

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vostapit 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vostapit 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vostapit 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο πιταβαστατίνη σε ποσότητα ισοδύναμη με 1 mg πιταβαστατίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο πιταβαστατίνη σε ποσότητα ισοδύναμη με 2 mg πιταβαστατίνης.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ασβεστιούχο πιταβαστατίνη σε ποσότητα ισοδύναμη με 4 mg πιταβαστατίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Vostapit 1 mg: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Vostapit 2 mg: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Vostapit 4 mg: Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Vostapit 1 mg: Λευκά, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο 6,0 mm ± 0,2 mm.

Vostapit 2 mg: Λευκά, στρογγυλά, χαραγμένα στη μία πλευρά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο 8,0 mm ± 0,2 mm.

Vostapit 4 mg: Λευκά, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με διάμετρο 10 mm ± 0,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Vostapit ενδείκνυται για τη μείωση της υψηλής ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-C, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερης 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 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 περισσότερο. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, το στόχο της θεραπείας και την απόκριση του ασθενή. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 mg.

Ηλικιωμένοι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών και άνω

Η χρήση του Vostapit 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 περισσότερο. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, το στόχο της θεραπείας και την απόκριση του ασθενή. 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 Vostapit σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

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 μειωμένης 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 δε συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η δόση των 4 mg δε συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού μειωμένη ηπατική λειτουργία. Μπορεί να χορηγηθεί μια μέγιστη ημερήσια δόση 2 mg υπό στενή παρακολούθηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

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

Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, όπου είναι αναγκαίο, 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

Το Vostapit αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην πιταβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (αναφέρονται στην παράγραφο 6.1) ή σε άλλες στατίνες.
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο).
- σε ασθενείς με μυοπάθεια.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη.
- κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε 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 κινάσης της κρεατινίνης (CK) πρέπει να μετριοούνται σε οποιονδήποτε ασθενή αναφέρει μυϊκό πόνο, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα αν αυτό συνοδεύεται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Η κινάση της κρεατινίνης δεν πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK που ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Όταν παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις της CK (μεγαλύτερες από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου), πρέπει να διενεργείται μια δοκιμή επιβεβαίωσης εντός 5 έως 7 ημερών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ορισμένες στατίνες, ή μετά την ολοκλήρωσή της, υπήρξαν πολύ σπάνιες αναφορές περί ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας. Η ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια κλινικά χαρακτηρίζεται από επιμένουσα αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία διατηρούνται ακόμα και μετά τη διακοπή της αγωγής με στατίνες.

Το Vostarit δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικώς χορηγούμενες μορφές φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς που η χρήση συστηματικώς χορηγούμενου φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθόλη τη διάρκεια 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). Οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος, π.χ. για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης Vostarit και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Πριν τη θεραπεία

Όπως και οι άλλες στατίνες, έτσι και το Vostarit πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομυόλυση. Θα πρέπει να μετρηθεί το επίπεδο κινάσης της κρεατινίνης, 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 φιβράτη ή άλλη στατίνη.
- ιστορικό ηπατικής νόσου ή κατάχρησης οινόπνευματων.
- ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 70 ετών) με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ραβδομυόλυση.

Σε τέτοιες καταστάσεις, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και πρέπει να ληφθεί υπόψη ο κίνδυνος της θεραπείας σε σχέση με το δυνητικό όφελος. Η θεραπεία με το Vostarit δεν πρέπει να ξεκινήσει αν οι τιμές της CK είναι μεγαλύτερες από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου.

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 κινάσης της κρεατινίνης και η θεραπεία να διακόπτεται αν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα (μεγαλύτερα από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας αν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά, ακόμα και αν τα επίπεδα της CK είναι μικρότερα ή ίσα από το 5πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου. Αν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επιστρέψουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί η επαναχορήγηση του Vostarit σε δόση 1 mg και υπό στενή παρακολούθηση.

Ηπατικές επιδράσεις

Όπως και οι άλλες στατίνες, έτσι και το Vostarit πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή σε ασθενείς που καταναλώνουν τακτικά υπερβολικές ποσότητες οινοπνευματωδών. Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πριν την έναρξη της θεραπείας με Vostarit και ακολούθως, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με Vostarit πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που έχουν μια επιμένουσα αύξηση στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και AST) που υπερβαίνει το 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων.

Νεφρικές επιδράσεις

Το Vostarit πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο υπό στενή παρακολούθηση. Η δόση 4 mg δε 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 κάποιους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας, για τα οποία είναι κατάλληλη η τυπική αγωγή για το διαβήτη. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου από τη χρήση στατινών και συνεπώς δεν πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης υπεργλυκαιμίας (επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/l, Δείκτης Μάζας Σώματος > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση), 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 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 μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανή συμπτώματα 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 πρέπει να διακόπτεται.

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 Vostarit (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Άλλες επιδράσεις

Μια προσωρινή διακοπή του Vostarit συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη, άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Το Vostarit πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που παίρνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν μυοπάθεια, π.χ. φιβράτες ή νιασίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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) που ενδέχεται να εμπλέκονται σε κάποιες από τις ακόλουθες αλληλεπιδράσεις.

Κυκλοσπορίνη: Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης κυκλοσπορίνης με Vostarit 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. Το Vostarit 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 του Vostarit κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη ή άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Γεμφιβροζίλη και άλλες φιβράτες: Η χρήση των φιβρατών ως μονοθεραπεία συσχετίζεται περιστασιακά με μυοπάθεια. Η συγχορήγηση φιβρατών με στατίνες έχει συσχετιστεί με αυξημένη μυοπάθεια και ραβδομύλυση. Το Vostarit πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φιβράτες (βλ. παράγραφο 4.4). Σε φαρμακοκινητικές μελέτες η συγχορήγηση πιταβαστατίνης με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της AUC της πιταβαστατίνης ενώ με φαινοφιβράτη η AUC αυξήθηκε κατά 1,2 φορές.

Νιασίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με πιταβαστατίνη και νιασίνη. Η χρήση της νιασίνης έχει συσχετιστεί με μυοπάθεια και ραβδομύλυση όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Ως εκ τούτου, το Vostarit 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 κάποιων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν το συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικώς χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με Vostarit πρέπει να διακόπτεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Αναστολείς πρωτεάσης και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης: Η συγχορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, αταζαναβίρης ή εφραβιρένζης ταυτόχρονα με το Vostarit μπορεί να οδηγήσει σε μικρές μεταβολές στην AUC της πιταβαστατίνης.

Η εξετιμίμπη και ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης της αναστέλλουν την απορρόφηση της διατροφικής και της χολικής χοληστερόλης. Η συγχορήγηση του Vostarit 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 ιτρακοναζόλη και χυμό γκρέιπφρουτ, που 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 τόσο στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης όσο και στις συγκεντρώσεις της διγοξίνης.

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

Γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη: Η συγχορήγηση αναστολέων της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρικού συνενζύμου A (HMG-CoA) και γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αναστολέα της αναγωγής HMG-CoA στο πλάσμα. Η πιταβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί αλλά είναι πιθανό να προκύψει η ίδια αλληλεπίδραση. Κατά την έναρξη της θεραπείας με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη συνιστάται η χορήγηση της χαμηλότερης δόσης πιταβαστατίνης και επίσης συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτόν το

συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Το Vostarit αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Vostarit. Επειδή η χοληστερόλη και τα άλλα προϊόντα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι βασικής σημασίας για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος για αναστολή της αναγωγιάσης του HMG-CoA υπερτερεί του πλεονεκτήματος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, αλλά όχι ενδεχόμενη τερατογόνο δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον ένα μήνα πριν τη σύλληψη. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος ενόσω χρησιμοποιεί Vostarit, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Θηλασμός

Το Vostarit 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 δεδομένα επί του παρόντος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχει επαναλαμβανόμενη εικόνα ανεπιθύμητων ενεργειών που να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που παίρνουν Vostarit θα εμφανίσουν οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού 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 υποβλήθηκαν 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, αναγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και Μη γνωστής συχνότητας (δε 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: Οπτική οξύτητα μειωμένη

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Εμβοές

Διαταραχές του γαστρεντερικού

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, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)

Σπάνιες: Χολοστατικός ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Κνησμός, εξάνθημα Σπάνιες: Κνίδωση, ερύθημα

Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία Όχι συχνές: Μυϊκοί σπασμοί

Μη γνωστής συχνότητας: Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4), σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Συχνουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

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

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Γυναικομαστία

Αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης του αίματος >3πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου προέκυψαν σε 49 από τους 2800 (1,8%) ασθενείς που ελάμβαναν πιταβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Επίπεδα ≥ 10 πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου με συνοδά μυϊκά συμπτώματα ήταν σπάνια και παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή από τους 2406 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 4 mg πιταβαστατίνη (0,04%) στο πρόγραμμα των κλινικών δοκιμών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βάση δεδομένων για την κλινική ασφάλεια περιλαμβάνει δεδομένα ασφάλειας 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 έλαβαν θεραπεία με πιταβαστατίνη διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πιταβαστατίνη στο κλινικό πρόγραμμα ήταν κεφαλαλγία (4,9%), μυαλγία (2,1%) και κοιλιακό άλγος (4,9%). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους αναμένονται να είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, διάρκειας δύο ετών, διεξήχθη 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

ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες δε μπορεί να αποκλειστεί αιτιολογική συσχέτιση με την πιταβαστατίνη και το 7,4% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ποσοστό μυαλγίας ήταν 1,08%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν στην πλειοψηφία τους ήπιες. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών 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 την κυκλοφορία στην αγορά, αλλά όχι σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε παγκόσμιο επίπεδο, στις συνιστώμενες δόσεις, καταγράφονται παρακάτω.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, ηπατική διαταραχή

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: Μυοπάθεια, ραβδομύλυση

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

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

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Υπαισθησία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνιες: Κοιλιακή δυσφορία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Μη γνωστής συχνότητας: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών

Μη γνωστής συχνότητας: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Γυναικομαστία

Επιδράσεις της κατηγορίας των στατινών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- Διαταραχές του ύπνου, συμπεριλαμβανομένων 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, Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων,

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία στην περίπτωση υπερδοσολογίας. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε συμπτωματική αγωγή και θα πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα υποστήριξης ανάλογα με τις ανάγκες. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CK. Η αιμοκάθαρση είναι απίθανο να είναι επωφελής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA
Κωδικός ATC: C10A A08

Μηχανισμός δράσης

Η πιταβαστατίνη αναστέλλει ανταγωνιστικά την αναγωγή του HMG-CoA, το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό της 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

Το Vostarit 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	TG	Apo-B	Apo-A1
Εικονικό φάρμακο	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	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

*μη προσαρμοσμένη

Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που 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 2 mg πιταβαστατίνης και κατά 44 έως 45% με 4 mg πιταβαστατίνης. Η πλειοψηφία των ασθενών υπό θεραπεία με 2 mg πέτυχε το 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 LDL-C μειώθηκαν κατά 31%, 39,0% και 44,3%, αντίστοιχα, και περίπου το 90% των ασθενών πέτυχε το θεραπευτικό στόχο της EAS. Περισσότεροι από το 80% των ασθενών λάμβαναν συγχρηγούμενα φάρμακα, όμως η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας και λιγότεροι από το 5% των ασθενών αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα ευρήματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια στους ασθενείς στις διαφορετικές ηλικιακές

υποομάδες (65-69, 70-74 και ≥ 75 ετών).

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που έλαβαν μέρος συνολικά 761 ασθενείς (507 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 4 mg πιταβαστατίνης), 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 το 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 ασθενών.

Σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας έως 60 εβδομάδων σε πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, η επίτευξη του στόχου της EAS διατηρήθηκε μέσω επιμενουσών 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 στόχου της EAS 69%, αύξηση της HDL-C 5,6%), οι τιμές μετά από 52 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πιταβαστατίνη 4 mg ήταν μείωση της LDL-C 42,9%, επίτευξη στόχου της EAS 74%, αύξηση της HDL-C 14,3%.

Σε μια επέκταση της μελέτης παρακολούθησης διάρκειας δύο ετών 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 μελέτης διάρκειας 5 ετών, 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 σε HDL-C να παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλότερες αρχικές τιμές της 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 αμφοτέρους 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 θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, προοπτική ελεγχόμενη μελέτη σε 1.269 Ιάπωνες ασθενείς με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, τυχαιοποιημένους 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% CI 0,68-0,99].

Μια μετα-ανάλυση 4.815 μη διαβητικών ασθενών που περιλαμβάνονταν 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 εμφάνισαν διαβήτη, σχετικός κίνδυνος 0,70 [95% CI 0,30-1,61]) ενώ το 6,5% (103/1.579) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου έλαβε αγωγή με εικονικό φάρμακο και οι υπόλοιποι έλαβαν αγωγή με στατίνες, συμπεριλαμβανομένων ατορβαστατίνης, πραβαστατίνης και 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.

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

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 εισαγωγή 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) τιτλοποιήθηκαν προς τα πάνω στα 4 mg πιταβαστατίνης ημερησίως. Η μέση LDL-C μειώθηκε κατά 37,8% στο τελικό σημείο της Εβδομάδας 52. Συνολικά, σε 47 ασθενείς (42,0%) επιτεύχθηκε ο ελάχιστος στόχος της LDL-C κατά AHA (Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας) < 130 mg/dl και σε 23 ασθενείς (20,5%) επιτεύχθηκε ο ιδανικός στόχος της LDL-C κατά AHA < 110 mg/dl την 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 ασθενή δε φάνηκε να έχει επίδραση στην απόκριση. Επιπλέον, η μέση TC μειώθηκε κατά 29,5% και η μέση 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 σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και στη θεραπεία παιδιών όλων των ηλικιών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Πληθυσμός με HIV

Η αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης και άλλων στατινών στην LDL χοληστερόλη (LDL-C) είναι μειωμένη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που συσχετίζεται με λοίμωξη από τον ιό HIV ή με τη θεραπεία της σε σύγκριση με ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία χωρίς τον ιό HIV.

Στη δοκιμή INTREPID, συνολικά 252 ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV και με δυσλιπιδαιμία (n=126 ανά σκέλος) εισήλθαν σε μια περίοδο έκπλυσης/εισαγωγική περίοδο διαίτας 4 εβδομάδων και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε δόση πιταβαστατίνης 4 mg ή πραβαστατίνης 40 mg μία φορά την ημέρα για 52 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε την Εβδομάδα 12.

Η LDL-C νηστείας στον ορό μειώθηκε κατά 31% και 30% στην ομάδα θεραπείας με πιταβαστατίνη και 21% και 20% στην ομάδα θεραπείας με πραβαστατίνη για 12 και 52 εβδομάδες αντίστοιχα (μέση διαφορά θεραπείας με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων [LS] -9,8%, $P < 0,0001$ την Εβδομάδα 12 και -8,4% $P = 0,0007$ την Εβδομάδα 52). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά θεραπείας στη μέση εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη έως τις Εβδομάδες 12 και 52 για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας τα οποία ήταν η ολική χοληστερόλη (TC), η μη HDL χοληστερόλη (μη HDL-C) και η απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB), με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα θεραπείας με πιταβαστατίνη σε σχέση με την ομάδα θεραπείας με πραβαστατίνη, για κάθε παράμετρο. Δεν

παρατηρήθηκαν νέα σημεία σχετικά με την ασφάλεια ή ανεπιθύμητες ενέργειες με την πιταβαστατίνη 4 mg. Την Εβδομάδα 52, αναφέρθηκε ιολογική αποτυχία (οριζόμενη ως τιμή ιικού φορτίου [HIV-1 RNA] >200 αντίγραφα/ml και >0,3 log αύξηση από την έναρξη) για 4 ασθενείς (3,2%) στην ομάδα πιταβαστατίνης και για 6 ασθενείς (4,8%) στην ομάδα πραβαστατίνης, με καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών.

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 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 το 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 συζευγμένου 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 το μεταβολισμό της πιταβαστατίνης σε ελάσσονες 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 πολύ λιπαρό γεύμα, αλλά η AUC δε μεταβλήθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που συνέκρινε υγιείς νέους και ηλικιωμένους (≥65 ετών) εθελοντές, η AUC της πιταβαστατίνης ήταν 1,3 φορές υψηλότερη σε 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 αραιή δειγματοληψία έδειξε δόσοεξαρτώμενη επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα στη 1 ώρα μετά τη λήψη της δόσης. Υπήρχε επίσης ένδειξη ότι η συγκέντρωση στη 1 ώρα μετά 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 σε ασθενείς σε 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 εκείνης σε υγιή άτομα, 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 ήπια και μετρίου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το Vostapit αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ενδείξεις νεφρικής τοξικότητας παρατηρήθηκαν σε πιθήκους σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε ενήλικους ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη ημερήσια δόση 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 μικροσωμάτια 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 δε 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 θνησιμότητα 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). Δε διεξήχθησαν μελέτες σε νεαρά ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Sodium Carbonate
Silica, Colloidal Anhydrous
Cellulose Microcrystalline
Sodium Starch Glycolate
Sodium Stearyl Fumarate

Υμένιο επικάλυψης

Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E171)
Glycerol monocaprylocaprate Type 1
Sodium laurilsulfate

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκά αδιαφανή blisters από PVC/PVDC-ALU σε κουτιά των 7, 14, 28 ή 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Innovis Pharma A.E.B.E.

Λεωφ. Μαραθώνος 144

15351 Παλλήνη, Αττική

Τηλ.: +30 216 200 5600

E-mail: info@innovispharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ