thành các chất chuyển hóa nhỏ.

Thải trừ: Pitavastatin không chuyển hóa được đào thải nhanh chóng khỏi gan qua mật, nhưng trải qua tuần hoàn gan ruột, góp phần kéo dài thời gian tác dụng của nó. Dưới 5% lượng

pitavastatin được bài tiết qua nước tiểu. Thời gian bán thải trong huyết tương từ 5,7 giờ (liều duy nhất) đến 8,9 giờ (trạng thái ổn định) và độ thanh thải đường uống trung bình là 43,4 L/ h sau khi dùng liều duy nhất.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên;

Hộp 6 vỉ x 10 viên;

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:

Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG:

Tiêu chuẩn cơ sở.

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, Việt Nam

