

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Питавиа 1 mg филмирани таблетки
Pitavia 1 mg film-coated tablets

Питавиа 2 mg филмирани таблетки
Pitavia 2 mg film-coated tablets

Питавиа 4 mg филмирани таблетки
Pitavia 4 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2020018 / 19 / 20
Разрешение №	26 - 11 - 2024
ВГ/МА/МР -	67212-7
Одобрение №	✓

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Питавиа 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа питавастатин калций (pitavastatin calcium), еквивалентен на 1 mg питавастатин (pitavastatin).

Питавиа 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа питавастатин калций (pitavastatin calcium), еквивалентен на 2 mg питавастатин (pitavastatin).

Питавиа 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа питавастатин калций (pitavastatin calcium), еквивалентен на 4 mg питавастатин (pitavastatin).

Помощно вещество с известно действие:

Питавиа 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 63 mg лактоза монохидрат.

Питавиа 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 126 mg лактоза монохидрат.

Питавиа 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 252 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Питавиа 1 mg филмирани таблетки

Бели, цилиндрични, двойноизпъкнали филмирани таблетки, без делителна черта с лого "P1" от едната страна и с диаметър приблизително 6 mm.

Питавиа 2 mg филмирани таблетки

Бели, цилиндрични, двойноизпъкнали филмирани таблетки, без делителна черта с лого "P2" от едната страна и с диаметър приблизително 7 mm.



Питавиа 4 mg филмирани таблетки

Бели, цилиндрични, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и с лого "P4" от другата страна и с диаметър приблизително 9 mm.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Питавиа е показана за намаляване на повишения общ холестерол (TC) и на LDL-C при възрастни, юноши и деца на 6 и 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 пациентът трябва да се постави на стандартна диета за понижаване на холестерола. По време на лечението е важно всички пациенти да продължат да спазват диетата.

Обичайната начална доза е 1 mg веднъж дневно. Адаптиране на дозата трябва да се извършва на 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

При пациенти над 70 години не е необходимо адаптиране на дозата (вж. точка 5.1 и точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца на 6 и повече години и юноши:

Употребата на Питавиа при деца трябва да се извършва 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. Корекция на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече. Дозите трябва да се индивидуализират според нивата на LDL-C, целта на терапията и повлияването 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).

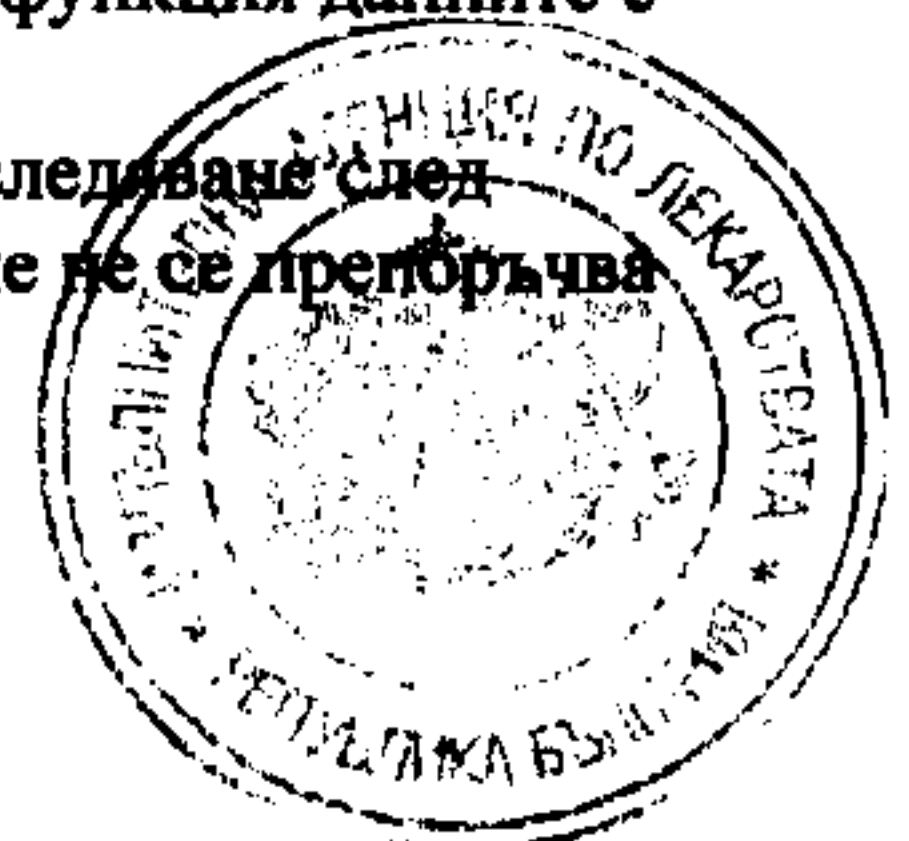
Деца на възраст под 6 години:

Безопасността и ефикасността на Питавиа при деца 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 с 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 за употреба при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция. Максимална дневна доза от 2 mg може да се назначи при стриктно наблюдение (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Начин на приложение

Само за перорална употреба. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Питавиа 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. Обикновено терапията със статини 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 точна дозировка, 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

Питавиа е противопоказана:

- при пациенти с установена свръхчувствителност към питавастатин или други статини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с тежко чернодробно увреждане, активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително покачване на серумните трансаминази, което надвишава 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 използват подходящи контрацептивни мерки.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура

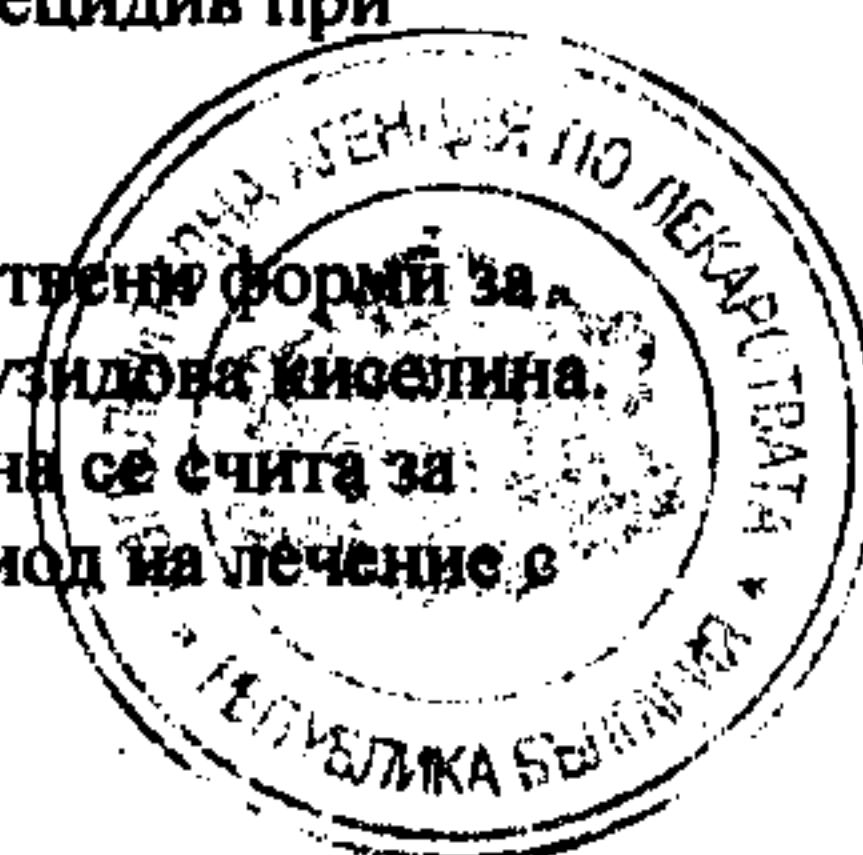
Съществува потенциал за развитие на миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статини). Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават за всякакви мускулни симптоми. Нивата на креатин киназата (СК) трябва да се измерват при всеки пациент, съобщаващ за мускулна болка, мускулна чувствителност или слабост, особено ако са съпроводени с неразположение или треска.

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друга възможна причина за увеличение на СК, която може да затрудни тълкуването на резултата. При наличие на повишени стойности на СК (> 5 пъти ULN) трябва да се направи тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5 до 7 дни.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ), по време на лечението с някои статини или след това. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, която персистира въпреки спиране на лечението със статини.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Питавиа трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Питавиа 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.



фузидова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително някои за летален изход) (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден веднага да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (например за лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно приложение на Питавиа и фузидова киселина може единствено да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

Преди лечението

Питавиа, както и другите статини 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 като референтна изходната стойност:

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

При такива случаи се препоръчва клинично наблюдение и трябва да се обмисли съотношението полза/риск. Лечение с Питавиа не трябва да се започва, ако изходните нива на СК са значително повишени ($>5 \times \text{ULN}$).

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават веднага за поява на мускулна болка, слабост или крампи. Нивата на креатин киназата трябва да се измерят и лечението да се преустанови, ако стойностите на СК са повишени ($> 5 \times \text{ULN}$). Трябва да се обмисли спиране на лечението, ако мускулните симптоми са тежки, дори ако нивата на СК са $\leq 5 \times \text{ULN}$. Ако симптомите отзвучат и нивото на СК се нормализира може да се помисли за повторно лечение с Питавиа в доза 1 mg и при стриктно проследяване.

Чернодробни ефекти

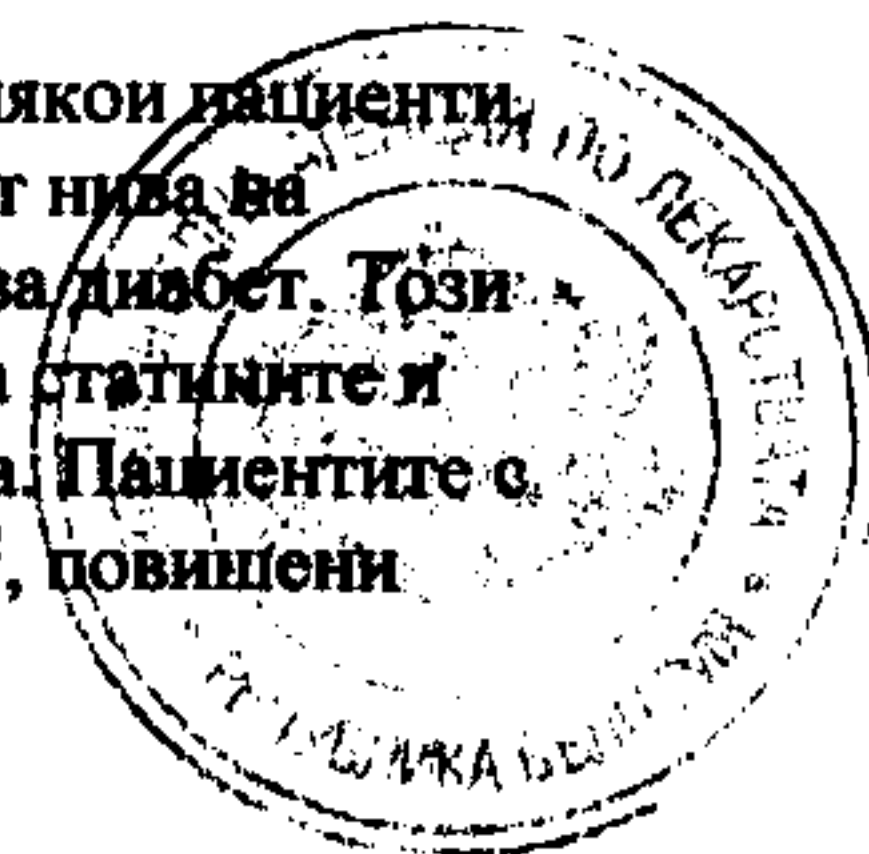
Както и другите статини, Питавиа трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или такива, които редовно употребяват голямо количество алкохол. Изследване на чернодробната функция трябва да се извършва преди началото на лечение с Питавиа и след това периодично по време на лечението. Лечението с Питавиа трябва да се прекрати при пациенти с персистиращо увеличение на серумните трансаминази (ALT и AST), надвишаващо 3 пъти ULN.

Бъбречни ефекти

Питавиа 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 изложени на 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 след употреба на статините и следователно, не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статина. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ $> 30 \text{ kg/m}^2$, повишени



триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично в съответствие с националните ръководства. Въпреки това няма потвърден сигнал за риск от диабет с питавастатин нито от постмаркетинговите проучвания за наблюдаване на безопасността, нито от проспективните 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 бъде преустановена.

Педиатрична популация

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

Други ефекти

По време на лечението с еритромицин, други макролидни антибиотици или фузидова киселина се препоръчва временно преустановяване на Питавиа (вж. точка 4.5). Питавиа 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).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Циклоспорин: едновременното приложение на единична доза циклоспорин с питавастатин в равновесно състояние води до повишаване на AUC на питавастатин 4,6 пъти. Ефектът на циклоспорин в стационарно състояние върху равновесното състояние на питавастатин не е известен. Питавиа е противопоказана при пациенти, които се лекуват с циклоспорин (вж. точка 4.3).

Еритромицин: едновременната употреба с питавастатин води до повишаване на AUC на питавастатин 2,8-пъти. По време на лечение с еритромицин или други макролидни антибиотици се препоръчва временно спиране на лечението с Питавиа.

Гемфиброзил и други фибрати: самостоятелната употреба на фибрати понякога е свързана с миопатия. Едновременното приложение на фибрати със статини се свързва с повишена честота на миопатия и рабдомиолиза. Питавиа 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 увеличава 1,2 пъти.



Глекапревир/пибрентасвир: едновременно 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 най-ниската доза питавастатин и клинично наблюдение.

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

Фузидова киселина: рискът от поява на миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременна употреба на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход). Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с Питава трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина (вижте точка 4.4).

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

Протеазни инхибитори и ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза: едновременно приложение на лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, атазанавир или ефавиренц едновременно с Питава може да доведе до незначителни промени в AUC на питавастатин.

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

Инхибитори на CYP3A4: проучванията за взаимодействие с итраконазол и сок от грейпфрут (известни инхибитори на CYP3A4) показват, че те нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин.

Дигоксин, който е известен субстрат на P-гр, не взаимодейства с питавастатин. По време на съвместното им приложение няма значителна промяна нито в концентрациите на питавастатин, нито на дигоксин.

Варфарин: при здрави доброволци фармакокинетиката и фармакодинамиката (INR и PT) на варфарин в стационарно състояние не се повлиява от едновременно приложение на 4 mg питавастатин дневно. Въпреки това, както при другите статини, пациентите, които приемат варфарин, трябва да проследяват протромбиновото си време или INR, когато Питава се прибавя към терапията им.

Педиатрична популация

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



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Кърмене

Питавиа е противопоказана по време на кърмене (вж. точка 4.3). При плъхове питавастатин се екскретира в млякото. 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 Питавиа, ще имат нарушена способност за шофиране и работа с опасни машини, но трябва да се има предвид, че по време на лечение с питавастатин има съобщения за замаяност и сънливост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

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

Обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции и честотите, наблюдавани в световен мащаб при контролирани клинични проучвания и проучвания с удължаване, при употреба на препоръчителните дози са изброени по-долу по система- орган-клас.

Честотите на нежеланите събития са дефинирани като: много чести ($> 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); 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, сомнолентност

С неизвестна честота: миастения гравис



Нарушения на очите

Редки: намалена зрителна острота

С неизвестна честота: очна миастения

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: 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: пруритус, обрив

Редки: уртикария, еритема

С неизвестна честота: ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: мускулни спазми

С неизвестна честота: имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4), лупус-подобен синдром

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: полакиурия

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Редки: гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения, общо неразположение, умора, периферен оток

Повишената креатин киназа в кръвта > 3 пъти горната граница на нормата (ULN) се наблюдава при 49 от 2 800 (1,8%) пациенти, приемали питавастатин в контролираните клинични проучвания. По време на клинично проучване нива ≥ 10 пъти ULN съпроводени с мускулни симптоми са редки и са наблюдавани само при един пациент от 2 406, лекуван 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 във възрастовия диапазон от 6 до 11 години, а 55 пациенти са във възрастовия диапазон от 12 до 17 години. Общо 91 пациенти са приемали питавастатин за 1 година, 12 пациенти са приемали питавастатин за 2,5 години, а 2 пациенти за 3 години. По-малко от 3% от пациентите, лекувани с питавастатин, са били изтеглени поради нежелани събития. В клиничната програма най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с питавастатин са главоболие (4,9%), миалгия (2,1%) и болка в областта на корема (4,9%). Въз основа на наличните данни се очаква честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши да са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Постмаркетинг опит

В Япония е проведено двегодишно проспективно постмаркетингово наблюдателно проучване при около 20 000 пациенти. По-голямата част от 20 000 пациенти в проучването са лекувани с

ES/H/0736/001-003/R/001



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-следствената връзка с питавастатин, а 7,4% от пациентите са отпаднали от терапията поради поява на нежелани събития. Процентът на миалгия е 1,08%. Повечето нежелани събития са леки. Процентът на нежеланите събития е по-висок при пациенти над 2 години с анамнеза за лекарствена алергия (20,4%) или чернодробно или бъбречно заболяване (13,5%).

Нежеланите реакции и честоти, които са наблюдавани в проспективното постмаркетингово наблюдателно изпитване, но не и в контролирани клинични проучвания в световен мащаб, при употреба на препоръчителните дози са изброени по-долу.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: патологична чернодробна функция, чернодробно увреждане

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия, рабдомиолиза

В постмаркетинговото наблюдателно изпитване има два съобщения за рабдомиолиза, изискваща хоспитализация (при 0,01% от пациентите).

Освен това има нежелани постмаркетингови съобщения за ефекти върху скелетната мускулатура, включително миалгия и миопатия при пациенти, лекувани с питавастатин за всички препоръчителни дози. Получени са също и съобщения за рабдомиолиза, със и без остра бъбречна недостатъчност, включително за фатална рабдомиолиза. Получени са също и спонтанни съобщения за следните събития (честотата се основава на тази, наблюдавана в постмаркетинговите проучвания):

Нарушения на нервната система

Нечести: хипоестезия

Стомашно-чревни нарушения

Редки: кореман дискомфорт

Ефекти на статините като клас

Следните нежелани събития са съобщавани с някои статини:

- нарушения на съня, включително кошмари
- загуба на памет
- сексуална дисфункция
- депресия
- изключителни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТТ >30 kg/m², 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9. Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране. Пациентът трябва да се лекува симптоматично и при необходимост се предприемат поддържащи мерки. 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: HMG-CoA редуктазни инхибитори, АТС код: C10A A08

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 и намалява концентрациите на общия холестерол (ОХ) и на LDL-холестерола (LDL-C) в кръвта. Продължителното инхибиране на чернодробния синтез на холестерола намалява секрецията на VLDL в кръвта и понижава нивата на триглицеридите в плазмата (ТГ).

Фармакодинамични ефекти

Питавастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола (HDL-C). Той понижава също Аро-В и предизвиква вариабилно увеличаване на АроА-1 (вж. Таблица 1). Питавастатин понижава също не-HDL-C и повишава съотношенията TC/HDL-C и Аро-В/Аро-А1.

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

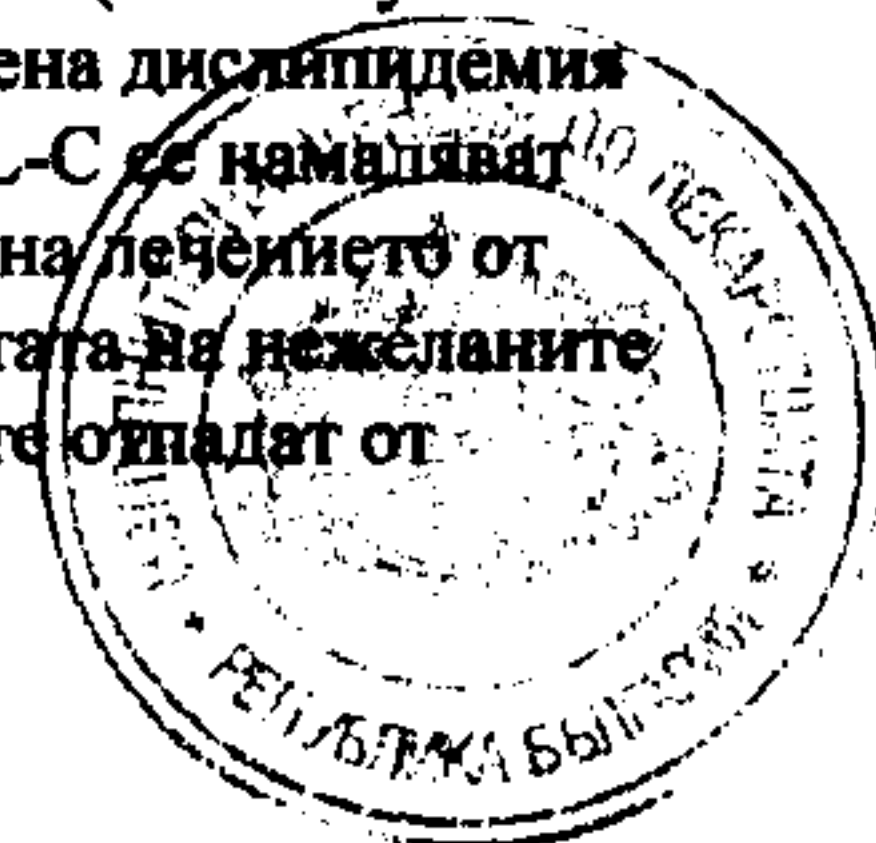
Доза	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Аро-В	Аро-А1
Плацебо	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

* некоригирани

Клинична ефикасност

В контролирани клинични изпитвания, в които са включени общо 1 687 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, включително 1 239 пациенти, лекувани с терапевтични дози (средна изходна LDL-C около 4,8 mmol/l), питавастатин последователно намалява концентрациите на LDL-C, TC, не-HDL-C, TG и Аро-В и повишава концентрациите на HDL-C и Аро-А1. Съотношенията TC/HDL-C и Аро-В/Аро-А1 се намаляват. LDL-C се понижава с 38 до 39% с 2 mg питавастатин и с 44 до 45% с 4 mg питавастатин. По-голямата част от пациентите, приемащи 2 mg, постигат целта на лечение, определена от Европейското Дружество по Атеросклероза (ЕДА) за LDL-C (<3 mmol/l).

В контролирано клинично проучване при 942 пациенти на възраст ≥ 65 години (434 лекувани с 1 mg, 2 mg или 4 mg питавастатин) с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (средни изходни стойности на LDL-C около 4,2 mmol/l), стойностите на LDL-C се намаляват съответно с 31%, 39,0% и 44,3%, а около 90% от пациентите достигат целта на лечението от ЕДА. Над 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 отпадат от



проучването 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 проучвания, в които са участвали общо 761 пациенти (507 лекувани с 4 mg питавастатин), които са с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, с наличие на 2 или повече сърдечно-съдови рискови фактора (средна изходна стойност на LDL-C около 4,1 mmol/l) или със смесена дислипидемия и диабет тип 2 (средно ниво на изходна LDL-C около 3,6 mmol/l), приблизително при 80% се постига съответната цел на ЕДА (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 на ЕДА 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 статини (с 42,3% намаляване на LDL-C, постигане на целта на ЕДА при 69%, повишаване на HDL-C с 5,6%), стойностите на LDL-C след следващи 52 седмици лечение с 4 mg питавастатин са били намалени с 42,9%, постигане на целта на ЕДА при 74%, повишаване на HDL-C с 14,3%.

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

Атеросклероза

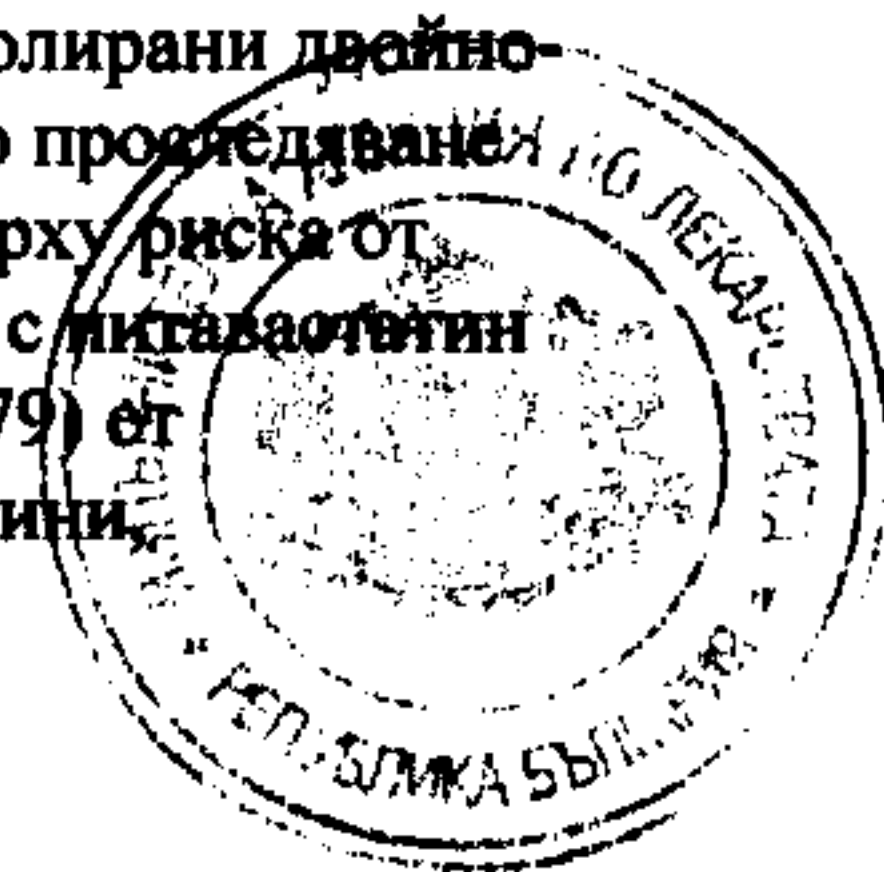
Проучването JAPAN-ACS сравнява ефектите от лечението с 4 mg питавастатин или 20 mg аторвастатин в продължение на 8 до 12 месеца върху обема на коронарната плака при 251 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция по повод остър коронарен синдром, под контрола на интраваскуларен ултразвук. Това проучване демонстрира намаляване на обема на плаката приблизително със 17% и за двете лечения ($-16.9 \pm 13.9\%$ с питавастатин и $-18.1 \pm 14.2\%$ с аторвастатин). Между питавастатин и аторвастатин и обратно е доказана не по-слаба ефикасност. И в двата случая регресията на плаката е свързана с обратно ремоделиране на съдовете ($113,0$ до $105,4$ mm³). Няма значима корелация между редуцирането на LDL-C и регресията на плаката в това проучване, за разлика от резултатите в плацебо-контролирани проучвания.

Благоприятните ефекти върху смъртността и заболяемостта все още не са оценени.

Захарен диабет

В открито, проспективно контролирано изпитване при 1 269 пациенти с японски произход и с нарушен глюкозен толеранс, рандомизирани към 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 (коэффициент на риска 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 измерено проследяване 17,3 седмици [SD 17,7 седмици]), показва неутрален ефект на питавастатин върху риска от новопоявил се диабет (0,98% от контролните пациенти и 0,50% от пациентите с питавастатин развиват диабет, относителен риск 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), като 6,5% (103/1579) от контролните 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 при деца и юноши (≥ 6 години и < 17 години) ($n = 106$; 48 мъже и 58 жени) с високо рискова 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) приемат 1 mg, 2 mg, 4 mg питавастатин или плацебо дневно 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 съответно II, III, IV и V стадий на Танер. Средният LDL-C е намален с 23,5%, 30,1% и 39,3% съответно от 1, 2 и 4 mg питавастатин, в сравнение с 1,0% за плацебо.

В 52-седмично открито удължено проучване за безопасност NK-104-4.02EU деца и юноши (≥ 6 години) на възраст и < 17 години) с високорискова хиперлипидемия ($n = 113$, включващо 87 пациенти от 12-седмичното плацебо-контролирано проучване; 55 мъже и 58 жени) са приемали питавастатин за 52 седмици. Всички пациенти са започнали лечение с 1 mg питавастатин дневно и на базата на стойностите на LDL-C през 4-та и 8-та седмица е било възможно титриране на дозата на питавастатин до 2 mg и 4 mg, за да се постигне оптимална цел за лечение на LDL-C от < 110 mg/dl (2,8 mmol/l). При влизане в проучването приблизително 37% от пациентите са на възраст от 6 до < 10 години и приблизително 22%, 11%, 12% и 13% са съответно стадий II, III, IV и V на Танер. По-голямата част от пациентите ($n = 103$) са били титрирани до 4 mg питавастатин дневно. Средният LDL-C е намален с 37,8% в края на седмица 52. Общо 47 пациенти (42,0%) постигат минималната цел от LDL-C < 130 mg/dl на Американската Кардиологична Асоциация (American Heart Association, AHA), а 23 пациенти (20,5%) постигат идеалната цел от LDL-C < 110 mg/dl на AHA през 52 седмица. Средното намаляване на LDL-C в края на седмица 52 е 40,2% за пациенти на възраст ≥ 6 до < 10 години ($n = 42$), 36,7% за пациенти на възраст ≥ 10 до < 16 години ($n = 61$) и 34,5% за пациенти на възраст ≥ 16 до < 17 години ($n = 9$). Полът на пациента изглежда няма ефект върху повлияването. В допълнение, средният TC е намалял с 29,5%, а средният TG е намалял със 7,6% в края на седмица 52.

Педиатричният комитет на Европейската агенция по лекарствата се отказва от задължението да представи резултатите от проучвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ питавастатин при деца на възраст под 6 години и при лечение на деца от всички възрасти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

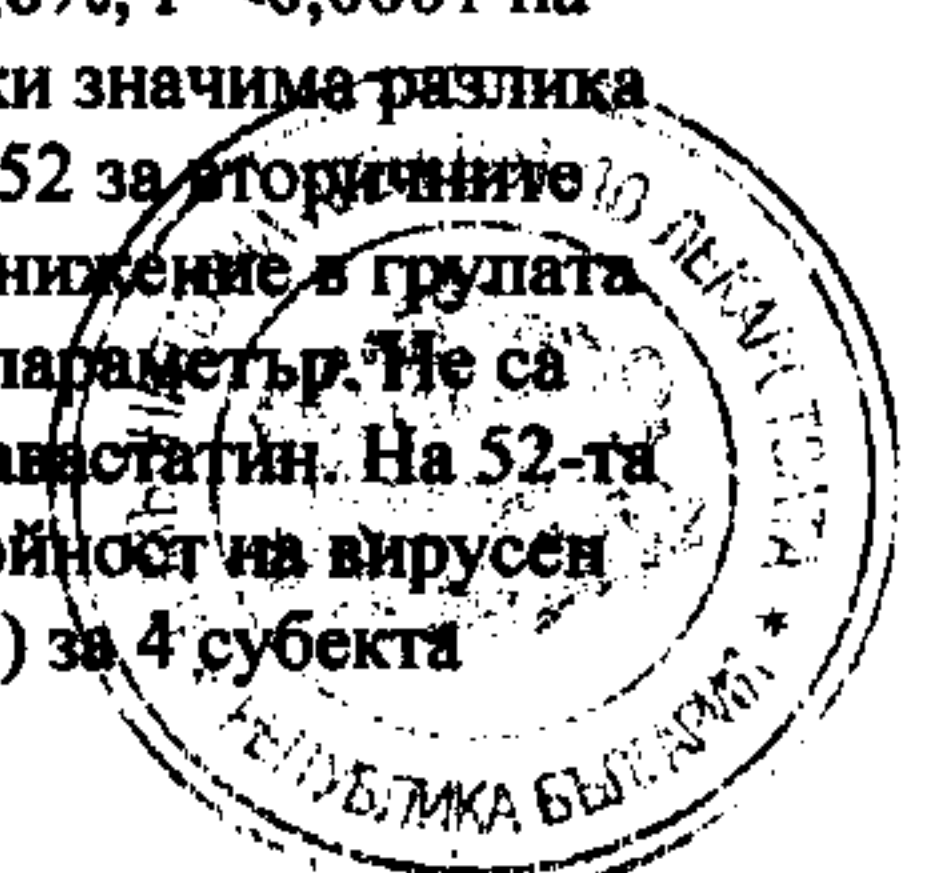
Популация с HIV инфекция

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

В проучването INTREPID, общо 252 HIV инфектирани пациенти с дислипидемия ($n = 126$ на рамо) са включени в 4-седмичен въвеждащ период на изчистване/диета и след това са 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 21% и 20% в групата за лечение с правастатин съответно за 12 и 52 седмици (средна терапевтична разлика, изчислена по метода на най-малките квадрати (Least squares, LS) -9,8%, $P < 0,0001$ на седмица 12 и -8,4% $P = 0,0007$ през 52 седмица). Наблюдавана е статистически значима разлика в лечението в средната процентна промяна от изходно ниво до седмици 12 и 52 за вторичните крайни точки на ефикасност относно ОХ, не-HDL-C и Apo B, с по-голямо понижаване в групата на лечение с питавастатин, отколкото в групата с правастатин за всеки един параметър. Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност или нежелани реакции с 4 mg питавастатин. На 52-та седмица се съобщава за вирусологична недостатъчност (дефинирана като стойност на вирусен товар на HIV -1 РНК > 200 копия/ml и $> 0,3$ -log увеличение от изходното ниво) за 4 субекта

ES/H/0736/001-003/R/001



(3,2%) в групата с питавастатин и 6 лица (4,8%) в групата с правастатин, без статистически значими разлики между леченията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Непромененият питавастатин е преобладаващата част от лекарството в плазмата. Основният метаболит е неактивният лактон, който се образува чрез естерен тип питавастатин глюкуронид конюгат от UDP глюкуронозилтрансферазата (UGT1A3 и 2B7). *In vitro* проучвания, които използват 13 изоформи на човешкия цитохром P450 (CYP) установяват, че метаболизмът на питавастатин от CYP е минимален; CYP2C9 (и в по-малка степен CYP2C8) е отговорен за метаболизма на питавастатин до незначителни метаболити.

Елиминиране

Непромененият питавастатин бързо се отделя от черния дроб в жлъчката, но претърпява ентерохепатална рецикулация, което допринася за продължителността му на действие. По-малко от 5% от питавастатин се екскретира чрез урината. Плазменият елиминационен полуживот варира от 5,7 часа (единична доза) до 8,9 часа (стационарно състояние), а привидният геометричен среден перорален клирънс е 43,4 l/h след единична 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 не се променя.

Специални популации

Старческа възраст

При фармакокинетично проучване, което сравнява 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 увеличена 1,6 пъти. В клинични проучвания това не оказва влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при жени.



Раса

Няма разлика във фармакокинетичния профил на питавастатин между японски и кавказки здрави доброволци, когато се вземат предвид възрастта и телесното тегло.

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши. В проучването NK-104-4.01EU (вж. точка 5.1) рядкото вземане на проби показва дозозависим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин 1 час след приложение на дозата. Има също така индикация, че концентрацията 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

За 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. Ограничения на дозата се препоръчват при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Питавастатин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал. Индикации за бъбречна токсичност са наблюдавани при маймуни при експозиция, по-голяма от тази, достигната при възрастни хора, след приложение на максималната дневна доза от 4 mg, а екскрецията чрез урината играе много по-голяма роля при маймуните, отколкото при други животински видове. Проучванията *in vitro* с микросоми на черния дроб показват, че може да бъде замесен специфичен за маймуната метаболит. Бъбречните ефекти, 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 репродуктивните показатели и няма данни за тератогенен потенциал. Въпреки това, при високи дози се наблюдава токсичност за майката. Проучване върху плъхове показва майчината смъртност по време на или близко до термина, придружена от смърт на плода и новородените при дози от 1 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти по-голяма от най-високата доза при хора на база AUC). Не са провеждани проучвания при млади животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Частично заместена хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза 606

Магнезиев хидроксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910

Титанов диоксид (E 171)

ES/H/0736/001-003/R/001



Макрогол 400

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Alu/Alu блистери в опаковки от 7, 28 и 30 филмирани таблетки.

Перфорирани Alu/Alu блистери с единична доза във видове опаковки от 7 x 1, 28 x 1 и 30 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при употреба

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Питавиа 1 mg филмирани таблетки
Рег. № 20200118

Питавиа 2 mg филмирани таблетки
Рег. № 20200119

Питавиа 4 mg филмирани таблетки
Рег. № 20200120

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

Дата на първо разрешаване: 14.07.2020 г.
Дата на последно подновяване:



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

