

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pitipix, 1 mg, tabletki powlekane
Pitipix, 2 mg, tabletki powlekane
Pitipix, 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pitipix, 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg pitawastatyny (w postaci pitawastatyny wapniowej).

Pitipix, 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg pitawastatyny (w postaci pitawastatyny wapniowej).

Pitipix, 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg pitawastatyny (w postaci pitawastatyny wapniowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	1 mg tabletki powlekane	2 mg tabletki powlekane	4 mg tabletki powlekane
Laktoza (mg/tabletkę)	61,7	122,5	246,0

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

1 mg, tabletki powlekane: brązowawo-żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym oznaczeniem „1” po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica około 6 mm.

2 mg, tabletki powlekane: brązowo-pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym oznaczeniem „2” po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica około 7 mm.

4 mg, tabletki powlekane: brązowawo-czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wygrawerowanym oznaczeniem „4” po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Pitipix jest wskazany do stosowania w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu (TC) oraz cholesterolu LDL (LDL-C) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat z pierwotną hipercholesterolemią, łącznie z pacjentami z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oraz współwystępującą (mieszaną) dyslipidemią w sytuacji, gdy stosowana dieta oraz inne metody nefarmakologiczne są niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Ważne jest, aby pacjenci kontynuowali stosowanie diety w trakcie leczenia.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 1 mg raz na dobę. Kolejne etapy dostosowania dawki powinny być przeprowadzane z przerwami 4 tygodni lub więcej. Dawki należy dostosować indywidualnie, w oparciu o stężenie LDL-C, cel leczenia oraz odpowiedź kliniczną pacjenta. Maksymalna dawka dobową wynosi 4 mg.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 70 lat nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat:

Stosowanie produktu leczniczego Pitipix u dzieci powinno być przeprowadzone wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii, a postępy leczenia powinny być regularnie oceniane.

U dzieci i młodzieży z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią zazwyczaj stosowana dawka początkowa wynosi 1 mg raz na dobę. Kolejne etapy dostosowania dawki powinny być przeprowadzane z przerwami 4 tygodni lub więcej. Dawki należy dostosować indywidualnie, w oparciu o stężenie LDL-C, cel leczenia oraz odpowiedź kliniczną pacjenta. U dzieci w wieku od 6 do 9 lat maksymalna dawka dobową wynosi 2 mg. U dzieci w wieku 10 lat i starszych maksymalna dawka dobową wynosi 4 mg (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2).

Dzieci w wieku poniżej 6 lat:

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Pitipix u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, ale należy zachować ostrożność podczas stosowania pitawastatyny. Dane dotyczące stosowania dawki 4 mg u pacjentów z niewydolnością nerek, niezależnie od nasilenia, są ograniczone. W związku z tym, dawkę 4 mg należy stosować WYŁĄCZNIE pod ścisłym nadzorem, po przeprowadzeniu poprawnego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania dawki 4 mg u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Maksymalna dawka dobową – 2 mg, może zostać podana pod ścisłym nadzorem (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletkę powinna zostać połknięta w całości. Produkt leczniczy Pitipix może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby pacjent przyjmował produkt zawsze o tej samej porze dnia. Leczenie statynami jest bardziej skuteczne wieczorem, ze względu na rytm dobowy metabolizmu lipidów.

Jeśli dziecko lub nastolatek nie jest w stanie połknąć tabletki, można przygotować zawiesinę, rozpuszczając tabletkę w szklance wody. Zawiesinę należy wypić natychmiast po przygotowaniu. Aby zapewnić przyjęcie całej dawki, szklankę następnie należy przeplukać odpowiednią ilością wody i natychmiast ją wypić. Tabletek nie wolno rozpuszczać w kwaśnych sokach owocowych ani w mleku.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Pitipix jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na pitawastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1) lub na inne statyny,
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, czynną chorobą wątroby lub trwale podwyższonym stężeniem aminotransferaz w surowicy, o nieznanej etiologii (przekraczające 3 razy górną granicę normy [GGN]),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów równocześnie przyjmujących cyklosporynę,
- podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na mięśnie

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyny), istnieje możliwość wystąpienia bólów mięśni, miopatii i w rzadkich przypadkach rozwoju rhabdomyolizy. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich dolegliwości dotyczących mięśni. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) powinno być oznaczone u każdego pacjenta zgłaszającego bóle mięśniowe, tkliwość lub osłabienie mięśni, szczególnie jeżeli objawom tym towarzyszy złe samopoczucie lub gorączka.

Stężenie kinazy kreatynowej nie powinno być oznaczane po wyłożonym wysiłku lub gdy występują jakiegokolwiek inne czynniki mogące powodować podwyższenie stężenia CK, gdyż może to prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia CK ($> 5 \times \text{GGN}$), wyniki powinny zostać potwierdzone w ciągu 5-7 dni.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Produktu Pitipix nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo ani w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. W przypadku pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadki śmiertelne) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Należy zwrócić uwagę pacjentów na konieczność natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów takich jak osłabienie mięśni, ból mięśni czy tkliwość mięśni.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu Pitipix i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Przed rozpoczęciem leczenia

Podobnie jak inne statyny, produkt Pitipix należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania rhabdomyolizy. W poniżej wymienionych przypadkach należy oznaczyć stężenie kinazy kreatynowej, aby określić punkt odniesienia:

- zaburzenie czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny w wywiadzie,

- wcześniejsze objawy toksyczności mięśniowej w trakcie stosowania fibratów lub innych statyn,
- choroby wątroby lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie,
- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) z innymi czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy.

W takich przypadkach zaleca się obserwację kliniczną, a ryzyko dla pacjenta powinno być rozważone w odniesieniu do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Pitipix, jeżeli poziom CK jest podwyższony ($> 5 \times \text{GGN}$).

W trakcie leczenia

Pacjenci powinni zostać zachęceni do niezwłocznego zgłaszania bólów, osłabienia lub skurczów mięśni. Należy określić poziom kinazy kreatynowej u tych pacjentów, i jeżeli poziom CK jest znacząco podwyższony ($> 5 \times \text{GGN}$) należy przerwać leczenie. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy dolegliwości mięśniowe są bardzo nasilone, nawet jeżeli poziom CK jest $\leq 5 \times \text{GGN}$. Po ustąpieniu objawów i powrocie stężenia CK do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne włączenie produktu Pitipix w dawce 1 mg pod ścisłą kontrolą.

Wpływ na czynność wątroby

Produkt Pitipix, podobnie jak inne statyny, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub regularnie nadużywających alkoholu. Zaleca się wykonanie badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Pitipix i okresowe powtarzanie badań w trakcie leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu Pitipix jeżeli u pacjenta utrzymuje się podwyższone stężenie aminotransferaz w surowicy (ALT i AST) przekraczające $3 \times \text{GGN}$.

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek produkt Pitipix powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Dawka powinna być zwiększana wyłącznie pod ścisłą obserwacją. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.2).

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka hiperglikemii (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. Jednakże, w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, jak i badaniach prospektywnych nie pojawiły się potwierdzone sygnały świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy w związku ze stosowaniem pitawastatyny (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Wyjątkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie stosowania niektórych statyn, szczególnie przy długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8). Do objawów można zaliczyć duszność, nieproduktywny kaszel oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli istnieje podejrzenie, że u pacjenta leczonego statynami wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące długoterminowego wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat przyjmujących produkt leczniczy Pitipix. Dziewczeta w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania odpowiednich metod zapobiegania ciąży podczas leczenia produktem leczniczym Pitipix (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Inne wpływy

Zaleca się czasowe zaprzestanie leczenia produktem Pitipix w czasie stosowania erytromycyny, innych antybiotyków makrolidowych lub kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania produktu Pitipix u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo że mogą wywoływać miopatię (np. fibraty lub niacyna, patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Pitipix zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie *de novo* lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Pitipix. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pitawastatyna jest aktywnie transportowana do ludzkich hepatocytów przez liczne transportery wątrobowe (włącznie z polipeptydem transportującym aniony organiczne, OATP), które mogą brać udział w niektórych z poniższych interakcji.

Cyklosporyna: Równoczesne podanie pojedynczej dawki cyklosporyny i pitawastatyny wiązało się z 4,6-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny w stanie stacjonarnym. Nie jest znany wpływ cyklosporyny w stanie stacjonarnym na pitawastatynę w stanie stacjonarnym. Stosowanie produktu Pitipix jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna: Równoczesne podawanie erytromycyny z pitawastatyną, wiązało się z 2,8-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny. Zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania produktu Pitipix na czas leczenia erytromycyną lub innymi antybiotykami makrolidowymi.

Gemfibrozyl i inne fibraty: Stosowanie fibratów wiąże się w pojedynczych przypadkach z rozwojem miopatii. Równoczesne podawanie fibratów i statyn było związane z nasileniem miopatii i rhabdomyolizy. Produkt Pitipix powinien być podawany z zachowaniem ostrożności, jeśli jest stosowany łącznie z fibratami (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych, równoczesne podawanie pitawastatyny i gemfibrozylu wiązało się z 1,4-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny, natomiast równoczesne podawanie pitawastatyny i fenofibratu wiązało się z 1,2-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny.

Niacyna: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pitawastatyny i niacyny. Stosowanie niacyny w monoterapii było związane z występowaniem miopatii i rhabdomyolizy. W związku z tym, produkt Pitipix należy podawać z zachowaniem ostrożności jeśli jest stosowany jednocześnie z niacyną.

Kwas fusydowy: Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy, może być większe podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy mieszany) jest nieznany. Zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadki śmiertelne) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny. W przypadku pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie produktem Pitipix na czas trwania leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna: Równoczesne (w tym samym czasie) podawanie z pitawastatyną wiązało się z 1,3-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny, w związku z obniżonym wychwytem wątrobowym.

Inhibitory proteaz i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Jednoczesne podawanie lopinawiru/rytonawiru, darunawiru/rytonawiru, atazanawiru lub efawirenzu z produktem leczniczym Pitipix może prowadzić do niewielkich zmian wartości AUC pitawastatyny.

Ezetymib i jego metabolit glukuronidowy hamują wchłanianie cholesterolu z pokarmu oraz z żółci. Równoczesne podawanie z pitawastatyną nie miało wpływu na stężenie ezetymibu ani jego metabolitu glukuronidowego w osoczu. Ezetymib nie miał wpływu na stężenie pitawastatyny w osoczu.

Inhibitory CYP3A4: Badania nad interakcjami itrakonazolu i soku grejpfrutowego, znanych inhibitorów CYP3A4, nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie pitawastatyny w osoczu.

Digoksyna, znany substrat P-gp, nie wykazuje interakcji z pitawastatyną. W trakcie równoczesnego podawania nie została zaobserwowana istotna zmiana w stężeniu pitawastatyny ani digoksyny.

Warfaryna: Farmakokinetyka stacjonarna oraz farmakodynamika (INR oraz PT) warfaryny nie uległa zmianie u zdrowych ochotników w trakcie równoczesnego podawania z pitawastatyną w dawce dobowej 4 mg. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych statyn, u pacjentów przyjmujących warfarynę, po włączeniu produktu Pitipix do leczenia, należy kontrolować czas protrombinowy lub INR.

Glekaprewir i pibrentaswir: Równoczesne podawanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA i glekaprewiru/pibrentaswiru może zwiększać stężenie inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu. Nie przeprowadzono badań z pitawastatyną, ale jest prawdopodobne, że wystąpi taka sama interakcja. Zaleca się podawanie najmniejszej dawki produktu Pitipix na początku leczenia glekaprewirem/pibrentaswirem oraz kliniczne monitorowanie pacjentów otrzymujących to skojarzenie.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji między lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt Pitipix jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Pitipix. Ponieważ cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu pełnią kluczową funkcję w rozwoju płodu, potencjalne ryzyko zahamowania reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, jednakże nie wykazały potencjału teratogennego (patrz punkt 5.3). Jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę, leczenie należy przerwać przynajmniej miesiąc przed planowanym poczęciem. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu Pitipix, leczenie tym produktem należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią

Produkt Pitipix jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pitawastatyna przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy pitawastatyna przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Dane nie są dostępne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane towarzyszące przyjmowaniu pitawastatyny nie sugerują, aby produkt Pitipix miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy oraz senności w trakcie leczenia produktem Pitipix.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przy przyjmowaniu zalecanej dawki leku, mniej niż 4% pacjentów przyjmujących pitawastatynę musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym związanym z przyjmowaniem pitawastatyny w kontrolowanych badaniach klinicznych były bóle mięśni.

Podsumowanie dotyczące działań niepożądanych

Działania niepożądane i częstość ich występowania w badaniach klinicznych o zasięgu światowym, przeprowadzonych z zastosowaniem zalecanej dawki, zostały opisane poniżej według grup układowo-narządowych. Częstość występowania zdefiniowana została w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Anemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Ból głowy

Niezbyt często: Zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność

Częstość nieznana: Miastenia

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia ostrości widzenia

Częstość nieznana: miastenia oczna

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Dzwonienie (szum) w uszach

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Zaparcia, biegunki, niestrawność, nudności

Niezbyt często: Bóle brzucha, suchość w ustach, wymioty

Rzadko: Ból języka, ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Podwyższone stężenie aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa)

Rzadko: Żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, wysypka

Rzadko: Pokrzywka, rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: Bóle mięśni, bóle stawów

Niezbyt często: Skurcze mięśni

Częstość nieznana: Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Częstomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Osłabienie, złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk obwodowy

Podwyższone stężenie kinazy keratynowej, przekraczające ponad 3 razy górną granicę normy (GGN) wystąpiło u 49 z 2 800 pacjentów (1,8%) otrzymujących pitawastatynę w kontrolowanych badaniach klinicznych. Stężenia przekraczające wartość $GGN \geq 10$ razy z towarzyszącymi skurczami mięśni występowały rzadko i podczas badań klinicznych zostały stwierdzone tylko u jednego pacjenta spośród 2 406 leczonych pitawastatyną 4 mg (0,04%).

Dzieci i młodzież

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u 142 pacjentów pediatrycznych otrzymujących pitawastatynę, wśród których 87 pacjentów było w wieku od 6 do 11 lat, a 55 pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Łącznie 91 pacjentów otrzymywało pitawastatynę przez 1 rok, 12 pacjentów otrzymywało pitawastatynę przez 2,5 roku, a 2 pacjentów przez 3 lata. Mniej niż 3% pacjentów leczonych pitawastatyną musiało zakończyć udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z pitawastatyną w programie klinicznym były: bóle głowy (4,9%), bóle mięśni (2,1%) i bóle brzucha (4,9%). Na podstawie dostępnych danych oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą podobne, jak u dorosłych.

Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono prospektywne badanie u prawie 20 000 pacjentów w Japonii. Znaczna większość z 20 000 pacjentów uczestniczących w badaniu była leczona pitawastatyną w dawce 1 lub 2 mg, a nie 4 mg. 10,4% pacjentów zgłosiło wystąpienie działań niepożądanych, których związek z pitawastatyną nie mógł zostać wykluczony, natomiast 7,4% pacjentów musiało przerwać leczenie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Częstość występowania bólów mięśni wynosiła 1,08%. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny. W czasie dwóch lat, częstość występowania działań niepożądanych była wyższa u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na lek (20,4%) i chorobami wątroby lub nerek (13,5%).

Poniżej wymienione zostały oraz opisana została częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w prospektywnym badaniu klinicznym po wprowadzeniu produktu do obrotu, ale nie w kontrolowanych badaniach klinicznych o zasięgu światowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia pracy wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko: Miopatia, rabdomioliza

W badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono dwa wymagające hospitalizacji przypadki rabdomiolizy (0,01% pacjentów).

Dodatkowo, po wprowadzeniu produktu do obrotu poza przeprowadzonym badaniem zgłaszano przypadki wpływu na mięśnie szkieletowe, łącznie z bólami mięśni i miopatią u pacjentów leczonych pitawastatyną, dla wszystkich zalecanych dawek. Otrzymano również zgłoszenia dotyczące rabdomiolizy, z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek, włączając w to rabdomiolizę ze skutkiem śmiertelnym. Otrzymano również spontaniczne zgłoszenia następujących zdarzeń (częstość występowania określono na podstawie obserwacji uzyskanych z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu):

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Hipoestezja

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: Dyskomfort w jamie brzusznej

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: Zespół toczniopodobny

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Częstość nieznana: Ginekomastia

Działania charakterystyczne dla grupy statyn

Przy stosowaniu niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne,
- utrata pamięci,
- zaburzenia seksualne,
- depresja,
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4),
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego sposobu postępowania w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania stosuje się leczenie objawowe i leczenie wspomagające w wymaganym zakresie. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Hemodializa wydaje się być nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów we krwi, inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10AA08.

Mechanizm działania

Pitawastatyna kompetytywnie hamuje reduktazę HMG-CoA, enzym ograniczający szybkość biosyntezy cholesterolu, oraz hamuje syntezę cholesterolu w wątrobie. Wynikiem tego jest podwyższona ekspresja receptorów LDL w wątrobie, zwiększająca wychwyt krążących LDL z krwi,

a co za tym idzie – obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu (TC) oraz cholesterolu LDL (LDL-C) we krwi. Długotrwałe hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie obniża wydzielanie VLDL do krwi, obniżając równocześnie stężenie trójglicerydów (TG) w osoczu.

Działanie farmakodynamiczne

Pitawastatyna obniża podwyższone stężenie LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz podwyższa stężenie cholesterolu HDL (HDL-C). Obniża stężenie Apo-B i powoduje wzrost stężenia Apo-A1 w różnym stopniu (patrz Tabela 1). Produkt obniża również stężenie cholesterolu nie-HDL-C, stosunek TC/HDL-C, oraz stosunek Apo-B/Apo-A1.

Tabela 1. Reakcja na dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (skorygowana średnia procentowa zmiana od stanu początkowego w ciągu 12 tygodni).

Dawka	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
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

*niekorygowane

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W kontrolowanych badaniach klinicznych, do których włączono grupę 1 687 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, spośród których 1 239 pacjentów leczono dawką leczniczą pitawastatyny (średnie stężenie początkowe LDL-C około 4,8 mmol/l), pitawastatyna powodowała trwałe obniżenie stężenia LDL-C, TC, nie-HDL-C, TG i Apo-B oraz podwyższenie stężenia HDL-C i Apo-A1. Stosunki TC/HDL-C i Apo-B/Apo-A1 uległy obniżeniu. Przy podawaniu pitawastatyny 2 mg stężenie LDL-C było obniżone o 38 do 39%, a przy stosowaniu pitawastatyny 4 mg o 44 do 45%. Większość pacjentów stosujących dawkę 2 mg osiągnęła cel terapeutyczny (zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy [EAS]) uzyskując poziom LDL-C <3 mmol/l.

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 942 pacjentów w wieku ≥ 65 lat (434 leczonych pitawastatyną w dawce 1 mg, 2 mg lub 4 mg), cierpiących na pierwotną hipercholesterolemię i mieszaną dyslipidemię (średnie stężenie początkowe LDL-C około 4,2 mmol/l), wartości LDL-C zmniejszyły się po leczeniu odpowiednio o 31%, 39,0% i 44,3%, a około 90% pacjentów uzyskało cel terapeutyczny według EAS. Ponad 80% pacjentów otrzymywało dodatkowe leki, jednakże częstość występowania objawów niepożądanych była podobna we wszystkich leczonych grupach i mniej niż 5% pacjentów musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie objawów niepożądanych. Badania nad bezpieczeństwem i skutecznością leczenia w różnych podgrupach wiekowych (65-69, 70-74 i ≥ 75 lat) dały podobne wyniki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 761 pacjentów (w tym 507 leczonych pitawastatyną 4 mg) cierpiących z powodu pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej, u których występowały co najmniej 2 czynniki ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego (średnie początkowe stężenie LDL-C około 4,1 mmol/l) lub dyslipidemii mieszanej i współistniejącej cukrzycy typu 2 (średnie stężenie początkowe LDL-C około 3,6 mmol/l), około 80% uzyskało cel terapeutyczny według EAS (3 lub 2,5 mmol/l, w zależności od współistniejących czynników ryzyka). W tych grupach pacjentów stężenie LDL-C było obniżone odpowiednio o 44% i 41%.

W długoterminowych badaniach trwających do 60 tygodni u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, uzyskano cel terapeutyczny według EAS poprzez trwałe i stałe obniżanie się stężeń LDL-C. Stężenie HDL-C w ciągły sposób wzrastało. W badaniu przeprowadzonym u 1 346 pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe leczenie statynami (obniżenie stężenia LDL-C 42,3%, uzyskanie celu terapeutycznego według EAS 69%, podniesienie stężenia

HDL-C 5,6%), uzyskano następujące wartości po kolejnych 52 tygodniach leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg: obniżenie stężenia LDL-C 42,9%, uzyskanie celu terapeutycznego według EAS 74%, podwyższenie stężenia HDL-C 14,3%.

Dwuletnie badanie obserwacyjne prowadzone w Japonii (LIVES-01, patrz punkt 4.8), zostało przedłużone o kolejne 3 lata (całkowity czas trwania leczenia – 5 lat). Do badania włączono 6 582 pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych pitawastatyną w dawce 1, 2 lub 4 mg przez 2 lata. Podczas 5 lat trwania badania zmniejszenie wartości LDL-C (-30,5%) utrzymywało się od 3. miesiąca do końca badania, wartości HDL-C zwiększyły się z 1,7% w 3. miesiącu do 5,7% po 5 latach. Większy wzrost wartości HDL-C obserwowano u pacjentów z niższą wyjściową wartością HDL-C (< 40 mg/dl), np. wartość w osoczu wzrosła o 11,9% po 3 miesiącach, natomiast po 5 latach obserwowano wzrost o 28,9%.

Miażdżyca

W badaniu JAPAN-ACS porównano wpływ leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg lub atorwastatyną w dawce 20 mg przez okres 8 lub 12 miesięcy na objętość blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych u 251 pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Oceny dokonano za pomocą wewnątrznacyniowego badania ultrasonograficznego. Badanie wykazało zmniejszenie objętości blaszki o około 17% dla obydwu schematów leczenia ($-16,9 \pm 13,9\%$ dla pitawastatyny oraz $-18,1 \pm 14,2\%$ dla atorwastatyny). Wykazano porównywalną skuteczność pitawastatyny i atorwastatyny. W obydwu przypadkach zmniejszenie płytki było związane z negatywną przebudową naczyń ($113,0$ do $105,4$ mm³). W tym badaniu nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem wartości LDL-C a zmniejszeniem płytki, w porównaniu do wyników badań kontrolowanych placebo.

Dotychczas nie oceniono pozytywnego wpływu na śmiertelność i chorobowość.

Cukrzyca

W otwartym, prospektywnym, kontrolowanym badaniu klinicznym, 1 269 Japończyków z zaburzeniami tolerancji glukozy z zaleceniem zmiany stylu życia randomizowano do grupy otrzymującej pitawastatynę w dawce 1 mg lub 2 mg na dobę lub do grupy nie otrzymującej pitawastatyny. W okresie 2,8 lat, u 45,7% pacjentów z grupy kontrolnej rozwinęła się cukrzyca, w porównaniu do 39,9% pacjentów z grupy otrzymującej pitawastatynę. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Metaanaliza danych z randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni (średnia ważona okresu dalszej obserwacji 17,3 tygodni [odchylenie standardowe 17,7 tygodni]), uzyskanych od 4 815 pacjentów niechorujących na cukrzycę, wykazała neutralny wpływ stosowania pitawastatyny na ryzyko wystąpienia cukrzycy (cukrzyca wystąpiła u 0,98% pacjentów z grupy kontrolnej oraz 0,50% pacjentów otrzymujących pitawastatynę, względne ryzyko 0,70 [95% CI, 0,30-1,61]). 6,5% (103/1 579) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało placebo, pozostali pacjenci otrzymywali statyny, w tym atorwastatynę, prawastatynę i symwastatynę.

Dzieci i młodzież

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo, NK-104-4.01EU (n = 106; 48 płci męskiej i 58 płci żeńskiej), pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat i < 17 lat) z hiperlipidemią wysokiego ryzyka (stężenie cholesterolu LDL-C w osoczu na czczo ≥ 160 mg/dl ($4,1$ mmol/l) lub LDL-C ≥ 130 mg/dl ($3,4$ mmol/l) w przypadku dodatkowych czynników ryzyka) otrzymywali raz na dobę pitawastatynę w dawce 1 mg, 2 mg, 4 mg lub placebo przez 12 tygodni. Przy włączeniu do badania u większości pacjentów zdiagnozowano rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię, około 41% pacjentów było w wieku od 6 do < 10 lat, a około 20%, 9%, 12% i 9% stanowili pacjenci odpowiednio w fazie dojrzewania II, III, IV i V według skali Tannera. Średni poziom LDL-C zmniejszył się o 23,5%, 30,1% i 39,3% dla pitawastatyny (odpowiednio dla dawek 1, 2 i 4 mg), w porównaniu do 1,0% dla placebo.

W 52-tygodniowym otwartym przedłużeniu badania z badaniem bezpieczeństwa NK-104-4.02EU (n = 113, obejmującym 87 pacjentów pediatrycznych z 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo, 55 płci męskiej i 58 płci żeńskiej), pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat i < 17 lat) z hiperlipidemią wysokiego ryzyka, otrzymywali pitawastatynę przez 52 tygodnie. Wszyscy pacjenci rozpoczęli leczenie pitawastatyną od dawki 1 mg raz na dobę, dawka pitawastatyny mogła zostać zwiększona do 2 mg i 4 mg, w celu osiągnięcia optymalnego celu leczenia – stężenie LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) w oparciu o wartości LDL-C w tygodniu 4. i tygodniu 8. Przy włączeniu do badania około 37% pacjentów było w wieku od 6 do < 10 lat, a około 22%, 11%, 12% i 13% stanowili pacjenci odpowiednio w fazie dojrzewania II, III, IV i V według skali Tannera. U większości pacjentów (n = 103) dobową dawkę pitawastatyny zwiększono do 4 mg. Średni poziom LDL-C zmniejszył się o 37,8% w punkcie końcowym tygodnia 52. Łącznie 47 pacjentów (42,0%) osiągnęło minimalne docelowe stężenie LDL-C wg AHA < 130 mg/dl, a 23 pacjentów (20,5%) osiągnęło optymalne stężenie LDL-C wg AHA < 110 mg/dl w tygodniu 52. Redukcja średniego poziomu LDL-C w punkcie końcowym tygodnia 52. wynosiła 40,2% dla pacjentów w wieku od ≥ 6 do < 10 lat (n = 42), 36,7% dla pacjentów w wieku ≥ 10 do < 16 lat (n = 61) i 34,5% dla pacjentów w wieku od ≥ 16 do < 17 lat (n = 9). Płeć pacjenta nie wydaje się mieć wpływu na odpowiedź. Ponadto, w punkcie końcowym tygodnia 52, średnie stężenie cholesterolu całkowitego (TC) zmniejszyło się o 29,5%, a średnie stężenie trójglicerydów (TG) zmniejszyło się o 7,6%.

Komitet Pediatryczny Europejskiej Agencji Leków uchylił obowiązek dołączania wyników badań u dzieci w wieku poniżej 6 lat oraz leczenia dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią w każdej grupie wiekowej.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Skuteczność pitawastatyny i innych statyn wobec LDL-C jest zmniejszona u pacjentów z hipercholesterolemią związaną z zakażeniem wirusem HIV lub leczonych z powodu tego zakażenia w porównaniu z pacjentami z pierwotną hipercholesterolemią i dyslipidemią mieszaną niezakażonych HIV.

W badaniu INTREPID łącznie 252 pacjentów zakażonych wirusem HIV z dyslipidemią (n = 126 w każdym ramieniu leczenia) zostało włączonych do 4-tygodniowej fazy wypłukiwania/ wprowadzania diety, a następnie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pitawastatynę w dawce 4 mg raz na dobę lub prawastatynę w dawce 40 mg raz na dobę przez 52 tygodnie. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono w 12. tygodniu.

Stężenie LDL-C w surowicy na czczo zmniejszyło się odpowiednio o 31% i 30% w grupie leczonej pitawastatyną oraz o 21% i 20% w grupie leczonej prawastatyną przez 12 i 52 tygodnie, (średnia różnica między schematami leczenia obliczona metodą najmniejszych kwadratów -9,8%; $P < 0,0001$ w 12. tygodniu oraz -8,4%; $P = 0,0007$ w 52. tygodniu). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między schematami leczenia w zakresie średniej procentowej zmiany od stanu początkowego do 12. i 52. tygodnia dla drugorzędowych punktów końcowych skuteczności obejmujących TC, nie-HDL-C i Apo-B, przy czym większe zmniejszenie wartości każdego z parametrów obserwowano w grupie leczonej pitawastatyną niż w grupie leczonej prawastatyną. Nie zgłaszano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani działań niepożądanych podczas leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg. W 52. tygodniu zgłaszano niepowodzenie terapii przeciwwirusowej (zdefiniowane jako ilość kopii RNA wirusa HIV-1 > 200 kopii/ml i wzrost logarytmiczny od stanu początkowego wynoszący $> 0,3$) u 4 uczestników (3,2%) w grupie leczonej pitawastatyną oraz 6 uczestników (4,8%) w grupie leczonej prawastatyną, bez istotnych statystycznie różnic między grupami o różnych schematach leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pitawastatyna jest szybko wchłaniana z górnej części układu pokarmowego, osiągając najwyższe stężenie w osoczu w ciągu godziny od podania doustnego. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie produktu. Lek w niezmiennionej postaci znajduje się w krążeniu wątrobowo-jelitowym

żółci i jest dobrze wchłaniany w jelicie czczym i w jelicie krętym. Całkowita biodostępność pitawastatyny wynosi 51%.

Dystrybucja

Ponad 99% pitawastatyny występuje w ludzkim osoczu w formie związanej z białkami, głównie albuminą oraz kwaśną glikoproteiną alfa-1, a średnia objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 133 l. Pitawastatyna jest aktywnie transportowana do miejsca działania i metabolizmu - hepatocytów, poprzez liczne transportery wątrobowe, łącznie z OATP1B1 i OATP1B3. Wartość AUC w osoczu wykazuje dużą zmienność, z około 4-krotną różnicą pomiędzy wartością najwyższą i najniższą. Wyniki badań nad SLCO1B1 (gen kodujący OATP1B1) sugerują, że polimorfizm tego genu może wpływać na zmienność wartości AUC. Pitawastatyna nie jest substratem dla glikoproteiny p.

Metabolizm

Pitawastatyna w osoczu występuje w znacznej większości w niezmienionej formie. Głównym metabolitem jest nieaktywny lakton, tworzony przez UDP glukuronozylotransferazę (UGT1A3 i 2B7) poprzez produkt pośredni - pitawastatynę sprzężoną z glukuronidem (wiązanie typu estrowego). Badania *in vitro*, wykorzystujące 13 izoform cytochromu P450 (CYP), wskazują, że metabolizm pitawastatyny przez CYP jest minimalny; CYP2C9 (i w mniejszym stopniu CYP2C8) są odpowiedzialne za metabolizm pitawastatyny do mniej istotnych metabolitów.

Eliminacja

Pitawastatyna w niezmienionej formie jest szybko usuwana z wątroby z żółcią, ulega jednak recyrkulacji w krążeniu wątrobowo-jelitowym, co wpływa na czas jej działania. Mniej niż 5% pitawastatyny jest wydalane z moczem. Połowiczny czas eliminacji z osocza wynosi od 5,7 godziny (pojedyncza dawka) do 8,9 godziny (stan równowagi), a średnia geometryczna klirensu po podaniu doustnym pojedynczej dawki wynosi 43,4 l/h.

Wpływ pokarmu

Po przyjęciu pitawastatyny z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu maksymalne stężenie pitawastatyny w osoczu było obniżone o 43%, jednakże wartość AUC pozostała bez zmian.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: W badaniach farmakokinetycznych, w których porównano zdrowych ochotników podzielonych na grupy osób młodych i starszych (≥ 65 lat), AUC pitawastatyny było 1,3-krotnie wyższe u osób starszych. Fakt ten w badaniach klinicznych nie miał wpływu ani na bezpieczeństwo, ani na skuteczność stosowania pitawastatyny u starszych pacjentów.

Płeć: W badaniach farmakokinetycznych, w których porównywano zdrowych ochotników obojga płci, AUC pitawastatyny było 1,6-krotnie wyższe u kobiet. Fakt ten w badaniach klinicznych nie miał wpływu ani na bezpieczeństwo, ani na skuteczność stosowania pitawastatyny u kobiet.

Rasa: Nie stwierdzono różnic w profilu farmakokinetycznym pitawastatyny pomiędzy Japończykami, a osobami należącymi do rasy kaukaskiej, po uwzględnieniu wieku i masy ciała.

Dzieci i młodzież: Istnieją ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży. W badaniu NK-104-4.01EU (patrz punkt 5.1) wybiórcze pobieranie próbek ujawniło zależny od dawki wpływ na stężenie pitawastatyny w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu. Stwierdzono również, że stężenie w ciągu 1 godziny po podaniu dawki było (odwrotnie) związane z masą ciała i może być wyższe u dzieci niż u dorosłych.

Niewydolność nerek: U pacjentów ze chorobą nerek nasiloną w stopniu umiarkowanym oraz u osób po hemodializie zaobserwowano odpowiednio 1,8-krotny i 1,7-krotny wzrost wartości AUC (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby: U pacjentów z łagodnym (A w skali Childa-Pugha) uszkodzeniem wątroby, wartość AUC była 1,6-krotnie wyższa niż u zdrowych pacjentów, natomiast u pacjentów

z umiarkowanym (B w skali Childa-Pugha) uszkodzeniem wątroby, wartość AUC była 3,9-krotnie wyższa. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu niskim do umiarkowanego zaleca się obniżenie dawki (patrz punkt 4.2). Produkt Pitipix jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. U małp po ekspozycji na produkt wyższej niż ta, która obserwowana jest u dorosłych pacjentów po podaniu maksymalnej dawki dobowej 4 mg, obserwowano markery toksyczności nerkowej. Wydalanie z moczem odgrywa u małp znacznie ważniejszą rolę niż u innych gatunków zwierząt. Wyniki badań *in vitro* mikrosomów wątroby wskazują, że w obserwowanym procesie może brać udział metabolit specyficzny dla małp. Jest mało prawdopodobne, aby działanie na nerki obserwowane u małp miało znaczenie klinicznie u ludzi, jednakże nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych.

Pitawastatyna nie wykazała wpływu na płodność i rozrodczość, nie stwierdzono również potencjału teratogennego. Jednakże, przy wysokich dawkach leku zaobserwowano toksyczny wpływ na matkę. Badania na szczurach wykazały, że przy dawce 1 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu czterokrotnie wyższa niż najwyższa dawka u ludzi, na podstawie wartości AUC) w terminie lub blisko terminu porodu występuje śmiertelność matczyna z towarzyszącą jej śmiercią płodu lub noworodka. Badania na osobnikach młodocianych nie zostały przeprowadzone.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 5 cP

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6 cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy (E 1520)

Żelaza tlenek żółty (E 172) – *tylko dla tabletek 1 mg i 2 mg*

Żelaza tlenek czerwony (E 172) – *tylko dla tabletek 2 mg i 4 mg.*

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium: 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium, kalendarzykowy: 7, 28, 56 lub 84 tabletki powlekane, w pudełku tekturowym.

Blister perforowany, jednodawkowy, z folii PVC/PVDC/Aluminium: 7×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1 lub 100×1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.

Blister perforowany, jednodawkowy, z folii PVC/PVDC/Aluminium, kalendarzykowy: 7×1, 28×1, 56×1 lub 84×1 tabletka powlekana, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pitipix, 1 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr:

Pitipix, 2 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr:

Pitipix, 4 mg, tabletki powlekane

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO