КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Питипикс 1 mg филмирани таблетки
Питипикс 2 mg филмирани таблетки
Питипикс 4 mg филмирани таблетки

Pitipix 1 mg film-coated tablets
Pitipix 2 mg film-coated tablets
Pitipix 4 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Питипикс 1 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg питавастатин (*pitavastatin*) като питавастатин калций *(pitavastatin calcium)*.

Питипикс 2 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg питавастатин (*pitavastatin*) като питавастатин калций *(pitavastatin calcium)*.

Питипикс 4 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg питавастатин (*pitavastatin*) като питавастатин калций *(pitavastatin calcium)*.

Помощно вещество с известно действие

	1 mg филмирани таблетки	2 mg филмирани таблетки	4 mg филмирани таблетки
Лактоза (mg/таблетка)	61,7	122,5	246,0

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

1 mg филмирани таблетки: Кафеникаво-жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно означение 1 от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: диаметър приблизително 6 mm.

2 mg филмирани таблетки: Кафяво-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с релефно означение 2 от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: диаметър приблизително 7 mm.

4 mg филмирани таблетки: Кафеникавочервени, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с релефно означение 4 от едната страна на таблетката. Размери на таблетката: диаметър приблизително 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Питипикс е показан за намаляване на повишения общ холестерол (ОХ) и LDL-C при възрастни, юноши и деца на 6 или повече години с първична хиперхолестеролемия, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) дислипидемия, когато повлияването от диетата и от други нефармакологични мерки не е задоволително.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди лечението пациентите трябва да се поставят на диета за понижаване на холестерола. Важно е всички пациенти да продължат да спазват диетата си по време на лечението.

Обичайната начална доза е 1 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата трябва да се извършвана интервали от 4 седмици или повече. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според нивата на LDL-C, целта на терапията и повлияването на пациента. Максималната дневна доза е 4 mg.

Старческа възраст
Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти на възраст над 70 години (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца на 6 и повече години и юноши:
Употребата на Питипикс при деца трябва да се назначава само от лекари с опит в лечението на хиперлипидемия и ходът на лечението трябва да се преоценява редовно.

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 1 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според нивата на LDL-C, целта на терапията и отговора на пациента. При деца от 6 до 9 години максималната дневна доза е 2 mg. При деца на 10 или повече години максималната дневна доза е 4 mg (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

Деца на възраст под 6 години:
Безопасността и ефикасността на Питипикс при деца на възраст под 6 години не са установени и няма налични данни.

Пациенти с увредена бъбречна функция
При леко бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата, но питавастатин трябва да се използва с повишено внимание. При всички степени на увредена бъбречна функция данните за доза от 4 mg са недостатъчни. Следователно доза от 4 mg трябва да се използва САМО при стриктно проследяване след постепенно титриране на дозата. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва употреба на доза от 4 mg (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция
Дозата от 4 mg не се препоръчва при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция. Може да се назначи максимална дневна доза от 2 mg при стриктно наблюдение (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Начин на приложение
Само за перорална употреба. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Питипикс може да се приема по всяко време на деня със или без храна. Желателно е пациентът да приема таблетката по едно и също време всеки ден. Терапията със статини обикновено е по-ефективна вечер поради циркадния ритъм на липидния метаболизъм.

Ако дете или юноша не е в състояние да погълне таблетката, когато е необходимо, таблетката може да се разтвори в чаша вода и да се приеме веднага. За да се осигури точно дозиране,

чашата трябва да се изплакне с вода втори път и да се изпие веднага. Таблетките не трябва да се разтварят в кисели плодови сокове или в мляко.

4.3 Противопоказания

Питипикс е противопоказан:
- при пациенти с установена свръхчувствителност към питавастатин или някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1), или към други статини,
- при пациенти с тежко чернодробно увреждане, активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително покачване на серумните трансаминази (надвишаващи три пъти горната граница на нормата [ULN]),
- при пациенти с миопатия,
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин,
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не вземат подходящи контрацептивни мерки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура
Съществува потенциал за развитие на миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статини). Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават за всякакви мускулни симптоми. Нивата на креатин киназата (creatine kinase, CK) трябва да се измерват при всеки пациент, който съобщава за мускулна болка, мускулна чувствителност или слабост, особено ако са придружени от неразположение или треска.

Креатин киназата (CK) не трябва да се измерва след усилени упражнения или при наличие на друга възможна причина за увеличение на CK, която може да затрудни тълкуването на резултата. Когато се забележат повишени стойности на CK (>5 пъти ULN), трябва да се извърши тест за потвърждение в рамките на 5 до 7 дни.

Има много редки съобщения за имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение с някои статини. IMNM се характеризира клинично с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които персистират въпреки спирането на лечението със статини.

Питипикс не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои летални случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден да потърси незабавно лекарска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

Терапията със статини може да бъде възобновена седем дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Питипикс и фузидова киселина трябва единствено да се разглежда за всеки случай поотделно и под строго медицинско наблюдение.

Преди лечение

Подобно на други статини, Питипикс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на рабдомиолиза. В следните ситуации трябва да се измери нивото на креатин киназата, за да се установи референтната изходна стойност:

- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания,
- анамнеза за мускулна токсичност към фибрати или друг статин,
- анамнеза за чернодробно заболяване или злоупотреба с алкохол,
- пациенти в старческа възраст (над 70 години) с други рискови фактори, предразполагащи поява на рабдомиолиза.

В такива случаи се препоръчва клинично наблюдение и рискът от лечението трябва да се прецени във връзка с възможната полза. Лечението с Питипикс не трябва да започва, ако стойностите на СК са значително повишени (>5 пъти ULN).

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават незабавно за поява на мускулна болка, слабост или крампи. Нивата на креатин киназата трябва да се измерват и лечението да се спре, ако нивата на СК са повишени (>5пъти ULN). Трябва да се обмисли спиране на лечението, ако мускулните симптоми са тежки, дори ако нивата на СК са ≤ 5 пъти ULN. Ако симптомите отзвучат и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно лечение с Питипикс в доза 1 mg и при стриктно проследяване.

Чернодробни ефекти
Подобно на други статини, Питипикс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или такива, които редовно употребяват голямо количество алкохол. Изследване на чернодробната функция трябва да се извършва преди началото на лечение с питавастатин и след това периодично по време на лечението. Лечението с Питипикс трябва да се прекрати при пациенти, които имат персистиращо повишение на серумните трансаминази (ALT и AST), надвишаващо 3 пъти ULN.

Бъбречни ефекти
Питипикс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Повишаване на дозата трябва да се извършва само при стриктно проследяване. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва приложение на доза от 4 mg (вж. точка 4.2).

Захарен диабет
Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти, с висок риск от развитие на диабет в бъдеще, могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които е необходимо специално лечение, предназначено за диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляването на съдовия риск при употреба на статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ>30 kg/m2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства. Въпреки това, няма потвърден сигнал за риск от диабет с питавастатин нито от постмаркетингови проучвания за наблюдение на безопасността, нито от проспективни проучвания (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест
Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест след приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да се преустанови.

Педиатрична популация

Има ограничени данни за дългосрочния ефект върху растежа и половото съзряване при педиатрични пациенти на 6 или повече години, приемащи Питипикс. По време на лечението с Питипикс подрастващите девойки трябва да бъдат консултирани относно използването на подходящи предпазни мерки за контрацепция (вж. точка 4.3, точка 4.6).

Други ефекти
Препоръчва се временно спиране на Питипикс по време на лечение с еритромицин, други макролидни антибиотици или фузидова киселина (вж. точка 4.5). Питипикс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че причиняват миопатия (например фибрати или ниацин, вж. точка 4.5).

Помощни вещества
Питипикс съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приемът на Питипикс трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщава се за рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Питавастатин се транспортира активно в човешки хепатоцити чрез множество чернодробни транспортери (включително полипептид, транспортиращ органичен анион, OATP), които могат да участват в някои от следните взаимодействия.

Циклоспорин: Едновременното приложение на единична доза циклоспорин с питавастатин в равновесно състояние води до 4,6-пъти увеличение на AUC на питавастатин. Ефектът на циклоспорин в стационарно състояние върху равновесното състояние на питавастатин не е известен. Питипикс е противопоказан при пациенти, лекувани с циклоспорин (вж. точка 4.3).

Еритромицин: Едновременното приложение с питавастатин води до 2,8-пъти увеличение на AUC на питавастатин. Препоръчва се временно спиране на Питипикс по време на лечение с еритромицин или други макролидни антибиотици.

Гемфиброзил и други фибрати: Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с миопатия. Едновременното приложение на фибрати със статини се свързва с повишена честота на миопатия и рабдомиолиза. Питипикс трябва да се прилага с повишено внимание, когато се използва едновременно с фибрати (вж. точка 4.4). Във фармакокинетични проучвания едновременното приложение на питавастатин с гемфиброзил води до 1,4-пъти увеличение на AUC на питавастатин, с фенофибрат AUC се повишава 1,2 пъти.

Ниацин: Не са провеждани проучвания за взаимодействие с питавастатин и ниацин. Употребата на ниацин само по себе си е е свързана с миопатия и рабдомиолиза, когато се използва като монотерапия. Поради това Питипикс трябва да се прилага с повишено внимание, когато се използва едновременно с ниацин.

Фузидова киселина: Рискът от появата на миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация. Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с Питипикс трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

Глекапревир и пибрентасвир: Едновременното приложение на HMG-COA редуктазни инхибитори и глекапревир/пибрентасвир може да повиши плазмените концентрации на HMG-CoA редуктазния инхибитор. Питавастатин не е проучван, но е вероятно да възникне същото взаимодействие. На пациенти, приемащи тази комбинация в началото на лечението с глекапревир/пибрентасвир, се препоръчва прием на най-ниската доза питавастатин и извършване на клинично наблюдение.

Рифампицин: Едновременното приложение с питавастатин води до 1,3-пъти увеличение на AUC на питавастатин поради намалено чернодробно захващане.

Протеазни инхибитори и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза: Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, атазанавир или ефавиренц с Питипикс по едно и също време може да доведе до незначителни промени в AUC на питавастатин.

Езетимиб и неговият глюкурониден метаболит инхибират абсорбцията на холестерола от храната и жлъчката. Едновременното приложение на питавастатин няма ефект върху плазмените концентрации на езетимиб или върху концентрациите на глюкуронидния метаболит, а езетимиб не оказва влияние върху плазмените концентрации на питавастатин.

Инхибитори на CYP3A4: Проучванията за взаимодействия с итраконазол и сок от грейпфрут, известни инхибитори на CYP3A4, нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин.

Дигоксин, установен субстрат на P-gp, не взаимодейства с питавастатин. По време на едновременното им приложение няма значителна промяна в концентрациите на питавастатин или дигоксин.

Варфарин: При здрави доброволци фармакокинетиката и фармакодинамиката (INR и PT) на варфарин в равновесно състояние не се повлиява от едновременното приложение на питавастатин 4 mg дневно. Въпреки това, както при другите статини, пациентите, приемащи варфарин, трябва да проследяват протромбиновото си време или INR, когато Питипикс се добави към тяхната терапия.

Педиатрична популация
Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействия в педиатричната популация не е известна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Питипикс е противопоказан за употреба по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени в детеродна възраст трябва да приемат подходящи предпазни контрацептивни мерки по време на лечението с питавастатин. Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтезата на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимството на лечението по време на бременност. Проучванията върху животни показват данни за репродуктивна токсичност, но няма тератогенен потенциал (вж. точка 5.3). Ако пациентката планира да забременее, лечението трябва да се прекрати най-малко един месец преди зачеването. Ако пациентка забременее по време на употребата на питавастатин, лечението трябва да се преустанови незабавно.

Кърмене
Питипикс е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Питавастатин се екскретира в млякото на плъхове. Не е известно дали се екскретира в кърмата при хора.

Фертилитет

Понастоящем няма данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма пример за нежелани събития, от които да се предполага, че пациентите, приемащи Питипикс, ще имат нарушена способност за шофиране и работа с опасни машини, но трябва да се има предвид, че има съобщения за замаяност и сънливост по време на лечение с Питипикс.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
В контролирани клинични изпитвания, при приложение на препоръчителните дози, по-малко от 4% от пациентите, лекувани с питавастатин, са отпаднали поради нежелани събития. В контролираните клинични изпитвания най-често съобщаваната, свързана с питавастатин нежелана реакция, е миалгия.

Резюме на нежеланите реакции
Нежеланите реакции и честотите, наблюдавани в световен мащаб при контролирани клинични изпитвания и разширени проучвания, при употреба на препоръчителните дози, са изброени по-долу по системо-органна класификация. Честотите на нежеланите събития се определят като: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1 /1 000) много редки (<1/10 000) и с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Нарушения на кръвта и лимфната система
Нечести: анемия

Нарушения на метаболизма и храненето
Нечести: анорексия

Психични нарушения
Нечести: безсъние

Нарушения на нервната система
Чести: главоболие
Нечести: замаяност, дисгеузия, сънливост
С неизвестна честота : миастения гравис

Нарушения на очите
Редки: намалена зрителна острота
С неизвестна честота : очна миастения

Нарушения на ухото и лабиринта
Нечести: шум в ушите (тинитус)

Стомашно-чревни нарушения
Чести: запек, диария, диспепсия, гадене
Нечести: болка в областта на корема, сухота в устата, повръщане
Редки: глосодиния, остър панкреатит

Хепатобилиарни нарушения
Нечести: повишени трансаминази (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза)
Редки: холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
Нечести: сърбеж, обрив

Редки: уртикария, еритема

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите
Чести: миалгия, артралгия
Нечести: мускулни спазми
С неизвестна честота: имуномедиирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища
Нечести: полакиурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Нечести: астения, общо неразположение, умора, периферен оток

Повишената креатинин киназа в кръвта >3 пъти над горната граница на нормата (ULN) се наблюдава при 49 от 2 800 (1,8%) пациенти, приемали питавастатин в контролираните клинични изпитвания. По време на клинично изпитване нива ≥10 пъти ULN със съпътстващи мускулни симптоми са редки и са наблюдавани само при един пациент от 2 406, лекувани с 4 mg питавастатин (0,04%).

Педиатрична популация
Базата данни за клиничната безопасност включва данни за безопасност за 142 педиатрични пациенти, които са приемали питавастатин, сред които 87 пациенти са били на възраст от 6 до 11 години, а 55 пациенти са били на възраст от 12 до 17 години. Общо 91 пациенти са получавали питавастатин за 1 година, 12 пациенти са приемали питавастатин в продължение на 2,5 години, а 2 пациенти в продължение на 3 години. По-малко от 3% от лекуваните с питавастатин пациенти са изтеглени от проучването поради нежелани събития. Най-често съобщаваните, свързани с питавастатин нежелани реакции в клиничната програма, са главоболие (4,9%), миалгия (2,1%) и болка в областта на корема (4,9%). Въз основа на наличните данни се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши да бъдат сходни с тези при възрастни.

Постмаркетингов опит
В Япония е проведено двегодишно проспективно постмаркетингово обсервационно проучване при близо 20 000 пациенти. По-голямата част от 20 000 пациенти в проучването са лекувани с 1 mg или 2 mg питавастатин, а не с 4 mg. 10,4% от пациентите съобщават за нежелани събития, при които не може да се изключи причинно-следствена връзка с питавастатин, а 7,4% от пациентите са отпаднали от терапията поради поява на нежелани събития. Честотата на миалгията е 1,08%. По-голямата част от нежеланите събития са леки. Процентът на нежелани събития за двете години на проучването е по-висок при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия (20,4%) или чернодробно или бъбречно заболяване (13,5%).

Нежеланите реакции и тяхната честота, наблюдавани в проспективното постмаркетингово обсервационнон проучване, но не и в контролирани клинични изпитвания в световен мащаб, при употреба на препоръчителните дози, са изброени по-долу.

Хепатобилиарни нарушения
Редки: нарушена чернодробна функция, чернодробно увреждане.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан
Редки: миопатия, рабдомиолиза.

В постмаркетинговото обсервационно проучване има две съобщения за рабдомиолиза, изискваща хоспитализация (0,01% от пациентите).

Освен това, при пациенти, лекувани с питавастатин при всички препоръчителни дози има спонтанни постмаркетингови съобщения за ефекти върху скелетната мускулатура,

включително миалгия и миопатия . Получени са също съобщения за рабдомиолиза със и без остра бъбречна недостатъчност, включително и за фатална рабдомиолиза. Получени са и спонтанни съобщения за следните събития (честотата се основава на тази, наблюдавана в постмаркетингови проучвания):

Нарушения на нервната система
Нечести: хипоестезия.

Стомашно-чревни нарушения
Редки: коремен дискомфорт.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
С неизвестна честота : ангиоедем.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
С неизвестна честота : Лупус-подобен синдром.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Редки : гинекомастия.

Ефекти на статините като клас
Следните нежелани събития са докладвани при някои статини:
- нарушения на съня, включително кошмари,
- загуба на памет,
- сексуална дисфункция,
- депресия,
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4),
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно ≥5,6 mmol/l, ИТМ >30 kg/m ^{2}, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. Пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки, ако е необходимо. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се наблюдават. Хемодиализата вероятно няма да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, регулиращи липидите, HMG-CoA редуктазни

инхибитори , АТС код: С10АА08.

Механизъм на действие

Питавастатин конкурентно инхибира HMG-CoA редуктазата, ензимът, ограничаващ скоростта на биосинтезата на холестерола, и инхибира синтеза на холестерол в черния дроб. В резултат на това се увеличава експресията на LDL рецепторите в черния дроб, което стимулира усвояването на циркулиращия LDL от кръвта, намалявайки концентрациите на общия холестерол (ОХ) и LDL-холестерола (LDL-C) в кръвта. Продължителното инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб намалява секрецията на VLDL в кръвта и понижава плазмените нива на триглицеридите (ТГ).

Фармакодинамични ефекти

Питавастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола (HDL-C). Той понижава също Apo-B и предизвиква вариабилно увеличение на Apo-A1 (вж. Таблица 1). Питавастатин понижава също не-HDL-C и понижава повишените съотношения ОХ/HDL-C и Apo-B/Apo-A1.

Таблица 1. Повлияване от дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (Коригиран среден процент на промяна за 12 седмици спрямо изходната стойност)

Доза	N	LDL-C	ОХ*	HDL-C	ТГ	Apo-B	Apo-A1
Плацебо	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

*некоригиран

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични проучвания, в които са включени общо 1 687 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, включително 1 239 пациенти, лекувани с терапевтични дози (средно изходно ниво на LDL-C около 4,8 mmol/l), питавастатин последователно намалява LDL-C, ОХ, не- HDL-C, ТГ и Apo-B и повишава концентрациите на HDL-C и Apo-A1. Съотношенията ОХ/HDL-C и Apo-B/Apo-A1 се намаляват. LDL-C е намален с 38 до 39% с питавастатин 2 mg и 44 до 45% с питавастатин 4 mg. По-голямата част от пациентите, приемащи 2 mg, постигат целта на лечение, определена от Европейското дружество по атеросклероза (EAS) за LDL-C (<3 mmol/l) .

В контролирано клинично изпитване при 942 пациенти на възраст ≥ 65 години (434 лекувани с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg) с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (среден изходен LDL-C около 4,2 mmol/l), стойностите на LDL-C са били намалени съответно с 31%, 39,0% и 44,3% и около 90% от пациентите са достигнали целта на лечение, определена от EAS. Повече от 80% от пациентите са приемали съпътстващи лекарства, но честотата на нежеланите събития е сходна при всички лекувани групи и по-малко от 5% от пациентите са отпаднали от изпитването поради нежелани събития. Данните за безопасност и ефикасност са сходни при пациентите от различните възрастови подгрупи (65-69, 70-74 и ≥75 години).

В контролирани клинични изпитвания, в които са включени общо 761 пациенти (507 лекувани с питавастатин 4 mg), които са имали първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, с 2 или повече сърдечносъдови рискови фактора (средна изходна стойност на LDL-C около 4,1 mmol/l) или смесена дислипидемия и диабет тип 2 (средна изходна стойност на LDL-C около 3,6 mmol/l), приблизително 80% са постигнали съответната цел, определена от EAS (или 3, или 2,5 mmol/l, в зависимост от риска). LDL-C е намален съответно с 44% и 41% в групите пациенти.

В дългосрочни проучвания с продължителност до 60 седмици при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, целите, определени от EAS, се постигат и се поддържа трайна и стабилна редукция на LDL-C, а концентрациите на HDL-C продължават да се увеличават. В проучване при 1 346 пациенти, които са завършили 12-седмична терапия със статин (понижаване на LDL-C с 42,3%, постигане на целта на EAS при 69% от пациентите, повишаване на HDL-C с 5,6%), стойностите на LDL-C след още 52 седмици лечение с питавастатин 4 mg са били намалени с 42,9%, целта на EAS е постигната при 74% от пациентите, HDL-C е повишен с 14,3%.

В продължението на двугодишното обсервационно проучване, проведено в Япония (LIVES-01, вж. точка 4.8), при 6 582 пациенти с хиперхолестеролемия, които са получавали лечение с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg в продължение на 2 години, лечението е продължено с още 3 години (общо 5 години лечение). По време на това 5-годишно проучване намалението на LDL-C (-30,5%) се поддържа от 3-тия месец до края на проучването, стойностите на HDL-C се повишават с 1,7% на 3 месеца до 5,7% на 5 години, по-голямо увеличение на HDL-C е наблюдавано при пациенти с по-ниски изходни стойности на HDL-C (<40 mg/dl), напр. наблюдавани са повишени серумни нива с 11,9% след 3 месеца до 28,9% след 5 години.

Атеросклероза
Проучването JAPAN-ACS сравнява ефектите на от 8- до 12-месечно лечение с питавастатин 4 mg или с аторвастатин 20 mg върху обема на коронарната плака при 251 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция при остър коронарен синдром, под контрола на интраваскуларен ултразвук. Това проучване демонстрира приблизително 17% намаление на обема на плаката и при двете лечения (-16,9 ± 13,9% с питавастатин и -18,1 ± 14,2% с аторвастатин). Между питавастатин и аторвастатин и обратно е доказана неинфериорност. И в двата случая регресията на плаката е свързана с обратно ремоделиране на съдове (113,0 до 105,4 mm^3). Няма значима корелация между намаляването на LDL-C и регресията на плаката в това проучване, за разлика от резултатите от плацебо-контролирани проучвания.

Благоприятните ефекти върху смъртността и заболеваемостта досега са оценявани само при пациенти с хиперхолестеролемия, свързана с ХИВ-инфекция (вж. по-долу).

Захарен диабет
В открито проспективно контролирано проучване при 1 269 пациенти от японски произход и с нарушен глюкозен толеранс, рандомизирани в групи с промяна на начина на живот със или без прием на питавастатин 1 mg или 2 mg дневно, 45,7% от пациентите в контролната група развиват диабет в сравнение с 39,9% от пациентите в групата с питавастатин за период от 2,8 години, коефициент на риск 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Мета-анализ на 4 815 пациенти без диабет, включени в рандомизирани контролирани двойно-слепи проучвания с продължителност най-малко 12 седмици (средно претеглена продължителност на проследяване 17,3 седмици [SD 17,7 седмици]), демонстрира неутрален ефект на питавастатин върху риска от новопоявил се диабет (0,98% от контролните пациенти и 0,50% от пациентите на питавастатин са развили диабет, относителен риск 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), като 6,5% (103/1 579) от контролната група пациенти са лекувани с плацебо; останалите са лекувани със статини, включително аторвастатин, правастатин и симвастатин.

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване NK-104-4.01EU (n=106; 48 момчета и 58 момичета) деца и юноши (≥6 години и <17 години) с високорискова хиперлипидемия (плазмени нива на LDL-C на гладно ≥160 mg/dl (4,1 mmol/l) или LDL-C ≥130 mg/dl (3,4 mmol/l) с допълнителни рискови фактори) получават питавастатин 1 mg, 2 mg, 4 mg дневно или плацебо в продължение на 12 седмици. При включване в проучването по-голямата част от пациентите са диагностицирани с хетерозиготна фамилна

хиперхолестеролемия, приблизително 41% от пациентите са на възраст от 6 до <10 години и приблизително 20%, 9%, 12% и 9% са били съответно II, III, IV, и V стадий на Танер. Средният LDL-C е намален с 23,5%, 30,1% и 39,3% съответно от питавастатин 1 mg, 2 mg и 4 mg, в сравнение с 1,0% за плацебо.

В 52-седмично открито разширено проучване за безопасност NK-104-4.02EU (n=113, включително 87 пациенти от 12-седмичното плацебо-контролирано проучване; 55 момчета и 58 момичета) деца и юноши (на възраст ≥6 години и <17 години) с високорискова хиперлипидемия са приемали питавастатин в продължение на 52 седмици. Всички пациенти са започнали лечение с питавастатин 1 mg дневно и на базата на LDL -C стойностите на седмица 4 и седмица 8 е било възможно титриране на дозата на питавастатин до 2 mg и 4 mg, за да се постигне оптималната цел на лечение на LDL-C от <110 mg/dl (2,8 mmol/l). При включване в проучването приблизително 37% от пациентите са били на възраст от 6 до <10 години и приблизително 22%, 11%, 12% и 13% са били в стадий II, III, IV по Танер, и V, съответно. На по-голяма част от пациентите (n=103) дозата на питавастатин е титрирана до 4 mg дневно. Средният LDL-C е намален с 37,8% на седмица 52 - крайната точка проучването. На 52 седмица общо 47 пациенти (42,0%) са постигнали минималната цел на AHA (American Heart Association) за LDL-C от <130 mg/dl и 23 пациенти (20,5%) са постигнали идеалната цел на AHA за LDL-C от <110 mg/dl. В крайната точка на проучването на седмица 52 средният LDL-C е намален с 40,2% при пациенти на възраст ≥6 до <10 години (n=42), с 36,7% при пациенти на възраст ≥10 до <16 години (n=61) и с 34,5% при пациенти на възраст ≥16 до <17 години (n=9). Полът на пациента изглежда не оказва влияние на отговора на лечението. Освен това средните нива на общия холестерол (ОХ) са намалени с 29,5%, а средните нива на триглицеридите (ТГ) са намалени със 7,6% в крайната точка на седмица 52. В допълнение, в крайната точка на проучването седмица 52 средните нива на общият холестерол (ОХ) са намалени с 29,5% и средните нива на триглицеридите (ТГ) са намалени с 7,6%.

Педиатричният комитет на Европейската агенция по лекарствата се отказа от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания при деца на възраст под 6 години и при лечението на деца от всички възрасти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

ХИВ-популация

Ефикасността на питавастатин и на други статини върху LDL-C е намалена при пациенти с хиперхолестеролемия, свързана с ХИВ-инфекция или с нейното лечение, в сравнение с пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия без ХИВ.

В проучването INTREPID общо 252 пациенти с ХИВ-инфекция и с дислипидемия (n=126 за всяко рамо) са включени в проучването с 4-седмичен въвеждащ период на изчистване/диета и след това са били рандомизирани на еднократна дневна доза от 4 mg питавастатин или 40 mg правастатин за 52 седмици. Първичната крайна точка за ефикасност е оценена на 12-та седмица.

Серумният LDL-C на гладно намалява с 31% и 30% в групата на лечение с питавастатин и с 21% и 20% в групата на лечение с правастатин съответно за 12 и 52 седмици (LS средна разлика в лечението -9,8%, P <0,0001 на седмица 12 и -8,4% P = 0,0007 на седмица 52). Наблюдаване е статистически значима разлика в лечението в средната процентна промяна от изходното ниво до седмици 12 и 52 за вторичните крайни точки за ефикасност а именно стойностите на ОХ, не-HDL-C и Apo B, като за всеки параметър се наблюдава по-голямо намаление в групата на лечение с питавастатин, отколкото в групата на лечение с правастатин. Не са наблюдавани нови съобщения за безопасност или нежелани реакции с питавастатин 4 mg. На седмица 52 се съобщава за вирусологичен неуспех (дефиниран като стойност на HIV-1 РНК вирусен товар >200 копия/ml и >0,3-log увеличение от изходното ниво) за 4 субекта (3,2%) в групата на питавастатин и 6 субекта (4,8 %) в групата на правастатин, без статистически значими разлики между двата терапевтични режима.

В проучването REPRIEVE общо 7 769 ХИВ-инфектирани участници с нисък до умерен риск от сърдечносъдови заболявания, които са получавали антивирусно лечение, са били рандомизирани да получават или питавастатин 4 mg, или плацебо и са били наблюдавани дългосрочно за големи нежелани сърдечносъдови събития. Средната възраст на участниците е била 50 години, а средният период на живот с ХИВ е бил 13 години (среден брой CD4 клетки 621 клетки/mm^3), като 32% от участниците са били жени. Проучването е било прекратено след среден период на лечение от 5,1 години (диапазон: 4,4 - 5,9).

Честотата на големи нежелани сърдечносъдови събития в групата на питавастатин е била 4,81 на 1 000 пациентогодини и 7,32 на 1 000 пациентогодини за групата на плацебо (коефициент на риск 0,65, 95% CI 0,48-0,90 P=0,002). Честотата на диабет в групата на питавастатин е била 206 (5,3%) и 155 (4,0%) в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Питавастатин се абсорбира бързо от горните отдели на стомашно-чревния тракт и пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на един час след перорално приложение. Абсорбцията не се влияе от храната. Непроменетото лекарство претърпява ентерохепатална циркулация и се абсорбира добре от йеюнума и илеума. Абсолютната бионаличност на питавастатин е 51%.

Разпределение
Питавастатин е свързан в повече от 99% с протеините в човешката плазма, главно с албумин и алфа 1-киселия гликопротеин, и средният обем на разпределение е приблизително 133 l. Питавастатин се транспортира активно в хепатоцитите, мястото на действие и метаболизъм, чрез множество чернодробни транспортери, включително OATP1B1 и OATP1B3. Плазмената AUC е променлива с приблизително 4-кратен диапазон между най-високите и най-ниските стойности. Проучванията със SLCO1B1 (генът, който кодира OATP1B1) предполагат, че полиморфизмът на този ген може да обясни голяма част от променливостта на AUC. Питавастатин не е субстрат на р-гликопротеина.

Биотрансформация
Непроменените питавастатин е преобладаващата част от лекарството в плазмата. Основният метаболит е неактивният лактон, който се образува чрез естерен тип конюгат на питавастатин и глюкуронова киселина от UDP глюкуронозилтрансфераза (UGT1A3 и 2B7). *In vitro* проучвания, използващи 13 изоформи на човешки цитохром P450 (CYP), показват, че метаболизмът на питавастатин от CYP е минимален; CYP2C9 (и в по-малка степен CYP2C8) е отговорен за метаболизма на питавастатин до второстепенни метаболити.

Елиминиране
Непроменените питавастатин се отделя бързо от черния дроб в жлъчката, но претърпява ентерохепатална рециркулация, което допринася за продължителността на действието му. По-малко от 5% от питавастатин се екскретира в урината. Плазменият елиминационен полуживот варира от 5,7 часа (единична доза) до 8,9 часа (стационарно състояние), а привидният среден геометричен клирънс след перорално приложение е 43,4 l/h след еднократна доза.

Ефект на храната
Максималната плазмена концентрация на питавастатин е намалена с 43%, когато се приема с храна с високо съдържание на мазнини, но AUC остава непроменена.

Специални популации

Старческа възраст: Във фармакокинетично проучване, което сравнява здрави млади доброволци и доброволци в старческа възраст (≥65 години), AUC на питавастатин е 1,3 пъти по-висока при пациенти в старческа възраст. В клинични проучвания това не оказва влияние

върху безопасността или ефикасността на питавастатин при пациенти в старческа възраст.

Пол: Във фармакокинетично проучване, което сравнява здрави мъже и жени доброволци, AUC на питавастатин при жените е 1,6 пъти по-висока. В клинични проучвания това не оказва влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при жени.

Раса: Няма разлика във фармакокинетичния профил на питавастатин между здрави доброволци от Япония и от бялата раса, когато се вземат предвид възрастта и телесното тегло.

Педиатрична популация: Има ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши. В проучване NK-104-4.01EU (вж. точка 5.1) спорадичното вземане на проби разкрива дозозависим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин 1 час след приложение на дозата. Има също така индикации, че концентрацията на питавастатин 1 час след приложението на дозата е (обратнопропорционално) свързана с телесното тегло и може да бъде по-висока при деца, отколкото при възрастни.

Бъбречна недостатъчност: При пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане и тези на хемодиализа стойностите на AUC са увеличени съответно 1,8 пъти и 1,7 пъти (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност: При пациенти с леко (Child-Pugh A) чернодробно увреждане AUC е 1,6 пъти по-висока отколкото при здрави индивиди, докато при пациенти с умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане AUC е 3,9 пъти по-висока. Препоръчва се корекция на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Питипикс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на резултатите от конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Индикации за бъбречна токсичност са наблюдавани при маймуни при експозиция, по-голяма от тази, достигната при възрастни хора, на които е приложена максималната дневна доза от 4 mg, а екскрецията чрез урината играе много по-голяма роля при маймуните, отколкото при други животински видове. *In vitro* проучвания с микрозоми на черния дроб показват, че може да е замесен специфичен за маймуните метаболит. Ефектите върху бъбреците, наблюдавани при маймуни, е малко вероятно да имат клинично значение за хората, но потенциалът за бъбречни нежелани реакции не може да бъде напълно изключен.

Питавастатин няма ефект върху фертилитета или репродуктивната способност и няма данни за тератогенен потенциал. Въпреки това, при високи дози се наблюдава токсичност за майката. Проучване при плъхове показва майчина смъртност по време на или близо до термина, придружена от смърт на плода или новородените при дози от 1 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти по-висока от най-високата доза при хора на базата на AUC). Не са провеждани проучвания при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Лактоза монохидрат
Хипромелоза 5 cP
Хидроксипропилцелулоза, частично заместена
Магнезиев стеарат

Филмово покритие
Хипромелоза 6 cP
Титанов диоксид (E171)
Талк
Пропиленгликол (E1520)
Жълт железен оксид (E172) – *само за таблетки от 1 mg и 2 mg*
Червен железен оксид (E172) – *само за таблетки от 2 mg и 4 mg*

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (PVC/PVDC//Al): 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 или 100 филмирани таблетки, в кутия.
Блистерна опаковка (PVC/PVDC//Al), календарна опаковка: 7, 28, 56 или 84 филмирани таблетки, в кутия.

Блистерна опаковка (перфориран блистер с единични дози, PVC/PVDC//Al): 7×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1 или 100×1 филмирана таблетка, в кутия.
Блистерна опаковка (перфориран блистер с единични дози, PVC/PVDC//Al), календарна опаковка: 7×1, 28×1, 56×1 или 84×1 филмирана таблетка, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Питипикс 1 mg – Рег. №: 20240198
Питипикс 2 mg – Рег. №: 20240199
Питипикс 4 mg – Рег. №: 20240200

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.07.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20 Юни 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg