

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pitavastatin/STADA 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Pitavastatin/STADA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Pitavastatin/STADA 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστούχο πιταβαστατίνη ισοδύναμη με 1 mg πιταβαστατίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 63,09 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστούχο πιταβαστατίνη ισοδύναμη με 2 mg πιταβαστατίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 126,17 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστούχο πιταβαστατίνη ισοδύναμη με 4 mg πιταβαστατίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 252,34 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Το Pitavastatin/STADA διατίθεται ως λευκά, κυλινδρικά, αμφίκυρτα, χωρίς χαραγή διάτμησης επικαλυμμένα με υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «P1» στη μία πλευρά.

Το Pitavastatin/STADA διατίθεται ως λευκά, κυλινδρικά, αμφίκυρτα, χωρίς χαραγή διάτμησης επικαλυμμένα με υμένιο δισκία που φέρουν την ένδειξη «P2» στη μία πλευρά.

Το Pitavastatin/STADA διατίθεται ως λευκά, κυλινδρικά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με υμένιο δισκία με χαραγή διάτμησης που φέρουν την ένδειξη «P4» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pitavastatin/STADA ενδείκνυται για τη μείωση της υψηλής ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-C, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή άνω με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μικτής) δυσλιπιδαιμίας, όταν η ανταπόκριση σε διατροφικά και άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα είναι ανεπαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν υπολιπιδαιμική δίαιτα πριν από τη θεραπεία. Είναι

σημαντικό όλοι οι ασθενείς να συνεχίζουν τον έλεγχο της διατροφής τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 1 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων ή σε μεγαλύτερο διάστημα. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, τον στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 mg.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ήπια νεφρική δυσλειτουργία αλλά η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Τα δεδομένα για τη δόση των 4 mg σε όλους τους βαθμούς της διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας είναι περιορισμένα. Ως εκ τούτου, η δόση των 4 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ υπό στενή παρακολούθηση μετά από βαθμιαία τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε εκείνους τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία

Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με ήπιου έως μετρίου βαθμού διαταραγμένη ηπατική λειτουργία. Μπορεί να χορηγηθεί μέγιστη ημερήσια δόση 2 mg υπό στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών και άνω

Η χρήση του Pitavastatin/STADA σε παιδιά θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας και η πρόοδος θα πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά.

Σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία η συνήθης δόση έναρξης είναι 1 mg μία φορά την ημέρα. Η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται σε μεσοδιαστήματα των 4 εβδομάδων ή σε μεγαλύτερο διάστημα. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, τον στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 9 ετών η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2 mg. Σε παιδιά ηλικίας 10 ετών ή άνω η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 mg (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pitavastatin/STADA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για από του στόματος χρήση και πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το Pitavastatin/STADA μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας με ή χωρίς τροφή. Είναι επιθυμητό ο ασθενής να παίρνει το δισκίο την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η θεραπεία με στατίνες είναι γενικά πιο αποτελεσματική το βράδυ λόγω του κirkάδιου ρυθμού του μεταβολισμού των λιπιδίων.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρο το δισκίο, το δισκίο μπορεί να διαλυθεί σε ένα ποτήρι νερό και να ληφθεί αμέσως. Για να διασφαλιστεί η ακριβής δοσολογία, μια δεύτερη ποσότητα νερού θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να ξεπλυθεί το ποτήρι και να

καταποθεί αμέσως. Τα δισκία δεν πρέπει να διαλύονται σε όξινους χυμούς φρούτων ή γάλα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε άλλες στατίνες ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενεργή ηπατική νόσος ή ανεξήγητη εμμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN])
- Μυοπάθεια
- Ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυϊκές επιδράσεις

Όπως και για άλλους αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA (στατίνες), υπάρχει ενδεχόμενο εμφάνισης μυαλγίας, μυοπάθειας και, σπάνια, ραβδομυόλυσης. Θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε μυϊκά συμπτώματα. Τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK) θα πρέπει να μετρώνται σε οποιονδήποτε ασθενή αναφέρει μυϊκό πόνο, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα αν αυτό συνοδεύεται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Η κρεατινική κινάση δεν θα πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή επί παρουσίας οποιασδήποτε άλλης πιθανής αιτίας αύξησης της κρεατινικής κινάσης (CK) που ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Όταν παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις κρεατινικής κινάσης (CK) ($> 5 \times \text{ULN}$), θα πρέπει να διενεργείται επιβεβαιωτική εξέταση εντός 5 έως 7 ημερών.

Κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με ορισμένες στατίνες, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές διαμεσολαβούμενης από το ανοσοποιητικό νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM). Η διαμεσολαβούμενη από το ανοσοποιητικό νεκρωτική μυοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από εμμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης στον ορό, τα οποία διατηρούνται παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Η πιταβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά χορηγούμενα σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς όπου η χρήση συστηματικώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσει συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου επτά ημέρες μετά από την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης πιταβαστατίνης και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Πριν από τη θεραπεία

Όπως και οι άλλες στατίνες, έτσι και η πιταβαστατίνη θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομυόλυση. Θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο της κρεατινικής κινάσης, για τον καθορισμό ενός αρχικού επιπέδου αναφοράς, στις ακόλουθες καταστάσεις:

- νεφρική δυσλειτουργία
- υποθυρεοειδισμός
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με φιμπράτη ή άλλη στατίνη
- ιστορικό ηπατικής νόσου ή κατάχρησης οινόπνευματων
- ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 70 ετών) με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ραβδομυόλυση

Σε αυτές τις καταστάσεις, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το δυνητικό όφελος. Η θεραπεία με πιταβαστατίνη δεν θα πρέπει να ξεκινήσει αν οι τιμές της CK είναι $> 5 \times \text{ULN}$.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν αμέσως μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες. Θα πρέπει να μετριοούνται τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης και η θεραπεία να διακόπτεται αν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK) είναι αυξημένα ($> 5 \times \text{ULN}$). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας αν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά, ακόμα και αν τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK) είναι $\leq 5 \times \text{ULN}$. Αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK) επιστρέψουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της πιταβαστατίνης σε δόση 1 mg και υπό στενή παρακολούθηση.

Ηπατικές επιδράσεις

Όπως και οι άλλες στατίνες, έτσι και η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή σε ασθενείς που καταναλώνουν τακτικά υπερβολικές ποσότητες οινόπνευματος. Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιταβαστατίνη και ακολούθως, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με πιταβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν εμμένουσα αύξηση στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και AST) που υπερβαίνει το $3 \times \text{ULN}$.

Νεφρικές επιδράσεις

Η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να γίνονται μόνο υπό στενή παρακολούθηση. Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σακχαρώδης διαβήτης

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας, για τα οποία απαιτείται η καθιερωμένη αντιμετώπιση του διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τη χρήση στατινών και συνεπώς δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία για διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας (επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, $\Delta\text{MΣ} > 30 \text{ kg/m}^2$, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση), θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, δεν έχει υπάρξει επιβεβαιωμένη ένδειξη κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με την πιταβαστατίνη είτε σε μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας μετά από την κυκλοφορία στην αγορά είτε σε προοπτικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικά σπάνια περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής υγείας (κόπωση, απώλεια βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι ο ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να

διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή άνω που λαμβάνουν πιταβαστατίνη. Οι έφηβες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6).

Άλλες επιδράσεις

Προσωρινή διακοπή της πιταβαστατίνης συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη, άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν μυοπάθεια (π.χ., φιμπράτες ή νιασίνη, βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία περιέχουν λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η πιταβαστατίνη μεταφέρεται ενεργά στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα με πολλαπλούς ηπατικούς μεταφορείς (συμπεριλαμβανομένου του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP), οι οποίοι ενδέχεται να εμπλέκονται σε ορισμένες από τις ακόλουθες αλληλεπιδράσεις.

Κυκλοσπορίνη: Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης κυκλοσπορίνης με πιταβαστατίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση οδήγησε σε αύξηση κατά 4,6 φορές της AUC της πιταβαστατίνης. Η επίδραση της σταθεροποιημένης κατάστασης της κυκλοσπορίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση της πιταβαστατίνης δεν είναι γνωστή. Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3)

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση με πιταβαστατίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,8 φορές στην AUC της πιταβαστατίνης. Συνιστάται προσωρινή διακοπή της πιταβαστατίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη ή άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Γεμφιβροζίλη και άλλες φιμπράτες: Η χρήση των φιμπρατών ως μονοθεραπεία σχετίζεται περιστασιακά με μυοπάθεια. Η συγχορήγηση φιμπρατών με στατίνες έχει συσχετιστεί με αυξημένη μυοπάθεια και ραβδομύλυση. Η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φιμπράτες (βλ. παράγραφο 4.4). Σε φαρμακοκινητικές μελέτες η συγχορήγηση της πιταβαστατίνης με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της AUC της πιταβαστατίνης ενώ με τη φαινοφιμπράτη η AUC αυξήθηκε κατά 1,2 φορές.

Νιασίνη: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με την πιταβαστατίνη και τη νιασίνη. Η χρήση της νιασίνης έχει συσχετιστεί με μυοπάθεια και ραβδομύλυση όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Ως εκ τούτου, η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με νιασίνη.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλυσης, ενδέχεται να αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση συστηματικώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός, είτε και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς

που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικώς χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με πιταβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη: Η συγχορήγηση ταυτοχρόνως με πιταβαστατίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές της AUC της πιταβαστατίνης λόγω της μειωμένης ηπατικής πρόσληψης.

Αναστολείς πρωτεάσης: Η συγχορήγηση ταυτοχρόνως με πιταβαστατίνη μπορεί να οδηγήσει σε μικρές μεταβολές της AUC της πιταβαστατίνης.

Η εξετιμίμπη και ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης της αναστέλλουν την απορρόφηση της διατροφικής και της χολικής χοληστερόλης. Η συγχορήγηση της πιταβαστατίνης δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της εξετιμίμπης ή του γλυκουρονιδικού μεταβολίτη της στο πλάσμα και η εξετιμίμπη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα.

Αναστολείς του CYP3A4: Μελέτες αλληλεπίδρασης με ιπρακοναζόλη και χυμό γκρέιπφρουτ, οι οποίοι είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4, δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα.

Η διγοξίνη, ένα γνωστό υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν αλληλεπίδρασε με την πιταβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης ή τις συγκεντρώσεις της διγοξίνης.

Βαρφαρίνη: Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική (INR και PT) της βαρφαρίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς εθελοντές δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση πιταβαστατίνης στη δόση των 4 mg ημερησίως. Ωστόσο, όπως και για άλλες στατίνες, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη θα πρέπει να παρακολουθούν τον χρόνο προθρομβίνης ή το INR όταν η πιταβαστατίνη προστίθεται στη θεραπεία τους.

Γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη: Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της αναγωγής του HMG-COA και γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αναστολέα της αναγωγής του HMG-COA στο πλάσμα. Η πιταβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί, αλλά είναι πιθανό ότι θα συμβεί η ίδια αλληλεπίδραση. Κατά την έναρξη της θεραπείας με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη συνιστάται η χαμηλότερη δόση πιταβαστατίνης και επίσης συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτόν τον συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη. Επειδή η χοληστερόλη και τα άλλα προϊόντα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι βασικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος για αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA υπερτερεί του πλεονεκτήματος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, αλλά όχι ενδεχόμενη τερατογόνο δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον ένα μήνα πριν από τη σύλληψη. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της χρήσης της πιταβαστατίνης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Θηλασμός

Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Η πιταβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της πιταβαστατίνης στη γονιμότητα. Από ζωικές μελέτες φάνηκε ότι η πιταβαστατίνη δεν ασκεί ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχει επαναλαμβανόμενη εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν πιταβαστατίνη θα εμφανίσουν οποιαδήποτε διαταραχή στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού επικίνδυνων μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχουν υπάρξει αναφορές ζάλης και υπνηλίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, στις συνιστώμενες δόσεις, λιγότερο από το 4 % των ασθενών που υποβλήθηκε σε θεραπεία με πιταβαστατίνη αποχώρησε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με την πιταβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ήταν η μυαλγία.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και μελέτες επέκτασης σε παγκόσμιο επίπεδο, στις συνιστώμενες δόσεις, αναφέρονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναιμία.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Ανορεξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αϋπνία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία.

Όχι συχνές: Ζάλη, δυσγευσία, υπνηλία.

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Μειωμένη οπτική οξύτητα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Εμβοές.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: Δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία.

Όχι συχνές: Κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, έμετος.

Σπάνιες: Γλωσσοδυνία, οξεία παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Όχι συχνές: Αυξημένες τρανσαμινάσες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αλανινική αμινοτρανσφεράση).
Σπάνιες: Χολοστατικός ίκτερος.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Κνησμός, εξάνθημα.
Σπάνιες: Κνίδωση, ερύθημα.
Μη γνωστές: Αγγειοοίδημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία.
Όχι συχνές: Μυϊκοί σπασμοί.
Μη γνωστές: Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4), ομοιάζον με λύκο σύνδρομο.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Πολυουρία.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Γυναικομαστία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης

Όχι συχνές: Εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, κόπωση, περιφερικό οίδημα.

Σε 49 από τους 2.800 (1,8%) ασθενείς που έλαβαν πιταβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εμφανίστηκαν αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης αίματος κατά >3 φορές επί από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) . Επίπεδα ≥ 10 φορές επί του ανώτατου φυσιολογικού ορίου με συνοδά μυϊκά συμπτώματα ήταν σπάνια και παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή από τους 2.406 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 4 mg πιταβαστατίνη (0,04 %) στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βάση δεδομένων για την κλινική ασφάλεια περιλαμβάνει δεδομένα ασφαλείας για 142 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν πιταβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 87 ασθενείς ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών και 55 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως 17 ετών. Συνολικά, 91 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 1 έτος, 12 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 2,5 έτη και 2 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 3 έτη. Λιγότερο από το 3% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με πιταβαστατίνη διέκοψε λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την πιταβαστατίνη στο κλινικό πρόγραμμα ήταν κεφαλαλγία (4,9 %), η μυαλγία (2,1 %) και το κοιλιακό άλγος (4,9 %). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε παιδιά και εφήβους αναμένονται να είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Μια προοπτική διετής μελέτη παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία στην αγορά πραγματοποιήθηκε σε περίπου 20.000 ασθενείς στην Ιαπωνία. Η συντριπτική πλειοψηφία των 20.000 ασθενών στη μελέτη υπεβλήθη σε θεραπεία με 1 mg ή 2 mg πιταβαστατίνης και όχι με 4 mg. Το 10,4 % των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητα συμβάντα, για τα οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί αιτιολογική συσχέτιση με την πιταβαστατίνη και το 7,4 % των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Το ποσοστό μυαλγίας ήταν 1,08 %. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν στην πλειοψηφία τους ήπια. Τα ποσοστά των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερα στα 2 έτη σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα (20,4 %) ή ηπατικής ή νεφρικής νόσου (13,5 %).

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις και οι συχνότητες με τις οποίες παρατηρήθηκαν στην προοπτική μελέτη παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, αλλά όχι στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε παγκόσμιο επίπεδο, στις συνιστώμενες δόσεις, καταγράφονται παρακάτω.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατική διαταραχή.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: Μυοπάθεια, ραβδομύωση.

Στη μελέτη παρακολούθησης μετά από την κυκλοφορία στην αγορά, υπήρξαν δύο αναφορές ραβδομύωσης χρήζουσες νοσηλείας (0,01% των ασθενών).

Επιπρόσθετα, υπήρξαν αυθόρμητες αναφορές μετά από την κυκλοφορία στην αγορά αναφορικά με επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένης της μυαλγίας και της μυοπάθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με πιταβαστατίνη σε όλες τις συνιστώμενες δόσεις. Ελήφθησαν επίσης αναφορές ραβδομύωσης, με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρου ραβδομύωσης. Έχουν επίσης ληφθεί αυθόρμητες αναφορές των ακόλουθων συμβάντων (η συχνότητα εκτιμάται με βάση αυτή που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά):

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Υπαισθησία.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Σπάνιες: Κοιλιακή δυσφορία.

Επιδράσεις της κατηγορίας των στατινών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών
- απώλεια μνήμης
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- κατάθλιψη
- σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ειδικά μετά από μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
- σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας $\geq 5,6$ mmol/l, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την έγκριση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

- στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα,
Τηλ: + 30 21 32040380/337,
Φαξ: + 30 210 6549585,
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, για την Ελλάδα.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία στην περίπτωση υπερδοσολογίας. Ο ασθενής θα πρέπει να

υποβληθεί σε συμπτωματική αγωγή και θα πρέπει να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα ανάλογα με τις ανάγκες. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης (CK). Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι επωφελής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες τροποποίησης των λιπιδίων, αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA

Κωδικός ATC: C10AA08

Μηχανισμός δράσης

Η πιταβαστατίνη αναστέλλει ανταγωνιστικά την αναγωγή του HMG-CoA, το ένζυμο που περιορίζει την ταχύτητα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και έτσι αναστέλλει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ. Ως αποτέλεσμα, η έκφραση των υποδοχέων LDL στο ήπαρ είναι αυξημένη, προάγοντας την πρόσληψη της κυκλοφορούσας LDL από το αίμα, μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) στο αίμα. Η παρατεταμένη αναστολή της σύνθεσης της ηπατικής χοληστερόλης μειώνει την έκκριση της VLDL στο αίμα, μειώνοντας τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) στο πλάσμα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η πιταβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-C, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη (HDL-C). Μειώνει την Apo-B και προκαλεί ποικίλες αυξήσεις στην Apo-A1 (βλ. Πίνακα 1). Μειώνει επίσης τη μη-HDL-C και τα αυξημένα κλάσματα TC/HDL-C, και Apo-B/Apo-A1.

Πίνακας 1: Ανταπόκριση στη δόση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (Προσαρμοσμένη μέση επί τοις εκατό μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας για 12 εβδομάδες)

Δόση	N	LDL-C	TC *	HDL-C	Τριγλυκερίδια	Apo-B	Apo-A1
Εικονικό φάρμακο	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
2mg	49	- 38,2	- 26,1	9,0	- 17,4	- 30,4	5,6
4mg	50	- 46,5	- 32,5	8,3	- 21,2	- 36,1	4,7

* μη προσαρμοσμένη

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου έλαβαν μέρος συνολικά 1.687 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων 1.239 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις θεραπευτικές δόσεις (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/l), η πιταβαστατίνη μείωσε σταθερά τις συγκεντρώσεις LDL-C, TC, μη-HDL-C, TG και Apo-B και αύξησε τις συγκεντρώσεις HDL-C και Apo-A1. Τα κλάσματα TC/HDL-C και Apo-B/Apo-A1 μειώθηκαν. Η LDL-C μειώθηκε κατά 38 έως 39% με την πιταβαστατίνη 2 mg και κατά 44 έως 45% με την πιταβαστατίνη 4 mg. Η πλειοψηφία των ασθενών υπό θεραπεία με τη δόση των 2 mg πέτυχε τον στόχο θεραπείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS) για LDL-C (< 3 mmol/l).

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε 942 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (434 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιταβαστατίνη 1 mg, 2 mg ή 4 mg) με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,2 mmol/l), οι τιμές της LDL-C μειώθηκαν κατά 31%, 39,0 % και 44,3 %, αντίστοιχα, και περίπου το 90 % των ασθενών πέτυχε τον θεραπευτικό στόχο της EAS. Περισσότερο από το 80% των ασθενών λάμβανε συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές, όμως η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας και λιγότερο από το 5 % των ασθενών αποχώρησε από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Τα ευρήματα

ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε ασθενείς στις διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες (65-69, 70-74, και ≥ 75 ετών).

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές όπου έλαβαν μέρος συνολικά 761 ασθενείς (507 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιταβαστατίνη 4 mg), οι οποίοι είχαν πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία, με 2 ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,1 mmol/l), ή μικτή δυσλιπιδαιμία με διαβήτη τύπου 2 (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 3,6 mmol/l), περίπου το 80 % πέτυχε τον σχετικό στόχο της EAS (είτε 3 είτε 2,5 mmol/l, ανάλογα με τον κίνδυνο). Η LDL-C μειώθηκε κατά 44 % και 41 %, αντίστοιχα, στις ομάδες των ασθενών.

Σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας έως και 60 εβδομάδων σε πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, η επίτευξη του στόχου της EAS διατηρήθηκε μέσω εμμενουσών και σταθερών μειώσεων της LDL-C ενώ οι συγκεντρώσεις της HDL-C συνέχισαν να αυξάνονται. Σε μια μελέτη 1.346 ασθενών που ολοκλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας με στατίνες (μείωση LDL-C 42,3 %, επίτευξη του στόχου της EAS κατά 69 %, αύξηση της HDL-C κατά 5,6 %), οι τιμές μετά από 52 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πιταβαστατίνη 4 mg αφορούσαν μείωση της LDL-C κατά 42,9 %, επίτευξη του στόχου της EAS κατά 74 %, αύξηση της HDL-C κατά 14,3 %.

Σε μια επέκταση της διетуός μελέτης παρακολούθησης διάρκειας που διεξήχθη στην Ιαπωνία (LIVES-01, βλ. παράγραφο 4.8), 6.582 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που είχαν λάβει θεραπεία με πιταβαστατίνη 1, 2 ή 4 mg για 2 χρόνια, συνέχισαν τη θεραπεία για επιπλέον 3 χρόνια (5 χρόνια συνολικής θεραπείας). Κατά τη διάρκεια αυτής της πενταετούς μελέτης, η μείωση της LDL-C (-30,5 %) διατηρήθηκε από τους 3 μήνες και για όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι τιμές της HDL-C αυξήθηκαν κατά 1,7 % στους 3 μήνες έως 5,7 % στα 5 χρόνια, με τις μεγαλύτερες αυξήσεις στην HDL-C να παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλότερες αρχικές τιμές HDL-C (< 40 mg/dl), π.χ., παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα στον ορό κατά 11,9 % στους 3 μήνες έως 28,9 % μετά από 5 χρόνια.

Αθηροσκλήρωση

Η μελέτη JAPAN-ACS συνέκρινε τις επιδράσεις της θεραπείας διάρκειας 8 έως 12 μηνών με πιταβαστατίνη 4 mg ή ατορβαστατίνη 20 mg στον όγκο της στεφανιαίας πλάκας σε 251 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καθοδηγούμενη από ενδαγγειακό υπερηχογράφημα. Αυτή η μελέτη κατέδειξε μείωση περίπου 17 % στον όγκο της πλάκας για αμφότερες τις θεραπείες (-16,9 \pm 13,9 % με πιταβαστατίνη και -18,1 \pm 14,2 % με ατορβαστατίνη). Απεδείχθη μη κατωτερότητα μεταξύ της πιταβαστατίνης και της ατορβαστατίνης, και αντίστροφα. Και στις δύο περιπτώσεις, η υποχώρηση της πλάκας σχετίστηκε με αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου (113,0 έως 105,4 mm³). Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της LDL-C και της υποχώρησης της πλάκας στην εν λόγω μελέτη, σε αντίθεση με τα ευρήματα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Οι επωφελείς επιδράσεις στη θνητότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, προοπτική ελεγχόμενη μελέτη σε 1.269 Ιάπωνες ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε τροποποίηση του τρόπου ζωής, με ή χωρίς πιταβαστατίνη 1 mg ή 2 mg ημερησίως, το 45,7 % των ασθενών στην ομάδα ελέγχου εμφάνισε διαβήτη σε σύγκριση με το 39,9 % των ασθενών στην ομάδα της πιταβαστατίνης σε χρονικό διάστημα 2,8 ετών, λόγος κινδύνου 0,82 [95% ΔΕ 0,68-0,99].

Μια μετα-ανάλυση 4.815 μη διαβητικών ασθενών που εντάχθηκαν σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες διπλά τυφλές μελέτες, διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων (σταθμισμένη μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,3 εβδομάδες [SD 17,7 εβδομάδες]), κατέδειξε ουδέτερη

επίδραση της πιταβαστατίνης στον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου διαβήτη (το 0,98 % των ασθενών στην ομάδα ελέγχου και το 0,50 % των ασθενών στην ομάδα της πιταβαστατίνης εμφάνισε διαβήτη, σχετικός κίνδυνος 0,70 [95% ΔΕ 0,30-1,61]), ενώ το 6,5 % (103/1.579) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και οι υπόλοιποι έλαβαν θεραπεία με στατίνες συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης, της πραβαστατίνης και της σιμβαστατίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη NK-104-4.01EU (n = 106, 48 άνδρες και 58 γυναίκες) παιδιά και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας ≥6 ετών και < 17 ετών) με υψηλού κινδύνου υπερλιπιδαιμία (επίπεδα LDL-C στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l), ή LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου) έλαβαν πιταβαστατίνη 1 mg, 2 mg, 4 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, η πλειονότητα των ασθενών είχε διαγνωστεί με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, περίπου το 41 % των ασθενών ήταν ηλικίας 6 έως < 10 ετών και περίπου το 20 %, 9 %, 12 % και 9 % ήταν σταδίου II, III, IV και V κατά Tanner, αντίστοιχα. Η μέση LDL-C μειώθηκε κατά 23,5 %, 30,1 % και 39,3 % από την πιταβαστατίνη 1, 2 και 4 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,0 % για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, μελέτη επέκτασης και ασφάλειας NK-104-4.02EU διάρκειας 52 εβδομάδων (n = 113, συμπεριλαμβανομένων 87 ασθενών από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, 55 άνδρες και 58 γυναίκες) παιδιά και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 6 ετών και < 17 ετών) με υψηλού κινδύνου υπερλιπιδαιμία έλαβαν πιταβαστατίνη για 52 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με πιταβαστατίνη 1 mg ημερησίως, και η δόση της πιταβαστατίνης θα μπορούσε να έχει τιτλοποιηθεί προς τα πάνω στα 2 mg και 4 mg προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας για βέλτιστη LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) με βάση τις τιμές της LDL-C στις Εβδομάδες 4 και 8. Κατά την ένταξη στη μελέτη, περίπου το 37 % των ασθενών ήταν ηλικίας 6 έως < 10 ετών και περίπου το 22 %, 11 %, 12 % και 13 % ήταν σταδίου II, III, IV και V κατά Tanner, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών (n = 103) τιτλοποιήθηκε προς τα πάνω στα 4 mg πιταβαστατίνης ημερησίως. Η μέση LDL-C μειώθηκε κατά 37,8 % στο τελικό σημείο της Εβδομάδας 52. Συνολικά, 47 ασθενείς (42,0 %) πέτυχαν τον ελάχιστο στόχο της LDL-C κατά AHA της τάξης του < 130 mg/dl και 23 ασθενείς (20,5 %) πέτυχαν τον ιδανικό στόχο της LDL-C κατά AHA της τάξης του < 110 mg/dl στην Εβδομάδα 52. Η μείωση στη μέση LDL-C στο τελικό σημείο της Εβδομάδας 52 ήταν 40,2 % για ασθενείς ηλικίας ≥ 6 έως < 10 ετών (n = 42), 36,7 % για ασθενείς ηλικίας ≥ 10 έως < 16 ετών (n = 61) και 34,5 % για ασθενείς ηλικίας ≥ 16 έως < 17 ετών (n = 9). Το φύλο του ασθενούς δεν φάνηκε να έχει επίδραση στην ανταπόκριση. Επιπλέον, η μέση τιμή TC μειώθηκε κατά 29,5 % και η μέση τιμή TG μειώθηκε κατά 7,6 % στο τελικό σημείο της Εβδομάδας 52.

Η Παιδιατρική Επιτροπή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει πιταβαστατίνη σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και στη θεραπεία παιδιών όλων των ηλικιών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η πιταβαστατίνη απορροφάται ταχέως από το ανώτερο γαστρεντερικό και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας από την από του στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή. Το αμετάβλητο φάρμακο εισέρχεται στην εντεροηπατική κυκλοφορία και απορροφάται καλά από τη νήστιδα και τον ειλέο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πιταβαστατίνης είναι 51 %.

Κατανομή

Η πιταβαστατίνη είναι περισσότερο από 99 % δεσμευμένη με πρωτεΐνες στο ανθρώπινο

πλάσμα, κυρίως με αλβουμίνη και άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 133 l. Η πιταβαστατίνη μεταφέρεται ενεργά στα ηπατοκύτταρα, τη θέση δράσης και μεταβολισμού, από πολλαπλούς ηπατικούς μεταφορείς περιλαμβανομένων των OATP1B1 και OATP1B3. Η AUC πλάσματος ποικίλλει με περίπου 4-πλάσιο εύρος μεταξύ των υψηλότερων και χαμηλότερων τιμών. Οι μελέτες με SLCO1B1 (το γονίδιο που κωδικοποιεί τον OATP1B1) υποδηλώνουν ότι ο πολυμορφισμός αυτού του γονιδίου θα μπορούσε να ευθύνεται για μεγάλο μέρος της διακύμανσης της AUC. Η πιταβαστατίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Βιομετασχηματισμός

Η αμετάβλητη πιταβαστατίνη είναι η κυρίαρχη μορφή του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης είναι μια αδρανής λακτόνη, η οποία σχηματίζεται μέσω ενός εστερικού τύπου γλυκουρονιδίου της πιταβαστατίνης από την UDP γλυκουρονική τρανσφεράση (UGT1A3 και 2B7). In vitro μελέτες, που χρησιμοποίησαν 13 ισομορφές ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP), υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της πιταβαστατίνης από το CYP είναι ελάχιστος. Το CYP2C9 (και σε μικρότερο βαθμό το CYP2C8) είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της πιταβαστατίνης σε ελάχιστονες μεταβολίτες.

Αποβολή

Η αμετάβλητη πιταβαστατίνη αποβάλλεται ταχέως από το ήπαρ στη χολή, αλλά υποβάλλεται σε εντεροηπατική επανακυκλοφορία, συμβάλλοντας στη διάρκεια της δράσης της. Λιγότερο από το 5% της πιταβαστατίνης απεκκρίνεται στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα ποικίλλει από 5,7 ώρες (εφάπαξ δόση) έως 8,9 ώρες (σταθεροποιημένη κατάσταση) και η φαινόμενη γεωμετρική μέση τιμή της από του στόματος κάθαρσης είναι 43,4 l/h μετά από εφάπαξ δόση.

Επίδραση της τροφής

Η μέγιστη συγκέντρωση της πιταβαστατίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 43 % όταν αυτή ελήφθη με ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα, αλλά η AUC δεν μεταβλήθηκε.

Ειδικό πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που συνέκρινε υγιείς νέους και ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) εθελοντές, η AUC της πιταβαστατίνης ήταν 1,3 φορές υψηλότερη στα ηλικιωμένα άτομα. Αυτό δεν έχει καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης στους ηλικιωμένους ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Φύλο

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που συνέκρινε υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές, η AUC της πιταβαστατίνης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές στις γυναίκες. Αυτό δεν έχει καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης στις γυναίκες σε κλινικές δοκιμές.

Φυλή

Δεν υπήρξε διαφορά στο φαρμακοκινητικό προφίλ της πιταβαστατίνης μεταξύ Ιαπώνων και Καυκάσιων υγιών εθελοντών όταν ελήφθησαν υπόψη η ηλικία και το σωματικό βάρος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Διατίθενται περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά και εφήβους. Στη μελέτη NK-104-4.01EU (βλ. παράγραφο 5.1), η σποραδική δειγματοληψία έδειξε δόσοεξαρτώμενη επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα στη 1 ώρα μετά από τη λήψη της δόσης. Υπήρχε επίσης ένδειξη ότι η συγκέντρωση στη 1 ώρα μετά από τη λήψη της δόσης ήταν (αντιστρόφως) σχετιζόμενη με το σωματικό βάρος και μπορεί να είναι υψηλότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες.

Νεφρική ανεπάρκεια

Για ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική νόσο και για εκείνους υπό αιμοκάθαρση, οι τιμές της AUC ήταν αυξημένες κατά 1,8 φορές και 1,7 φορές αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Για ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ηπατική δυσλειτουργία, η AUC ήταν 1,6 φορές υψηλότερη από αυτή των υγιών ατόμων, ενώ για ασθενείς με μετρίου βαθμού (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία, η AUC ήταν 3,9 φορές υψηλότερη. Περιορισμοί της δόσης συνιστώνται σε ασθενείς με ήπιου και μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τα αποτελέσματα από συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Ενδείξεις νεφρικής τοξικότητας παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε η μέγιστη ημερήσια δόση των 4 mg και η απέκκριση από τα ούρα διαδραματίζει πολύ μεγαλύτερο ρόλο στον πίθηκο σε σχέση με άλλα ζωικά είδη. In vitro μελέτες με ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι μπορεί να ενέχεται ένας ειδικός για τον πίθηκο μεταβολίτης. Οι νεφρικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε πιθήκους είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία για τους ανθρώπους, ωστόσο το ενδεχόμενο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς.

Η πιταβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική απόδοση και δεν υπήρξε ένδειξη ενδεχόμενης τερατογόνου δράσης. Ωστόσο, σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα. Μια μελέτη σε αρουραίους κατέδειξε μητρική θνητότητα κατά ή κοντά στο τέλος του κύκλου της κύησης, συνοδευόμενη από εμβρυϊκούς και νεογνικούς θανάτους σε δόσεις 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από την υψηλότερη δόση στους ανθρώπους με βάση την AUC). Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες σε νεαρά ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης
Υπρομελλόζη (E464)
Υδροξείδιο του μαγνησίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Opadry Y-1-7000, αποτελούμενο από υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), μακρογόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πιταβαστατίνη 1 mg και 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 36 μήνες.

Πιταβαστατίνη 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: 30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε τις συσκευασίες κυψέλης (blister) στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύονται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Alu//Alu blister

Μέγεθος συσκευασίας για

DE/H/5942/001/DC: 7 και 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

DE/H/5942/002/DC: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

DE/H/5942/003/DC: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Germany

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<[Να συμπληρωθεί στο κάθε κράτος]>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH Μήνας ΕΕΕΕ}>

<[Να συμπληρωθεί στο κάθε κράτος]>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16/06/2020