

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pitavastatin/Sandoz 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Pitavastatin/Sandoz 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Pitavastatin/Sandoz 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει pitavastatin calcium ισοδύναμο με 1 mg pitavastatin.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 61,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει pitavastatin calcium ισοδύναμο με 2 mg pitavastatin.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 122,9 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει pitavastatin calcium ισοδύναμο με 4 mg pitavastatin.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 245,8 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Καφέ-κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 1 στην μία πλευρά του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: διαμέτρου 6 mm κατά προσέγγιση.

2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Καφέ-πορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 2 στην μία πλευρά του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: διαμέτρου 7 mm κατά προσέγγιση.

4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Καφέ-κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 4 στην μία πλευρά του δισκίου.

Διαστάσεις δισκίου: διαμέτρου 9 mm κατά προσέγγιση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pitavastatin/Sandoz 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 διαίτα 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. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών και άνω:

Η χρήση του Pitavastatin/Sandoz 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 Pitavastatin/Sandoz 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 δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού μειωμένη ηπατική λειτουργία

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

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για από στόματος χρήση και πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το Pitavastatin/Sandoz 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.

Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, όταν 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 Pitavastatin/Sandoz αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην πιταβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα 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 [ULN])
- σε ασθενείς με μυοπάθεια
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη
- 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 αναγωγάσης 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 πιθανής 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 Pitavastatin/Sandoz δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικώς χορηγούμενες μορφές 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 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 επτά 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 Pitavastatin/Sandoz 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 pitavastatin πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλωση. 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 φιμπράτη ή άλλη στατίνη,
- ιστορικό ηπατικής νόσου ή κατάχρησης οινόπνευματων,
- ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 70 ετών) με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ραβδομύλωση.

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 Pitavastatin/Sandoz 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 pitavastatin σε δόση 1 mg και υπό στενή παρακολούθηση.

Ηπατικές επιδράσεις

Όπως και οι άλλες στατίνες, έτσι και το pitavastatin πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή σε ασθενείς που καταναλώνουν τακτικά υπερβολικές ποσότητες οινόπνευματων. Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πριν την έναρξη της θεραπείας με pitavastatin και ακολούθως, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με pitavastatin 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 pitavastatin 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 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 κάποιους ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε 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 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 pitavastatin. Οι έφηβες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pitavastatin (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.6).

Άλλες επιδράσεις

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

Το Pitavastatin/Sandoz περιέχει λακτόζη

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το pitavastatin 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 pitavastatin σε σταθεροποιημένη κατάσταση οδήγησε σε αύξηση κατά 4,6 φορές της AUC της πιταβαστατίνης. Η επίδραση της σταθεροποιημένης κατάστασης της κυκλοσπορίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση του pitavastatin δεν είναι γνωστή. Το pitavastatin αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Γεμφιβροζίλη και άλλες φιμπράτες: Η χρήση των φιμπρατών ως μονοθεραπεία συσχετίζεται περιστασιακά με μυοπάθεια. Η συγχορήγηση φιμπρατών με στατίνες έχει συσχετισθεί με αυξημένη μυοπάθεια και ραβδομυόλυση. Το pitavastatin πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φιμπράτες (βλ. παράγραφο 4.4). Σε Φαρμακοκινητικές μελέτες η συγχορήγηση του pitavastatin με Γεμφιβροζίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές της AUC της πιταβαστατίνης ενώ με Φαινοφιμπράτη η AUC αυξήθηκε κατά 1,2 φορές.

Νιασίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με pitavastatin και νιασίνη. Η χρήση της νιασίνης έχει συσχετιστεί με μυοπάθεια και ραβδομυόλυση όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Ως εκ τούτου, το pitavastatin πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με νιασίνη.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, 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 ραβδομυόλυσης (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανατηφόρων εκβάσεων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτό τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικώς χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με pitavastatin πρέπει να διακόπτεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Αναστολείς πρωτεάσης: Η συγχορήγηση με το pitavastatin 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 pitavastatin 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 *διγοζίνη*, ένα γνωστό υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν αλληλεπίδρασε με το pitavastatin. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές τόσο στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης όσο και στις συγκεντρώσεις της διγοζίνης.

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

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

Το pitavastatin αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με pitavastatin. 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 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 διακόπτεται τουλάχιστον ένα μήνα πριν τη σύλληψη. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος ενόσω χρησιμοποιεί pitavastatin, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Θηλασμός

Το pitavastatin 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 pitavastatin θα εμφανίσουν οποιαδήποτε δυσμενή επίδραση 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 το pitavastatin.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, στις συνιστώμενες δόσεις, λιγότεροι από το 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το pitavastatin αποχώρησαν 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 γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από 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 γνωστές: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, Αρθραλγία

Όχι συχνές: Μυϊκοί σπασμοί

Μη γνωστή συχνότητα: Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4), Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Πολυουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Σπάνιες: Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Εξασθένιση, Αίσθημα κακουχίας, Κόπωση, Περιφερικό οίδημα

Αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης του αίματος >3πλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου προέκυψαν σε 49 από τους 2800 (1,8%) ασθενείς που ελάμβαναν pitavastatin 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 pitavastatin (0,04%) στο πρόγραμμα των 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 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 δεν 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 στις 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, Ραβδομύλωση

Στη μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά, υπήρξαν δύο αναφορές ραβδομύλωσης χρίζουσες 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 pitavastatin σε όλες τις συνιστώμενες δόσεις. Ελήφθησαν επίσης αναφορές ραβδομύλωσης, με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου ραβδομύλωσης. Έχουν επίσης ληφθεί αυθόρμητες αναφορές των ακόλουθων συμβαμάτων (η συχνότητα εκτιμάται με βάση αυτή που παρατηρήθηκε κατά τις μελέτες μετά 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 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

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 καθορίζει την ταχύτητα 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 pitavastatin 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	-33.0	-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 όπου έλαβαν μέρος συνολικά 1687 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων 1239 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις θεραπευτικές δόσεις (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/l), το pitavastatin 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 pitavastatin 2 mg και 44 έως 45% με pitavastatin 4 mg. 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 pitavastatin 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 συγχορηγούμενα 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 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 pitavastatin 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 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 επιμένουσων και σταθερών μειώσεων της LDL-C ενώ οι συγκεντρώσεις της HDL-C συνέχισαν να αυξάνονται. Σε μια μελέτη 1346 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.

Αρτηριοσκλήρυνση

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 αμφοτέρως τις θεραπείες (-16,9 ± 13,9% με πιταβαστατίνη και -18,1 ± 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 pitavastatin 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 του pitavastatin 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 του pitavastatin στον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου διαβήτη (το 0,98% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου και το 0,50% των ασθενών στην ομάδα του pitavastatin 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.

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%) επετεύχθη ο ελάχιστος στόχος της LDL-C κατά AHA (Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας) <130 mg/dL και σε 23 ασθενείς (20,5%) επετεύχθη 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 ασθενούς δεν 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.

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 γλυκουρονιδίου της πιταβαστατίνης από την UDP γλυκουρονική μεταφοράση (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 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 πολύ λιπαρό 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 σε ηλικιωμένα άτομα. Αυτό δεν έχει

καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του pitavastatin 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 του pitavastatin 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 pitavastatin 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 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 ενήλικους ανθρώπους, στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη ημερήσια δόση 4 mg και η απέκκριση από τα ούρα διαδραματίζει πολύ μεγαλύτερο ρόλο στον πιθήκο σε σχέση με άλλα ζωικά είδη. In vitro μελέτες με ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι μπορεί να ενέχεται ένας ειδικός για τον πιθήκο 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 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). Δεν διεξήχθησαν μελέτες σε νεαρά ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Lactose monohydrate

Hypromellose 5 cP

Hydroxypropylcellulose, low-substituted

Magnesium stearate

Επικάλυψη:

1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Hypromellose 6 cP

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Propylene glycol

Ferric oxide yellow (E 172)

2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Hypromellose 6 cP

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Propylene glycol

Ferric oxide yellow (E 172)

Ferric oxide red (E 172)

4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Hypromellose 6 cP

Titanium dioxide (E 171)

Talc

Propylene glycol

Ferric oxide red (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευάζονται σε PVC/PVDC/Alu κυψέλες και τοποθετούνται μέσα σε χάρτινο κουτί.

Μεγέθη συσκευασίας:

Κυψέλη: 7, 28, 30, 90, 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλη (διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης): 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1, 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova Ulica 57

SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ