

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20200202/03/07
Разрешение №	62180-2, 07-04-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Липоканте 1 mg филмирани таблетки
Липоканте 2 mg филмирани таблетки
Липоканте 4 mg филмирани таблетки

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 63,09 mg лактоза монохидрат.

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 126,17 mg лактоза монохидрат.

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

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 252,34 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Липоканте 1 mg са бели, цилиндрични, двойноизпъкнали, без делителна черта филмирани таблетки с надпис „P1“ от едната страна и с диаметър приблизително 6 mm.

Липоканте 2 mg са бели, цилиндрични, двойноизпъкнали, без делителна черта филмирани таблетки с надпис „P2“ от едната страна и с диаметър приблизително 7 mm.

Липоканте 4 mg са бели, цилиндрични, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна с надпис „P4“ от другата страна и с диаметър приблизително 9 mm.

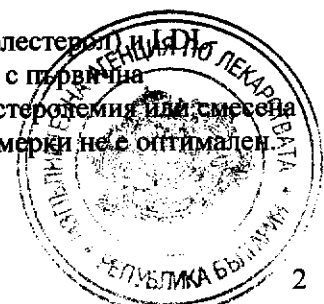
Таблетката от 4 mg може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Липоканте е предназначен за понижаване нивата на холестерол (общ холестерол и LDL холестерол при възрастни, юноши и деца на или над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, когато резултата от диетата и други нефармакологични мерки не е оптимален.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която е важно да продължи и по време на лечението.

Обичайната начална доза е 1 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена постепенно при необходимост през 4-седмичен интервал. Терапевтичната доза се уточнява за всеки пациент индивидуално според стойностите на LDL-холестерол, както и от терапевтичния отговор и поносимост към лекарството. Максималната дневна доза е 4 mg дневно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти над 70 години (вижте точка 5.1 и 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при леко бъбречно увреждане, въпреки че в този случай питавастатин трябва да бъде прилаган с повишено внимание. Ограничени са данните за употреба на питавастатин 4 mg при всички стадии на бъбречно заболяване.

Затова доза от 4 mg, която е постепенно повишавана, може да се използва САМО под строг лекарски контрол. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва доза от 4 mg (вижте точка 4.4 и 5.2).

Пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане

Доза от 4 mg не се препоръчва при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Максималната дневна доза не трябва да превишава 2 mg и трябва да се прилага с повишено внимание (виж точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Деца и юноши над 6 години

Лечението с Липоканте при деца трябва да се извършва от лекар специалист с опит в лечението на хиперлипидемия, като ефекта от терапията да се преоценява през определени интервали от време.

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия обичайната начална доза е 1 mg дневно. При необходимост, дозата може да се коригира, като се премине на следващото дозово ниво след 4 седмици. Титрирането трябва да се провежда индивидуално според стойностите на LDL-холестерола, целта на лечението и индивидуалния отговор на пациента. При деца на възраст между 6 и 9 години, максималната дневна доза е 2 mg. При деца на и над 10 години максималната дневна доза е 4 mg (вижте точки 4.8, 5.1 и 5.2).

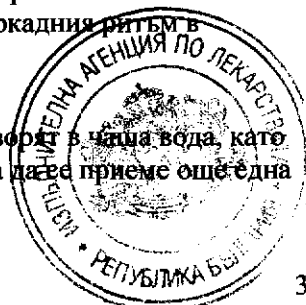
Деца под 6 години

Не е установена ефикасността и безопасността на Липоканте при деца под 6 години, поради липса на данни.

Начин на приложение

Липоканте е предназначен само за перорално приложение, като таблетка трябва да се поглъща цяла. Липоканте може да се приема по всяко време на деня, със или без храна. Препоръчително е таблетката да се приема по едно и също време всеки ден. Като цяло, терапията със статини е по-ефективна, когато лекарствения продукт се приема вечер поради циркадния ритъм в холестероловия биосинтез.

Пациентите, които не могат да поглъщат цяла таблетка, може да я разтворят в чаша вода, като веднага я приемат. За да се осигури прием на точната дозировка, трябва да се приеме още една



чаша вода, за да може в случай на останало количество от лекарството по нея, то да се приеме от пациента. Таблетките не трябва да се разтварят в плодов сок или мляко.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- тежко чернодробно увреждане, активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази, както и покачване на серумните трансаминази три пъти над горната граница на нормата;
- миопатия;
- едновременно приемане на 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

Питавастатин, подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици), може да доведе до миалгия и миопатия, които в редки случаи могат да прогресират до рабдомиолиза. Пациентите се задължават незабавно да докладват всички мускулни симптоми. Изследване на стойностите на креатинкиназа (СК) трябва да се прави при всеки пациент, съобщил за мускулна болка, слабост или схващане, най-вече ако са свързани с неразположение или фебрилитет.

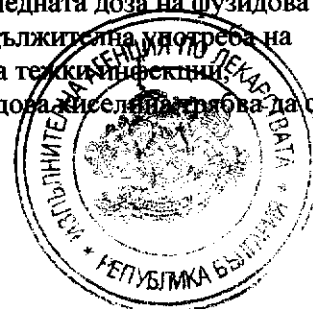
Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилен физически упражнения или при друга причина за повишени серумни нива, което може да затрудни интерпретирането на резултата. Ако нивото на СК е значително повишено при изходно ниво (>5 пъти горната граница на нормата), е необходимо повторно изследване на този показател в рамките на 5-7 дни.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини.

Липоканте не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение е наложително, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако изпитват симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да бъде подновено седем дни след последната доза на фузидова киселина. При извънредни обстоятелства, когато е необходима продължителна употреба на фузидова киселина за системно приложение, например за лечение на тежки инфекционни заболявания, необходимостта от едновременно приложение на Липоканте и фузидова киселина трябва да се прецени индивидуално, и под строг медицински контрол.

Преди лечението



Както и други статини, питавастатин трябва да бъде предписван с особено внимание при пациенти, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на рабдомиолиза. Нивата на креатинкиназа трябва да се изследват, за да се определи референтна изходна стойност, особено при следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- анамнеза за мускулна токсичност, свързана с лечение със статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване или злоупотреба с алкохол;
- пациенти в старческа възраст над 70 години, за които са налице фактори, предразполагащи развитие на рабдомиолиза.

При подобни пациенти трябва да се предвиди отношението риск/полза и да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходното ниво на СК е значително повишено (> 5 пъти горната граница на нормата), не трябва да се започва лечение.

По време на лечението

Пациентите се задължават незабавно да докладват за мускулни болки, усещане за слабост или схващане. При такива пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивото на СК е значително повишено (> 5 пъти горната допустима граница). Терапията трябва да се прекрати, ако мускулните симптоми са тежки дори нивото на СК да е ≤ 5 пъти под горната допустима граница. Ако симптомите изчезнат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с питавастатин в доза от 1 mg и под наблюдение.

Влияние върху черния дроб

Както при други статини, питавастатин трябва внимателно да се прилага при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или са имали заболяване на черния дроб.

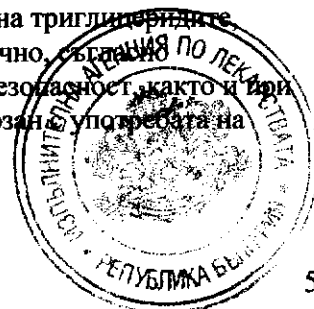
Препоръчително е да се направят изследвания за оценка на функцията на черния дроб преди започване на лечението с питавастатин и периодически след това. Лечението с питавастатин трябва да бъде преустановено, ако нивото на серумните трансаминази (ALT и AST) надвишава три пъти горната граница на нормата.

Влияние върху бъбреците

Питавастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Постепенно повишаване на дозата може да се прави само под стриктен медицински контрол. При пациенти с тежко бъбречно заболяване, не се препоръчва доза от 4 mg (виж точка 4.2).

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на редовната грижа, провеждана при диабет. Клиничната полза от понижаването на васкуларния риск при лечение със статини се счита за превишаваща възможния риск от повишена кръвна захар при пациенти с анамнеза или риск от развитие на диабет и следователно не трябва да бъде причина за спиране на статиновата терапия. Рисковите пациенти за развитие на хипергликемия (глюкоза на гладно $5,6$ до $6,9$ mmol/l, индекс на телесна маса >30 kg/m², повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства. При пост-маркетинговите проучвания за безопасност, както и при проспективните проучвания, обаче, няма данни за риск от диабет, свързан с употребата на питавастатин (вижте точка 5.1).



Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при 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 статин трябва да бъде преустановена.

Педиатрична популация

Ограничени са данните за влиянието върху растежа и половото съзряване при педиатрични пациенти на възраст над 6 години, приемащи питавастатин. Девойките трябва да бъдат съветвани да приемат подходящи контрацептивни мерки по време на лечение с питавастатин (вижте точка 4.3 и 4.6).

Други ефекти

Препоръчва се временно преустановяване на питавастатин по време на лечение с еритромицин, други макролиди или фузидова киселина (вижте точка 4.5). Питавастатин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат други лекарства, за които е известно, че предизвикват миопатия (например фибрати или ниацин, вижте точка 4.5).

Миастения гравис / очна миастения

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 Липоканте трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Помощни вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

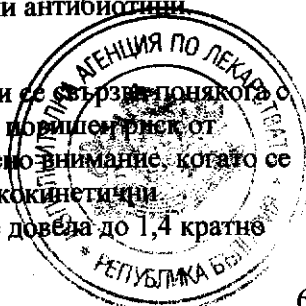
4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Питавастатин активно се транспортира в хепатоцитите чрез множество чернодробни транспортери (включително органичния анион транспортиращ полипептид OATP), който може да е включен в някои от следните взаимодействия.

Циклоспорин: При едновременното приложение на питавастатин с циклоспорин, средните стойности на AUC на питавастатин са били средно 4,6 пъти по-високи. Не е известно какви са били средните стойности на AUC на циклоспорин при едновременното им приложение. Питавастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3).

Еритромицин: Едновременният прием на питавастатин и еритромицин е довел до 2,8-кратно увеличение на AUC на питавастатин. Препоръчва се временно преустановяване на питавастатин по време на лечение с еритромицин или други макролидни антибиотици.

Гемфиброзил и други фибрати: Самостоятелната употреба на фибрати се свързва с повишен риск от миопатия. Едновременната употреба на фибрати и статини се свързва с повишен риск от миопатия и рабдомиолиза. Питавастатин трябва да се прилага с повишено внимание, когато се налага едновременна употреба с фибрати (вижте точка 4.4). При фармакокинетични проучвания едновременната употреба на питавастатин с гемфиброзил е довела до 1,4-кратно



повишение на AUC на питавастатин, а при едновременната употреба с фенофибрат до 1,2-кратно повишение на AUC на питавастатин.

Ниацин: Не са провеждани проучвания за изследване на взаимодействия на питавастатин и ниацин. Приложението на ниацин като монотерапия, обаче, се свързва с появата на миопатия и рабдомиолиза. Поради това едновременното приложение на питавастатин и ниацин трябва да се извършва с повишено внимание.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременна употреба на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) е все още неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация. Ако терапията с фузидова киселина за системно приложение е наложителна, лечението с питавастатин трябва да бъде прекъснато по време на периода на лечение с фузидова киселина (вижте точка 4.4).

Рифампицин: Едновременното приложение с питавастатин по едно и също време води до 1,3-кратно повишение на AUC на питавастатин.

Протеазни инхибитори: Едновременното приложение на питавастатин с протеазни инхибитори може да доведе до незначителни промени в AUC на питавастатин.

Езетимиб и неговия метаболит езетимиб-глюкорунид инхибират чревната абсорбция на холестерола. Едновременното приложение на питавастатин не оказва влияние върху плазмените концентрации на езетимиб и на неговия метаболит езетимиб-глюкорунид. Езетимиб също не оказва влияние върху плазмените концентрации на питавастатин.

Инхибитори на CYP3A4: проучвания за изследване на взаимодействия с итраконазол и сок от грейпфрут, известен инхибитор на CYP3A4, сочат, че няма клинично значим ефект върху плазмената концентрация на питавастатин.

Дигоксин: Дигоксин, известен субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) не взаимодейства с питавастатин. При едновременното им приложение, не са наблюдавани значими промени нито в плазмените концентрации на питавастатин, нито в плазмените концентрации на дигоксин.

Варфарин

Връзката фармакокинетика/фармакодинамика между плазмената концентрация на варфарин и няколко фармакодинамични крайни точки (протромбиново време, INR) при здрави доброволци остават непроменени при едновременно приемане с питавастатин 4 mg дневно. Както и при другите статини, при пациенти приемащи едновременно варфарин и питавастатин, протромбиновото време или INR трябва да бъде мониторирано на определени интервали по време на лечението.

Педиатрична популация

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Питавастатин е противопоказан по време на бременност (виж точка 4.3). Жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки по време на лечението с питавастатин. Холестеролът и други продукти на холестероловия биосинтез са важни за развитието на плода, ето защо потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни осигуряват ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с това лекарство, приемът трябва да бъде незабавно преустановен.

Кърмене

Питавастатин е противопоказан по време на кърмене (вижте точка 4.3).

Питавастатин се отделя в млякото на плъхове. Няма установени данни за отделяне в млякото при хората (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма налични данни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква питавастатин да повлияе неблагоприятно върху способността за шофиране и работа с машини, но трябва да се има предвид, че е докладвано за случаи на замаяност и сънливост по време на лечение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

При контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с питавастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция при употребата на питавастатин в контролирани клинични проучвания е миалгия.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции и тяхната честота, наблюдавани в контролирани клинични проучвания, при прилагане на препоръчителни дози, са изброени по системо-органен клас.

Честотата на нежеланите реакции е определена по следния начин: чести ($> 1/100$ до $1/10$); нечести ($> 1/1\,000$ до $1/100$); редки ($> 1/10\,000$ до $1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от дозата на лекарството.

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: нарушена зрителна острота

С неизвестна честота: Очна миастения

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: тинитус

Стомашно-чревни нарушения

Чести: констипация, диария, диспепсия, гадене

Нечести: абдоминална болка, сухота в устата, повръщане

Редки: глосодиния, остър панкреатит

Хепато билиарни нарушения

Нечести: повишени трансаминази (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза)

Редки: Холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, пруритус

Редки: уртикария, еритема

С неизвестна честота: ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: миалгия, артралгия

Нечести: мускулен спазъм

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

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: полакиурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения, неразположение, умора, периферен едем

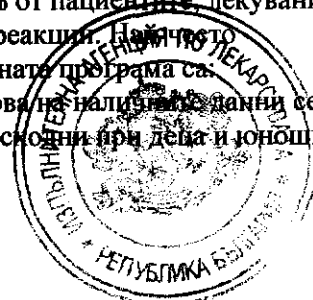
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: гинекомастия.

Повишени нива на креатинкиназа в кръвта > 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) са наблюдавани при 49 от 2 800 (1,8%) пациенти, приемали питавастатин в контролирани клинични проучвания. Нива от над 10 пъти горната граница на нормата (ULN) със съпътстващи мускулни симптоми са редки и са наблюдавани само при един от 2406 пациенти, лекуван с 4 mg питавастатин (0,04%) в програмата за клинично изпитване.

Педиатрична популация

В базата данни за клинична безопасност са включени 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 били във възрастовия диапазон от 12 до 17 години. Общо 91 пациенти са приемали питавастатин за 1 година, като от тях 12 пациенти са продължили приема на питавастатин в продължение на 2,5 години и 2 пациенти са продължили приема на питавастатин в продължение на 3 години. По-малко от 3% от пациентите, лекувани с питавастатин, са били изключени от проучването поради нежелани реакции. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с питавастатин в клиничната програма са: главоболие (4,9%), миалгия (2,1%) и коремна болка (4,9%). Въз основа на наличните данни се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции да бъдат сходни при деца и юноши спрямо възрастни.



Постмаркетингов опит

Двегодишно проспективно постмаркетингово проучване е проведено с около 20 000 пациенти в Япония. Преобладаващото мнозинство 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 реакции, за които не може да се изключи причинно-следствена връзка с питавастатин и 7,4% от пациентите са изключени от проучването поради нежелани реакции. Процентът на миалгия е бил 1,08%. По-голямата част от нежеланите реакции са били леки. Процентът на нежеланите реакции при прием на питавастатин за повече от 2 години е бил по-висок при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия (20,4%) или чернодробно, или бъбречно заболяване (13,5%).

По-долу са изброени нежеланите реакции и тяхната честота, наблюдавани в проспективното постмаркетингово проучване, свързани прием на питавастатин в препоръчваните дози.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: миопатия, рабдомиолиза.

При постмаркетингово проучване са докладвани два случая за рабдомиолиза, довели до хоспитализация (0,01% от пациентите).

Освен това има съобщения при постмаркетинговия опит за ефектите върху скелетната мускулатура, включващи миалгия и миопатия при пациенти, лекувани с питавастатин в препоръчителните дози. Има и съобщения за рабдомиолиза, съпроводена с или без остра бъбречна недостатъчност, понякога с фатален изход. Получени са и спонтанни съобщения за следните нежелани реакции (честотата се основава на наблюденията при постмаркетинговите проучвания):

Нарушения на нервната система

Чести: хипоестезия.

Стомашно-чревни нарушения

Редки: абдоминален дискомфорт.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при приема на някои статини:

- нарушения на съня, включително и кошмари;
- загуба на паметта;
- нарушена сексуалната функция;
- депресия;
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (виж точка 4.4);
- Захарен диабет: честота зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение в случай на предозиране. При предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да се започнат поддържащи мерки според нуждата. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко е вероятно хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата, АТС код: C10AA08

Механизъм на действие

Питавастатин е конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ограничаващ скоростта ензим в биосинтезата на холестерола. Той инхибира синтеза на холестерол в черния дроб. Това води до повишена експресия на LDL рецепторите в черния дроб, като се повишава поемането на циркулиращия LDL от кръвта, намалявайки концентрациите на общия холестерол (TC) и LDL-холестерол (LDL-C) в кръвта. Постоянното инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб намалява VLDL секрецията в кръвта, като по този начин намалява и нивата на плазмените триглицериди (TG).

Фармакодинамични ефекти

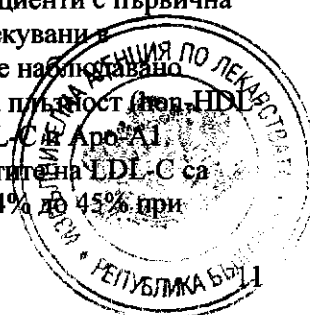
Питавастатин намалява повишените нива на LDL-C, общ холестерол и триглицериди и повишава нивата на HDL-холестерола (HDL-C). Той намалява Apo-B и води до променливо увеличение на Apo-A1 (виж Таблица 1). Той понижава нивата на липопротеини с ниска плътност (non-HDL-C). В резултат от тези промени съотношението на общия холестерол към HDL-C и Apo-B / Apo-A1 намалява.

Таблица 3. Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

доза	N	LDL-C	TC *	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1	доза
плацебо	51	- 4,0	- 1,3	2,5	- 2,1	0,3	3,2	плацебо
1 mg	52	- 33,3	- 22,8	9,4	- 14,8	- 24,1	8,5	1 mg
2 mg	49	- 38,2	- 26,1	9,0	- 17,4	- 30,4	5,6	2 mg
4 mg	50	- 46,5	- 32,5	8,3	- 21,2	- 36,1	4,7	4 mg

Клинична ефикасност

В контролирани клинични проучвания, в които са включени общо 1 687 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, от които 1239 пациенти, лекувани с терапевтични дози (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol / l) е наблюдавано постоянно понижаване на стойностите на LDL-C, липопротеини с ниска плътност (non-HDL-C), триглицеридите, както и на Apo-B и повишение на стойностите на HDL-C и Apo-A1. Съотношенията TC / HDL-C и Apo-B / Apo-A1 са били по-ниски. Стойностите на LDL-C са били намалени с 38 до 39% при питавастатин, прилаган в доза от 2 mg и 44% до 45% при



питавастатин, прилаган в доза от 4 mg. По-голямата част от пациентите, приемали доза от 2 mg питавастатин, са постигнали таргетната стойност за LDL-C ($<3 \text{ mmol / l}$), определена от Европейското дружество по атеросклероза (EAS).

В контролирано клинично проучване, проведено при 942 пациенти на възраст ≥ 65 години (434 лекувани с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg) с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (средна изходна стойност на LDL-C около $4,2 \text{ mmol / l}$), стойностите на LDL-C са били понижени съответно с 31%, 39,0% и 44,3%, а при около 90% от пациентите е достигната таргетната стойност за LDL-C съгласно EAS. Повече от 80% от пациентите са приемали едновременно други лекарства, но честотата на нежеланите реакции е сходна във всички групи и по-малко от 5% от пациентите са изключени от проучването поради нежелани реакции. Изводите за безопасност и ефикасност са сходни при пациентите в различните възрастови подгрупи (65-69, 70-74 и ≥ 75 години).

В контролирани клинични проучвания, при които са включени общо 761 пациенти (507 лекувани с питавастатин 4 mg), с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, с 2 или повече сърдечно-съдови рискови фактора (средна изходна стойност на LDL-C около $4,1 \text{ mmol / l}$) или смесена дислипидемия, с диабет тип 2 (средна изходна стойност на LDL-C около $3,6 \text{ mmol / l}$), приблизително 80% са достигнали таргетната стойност за LDL-C според EAS (3 или $2,5 \text{ mmol / l}$, в зависимост от рисковите фактори). LDL-C е понижен съответно с 44% и 41% в отделните групи пациенти.

В дългосрочни проучвания с продължителност до 60 седмици при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, постигането на таргетната стойност за LDL-C съгласно EAS се поддържа чрез постоянно понижаване на LDL-C, като стойностите на HDL-C продължават да се повишават. В проучване при 1 346 пациенти, които са завършили 12-седмична терапия със статини (понижаване на LDL-C 42,3%, EAS цел 69%, повишение на HDL 5,6%), стойностите след 52 седмици лечение с питавастатин 4 mg са: понижени на стойностите на LDL-C с 42,9%, постигане на таргетната стойност на LDL-C според EAS- 74%, повишаване стойностите на HDL-C 14,3%.

В продължение на двугодишното наблюдение, проведено в Япония (LIVES-01, вж. точка 4.8), 6 582 пациенти с хиперхолестеролемия, които са били лекувани с питавастатин 1, 2 или 4 mg за 2 години, продължават лечението с още 3 години (общо 5 години лечение). По време на това 5-годишно проучване, понижението на стойностите на LDL-C ($-30,5\%$) се поддържа 3 месеца след периода на проучването, стойностите на HDL-C се увеличават с 1,7% на всеки 3 месеца до 5,7% на 5 години, с по-високи стойности на HDL-C при пациенти, които са имали по-ниски изходни стойности на HDL-C ($< 40 \text{ mg / dl}$), напр. серумните нива се повишават с 11,9% за период от 3 месеца, като след 5 години достигат повишение на HDL-C до 28,9%.

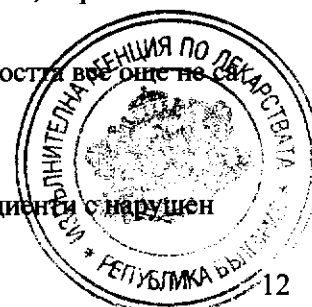
Атеросклерозата

Проучването JAPAN-ACS сравнява ефектите от 8 до 12-месечно лечение с питавастатин 4 mg или 20 mg аторвастатин върху обема на коронарните плаки при 251 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция при остър коронарен синдром. Това проучване показва приблизително 17% намаление на обема на плаките за двете терапии ($-16,9 \pm 13,9\%$ при питавастатин и $-18,1 \pm 14,2\%$ с аторвастатин). В това проучване не е доказано преимущество на питавастатин спрямо аторвастатин и обратно. И в двата случая регресията на плаките се свързва с отрицателно ремоделиране на съда ($113,0$ до $105,4 \text{ mm}^3$). В това проучване няма значима корелация между понижаването на LDL-C и регресията на плаките, за разлика от резултатите от плацебо-контролираните проучвания.

Ползите по отношение на предотвратяване на смъртността и заболяемостта все още не са оценени.

Захарен диабет

В отворено проспективно контролирано проучване при 1269 японски пациенти с нарушен



глюкозен толеранс, рандомизирани и включени, и във връзка, и с промяна начина им на живот, приемали или не, питавастатин 1 mg или 2 mg дневно, 45,7% от пациентите в контролната група са развили диабет в сравнение с 39,9% от пациентите в групата на питавастатин за период от 2,8 години, като относителния коефициент е бил 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Мета-анализ на 4815 пациенти, които не са имали анамнеза за диабет, включени в рандомизирани контролирани двойно-слепи проучвания с продължителност най-малко 12 седмици (средно проследяване 17,3 седмици [SD 17,7 седмици]) е показал неутрален ефект за питавастатин върху риска от развитие на диабет (0,98% от пациентите в контролната група и 0,50% от пациентите, приемали питавастатин са развили диабет, относителен риск 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), докато 6,5% (103 / 1,579) от пациенти в контролната група са лекувани с плацебо; останалите са лекувани със статини, включително аторвастатин, правастатин и симвастатин.

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, рандомизирано, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване NK-104-4.01EU (n = 106; 48 мъже и 58 жени) и юноши (≥ 6 години и <17 години), с високорискова хиперлипидемия (плазмените нива на LDL-C на гладно ≥ 160 mg / dl (4,1 mmol / l), или LDL-C ≥ 130 mg / dl (3,4 mmol / l) с други рискови фактори) са приемали 1 mg, 2 mg, 4 mg питавастатин дневно или плацебо в продължение на 12 седмици. При започване на проучването, повечето от пациентите са били диагностицирани с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, като приблизително 41% от пациентите са били на възраст 6 до <10 години и приблизително 20%, 12% и 9% са били в стадий на пубертетно развитие по Танер - II, III, IV и V, съответно. Средното ниво на LDL-C се е понижавало съответно с 23,5%, 30,1% и 39,3% при прием на питавастатин 1, 2 и 4 mg в сравнение с 1,0% за групата на плацебо.

В 52-седмично отворено проучване за безопасност NK-104-4.02EU (n = 113, включително 87 пациенти от 12-седмичното плацебо-контролирано проучване; 55 мъже и 58 жени) и деца и юноши на възраст (съответно ≥ 6 и <17 години) с високорискова хиперлипидемия, са приемали питавастатин в продължение на 52 седмици. Всички пациенти са започнали лечение с питавастатин 1 mg дневно, като дозата може постепенно да е повишавана до 2 mg и 4 mg, за да се постигне оптималната стойност на LDL-C от <110 mg / dl (2,8 mmol / l) въз основа на стойностите на LDL-C през седмица 4 и седмица 8. При започване на проучването приблизително 37% от пациентите са били на възраст 6 до <10 години и приблизително 22%, 11%, 12% и 13% са били фаза II, III, IV на Танер и V, съответно. По-голямата част от пациентите (n = 103) са приемали 4 mg питавастатин дневно. Средната стойност на LDL-C е била понижена с 37,8% в крайната точка в седмица 52. Общо 47 пациенти (42,0%) са постигнали минималната таргетна стойност на LDL-C <130 mg / dl и 23 пациенти (20,5%) са постигнали таргетната стойност на LDL-C от <110 mg / dl на 52-та седмица. Понижението на средната стойност на LDL-C в седмица 52 е 40,2% за пациенти ≥ 6 до <10 -годишна възраст (n = 42), 36,7% за пациенти ≥ 10 до <16 -годишна възраст (n = 61) и 34,5% при пациенти на възраст ≥ 16 до <17 години (n = 9). Полът няма клинично значим ефект върху терапията. Освен това, средната стойност на общия холестерол се е понижила с 29,5%, а средната стойност на триглицеридите се е понижила със 7,6% в края на седмица 52.

Педиатричният комитет на Европейската агенция по лекарствата отлага задължението си да подава резултати от проучвания с референтния лекарствен продукт, съдържащ питавастатин при деца под 6 години, както и при деца от всички възрасти за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Питавастатин се абсорбира бързо от горния отдел на гастро-интестиналния тракт, като пикова плазмена концентрация се достига до 1 час след перорално приложение. Абсорбцията не се



повлиява от храната. Непромененото лекарство претърпява ентерохепатален цикъл и се реабсорбира почти изцяло от тънкото черво (от йеюна и илеума). Абсолютната бионаличност на питавастатин е 51%.

Разпределение

Питавастатин се свързва във висока степен, около 99% с плазмените протеини, предимно с албумин и алфа 1-кисел гликопротеин, а средният обем на разпределение е около 133 l. Питавастатин се пренася чрез активен транспорт в хепатоцитите, мястото на неговото действие и метаболизъм, чрез множество чернодробни транспортери, включително OATP1B1 и OATP1B3. AUC на питавастатин в плазмата е променлива с приблизително 4-кратна разлика между най-високите и най-ниските стойности. Проучвания с SLCO1B1 (генът, кодиращ OATP1B1) предполагат, че полиморфизмът на този ген може да обясни разликите в стойностите на AUC. Питавастатин не е субстрат на р-гликопротеина.

Биотрансформация

В плазмата преобладава предимно непроменен питавастатин. Основният метаболит е неактивен лактон, който се образува от питавастатин-глюкурониден конюгат от естерен тип с участието на УДФ-ГТ (УДФ1А3 и 2В7). *In vitro* проучвания (с 13 изоензима на CYP450) доказват, че цитохром Р450 влияе незначително върху метаболизма на питавастатин. CYP2C9 изоензим (и в по-малка степен CYP2C8 изоензим) участва в метаболизма на питавастатин до вторични метаболити.

Елиминиране

Питавастатин като непроменено лекарство бързо се екскретира от черния дроб чрез жлъчката, но претърпява ентерохепатална рециркулация, осигурявайки дълготраен ефект. По-малко от 5% питавастатин се екскретира чрез бъбреците. Плазменият му полуживот варира от 5,7 часа (при еднократна доза) до 8,9 часа (при достигнато равновесно състояние), а привидният среден перорален клирънс е 43,4 l/h след еднократна доза.

Ефект от храната

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

Специфични популации

Старческа възраст

Фармакокинетично проучване, което сравнява ефекта върху млади, здрави доброволци и такива в старческа възраст (≥ 65 години), сочи, че AUC на питавастатин е била 1,3 пъти по-висока при доброволците в старческа възраст. Това обаче не е оказало влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при пациенти в старческа възраст при клиничните проучвания.

Пол

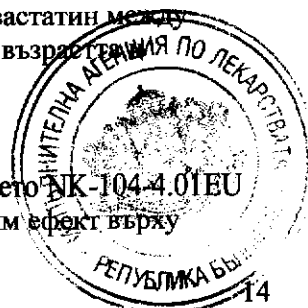
Фармакокинетично проучване, което сравнява здрави мъже и жени доброволци е доказало, че AUC на питавастатин при жени е била 1,6 пъти по-висока от тази на мъжете. Това не е оказало влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при жени в клиничните проучвания.

Раса

Няма клинично значими разлики във фармакокинетичния профил на питавастатин между здрави доброволци от азиатската и кавказката раса, когато се има предвид възрастта, телесното тегло.

Педиатрична популация

Ограничени са фармакокинетичните данни при деца и юноши. В проучването (вж. точка 5.1) ограничени брой взети кръвни проби показват дозо-зависим ефект върху



плазмените концентрации на питавастатин 1 час след приема. Има и доказателство, че концентрацията на питавастатин 1 час след приема е в обратнопропорционална зависимост с телесното тегло и затова може да бъде по-висока при деца, отколкото при възрастни.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с умерено бъбречно заболяване, както и при пациенти на хемодиализа стойностите на AUC са били по-високи съответно 1,8 пъти и 1,7 пъти (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A) AUC е била 1,6 пъти по-висока от тази при здрави индивиди, докато при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) AUC е била 3,9 пъти по-висока. Препоръчват се понижаване на дозата 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

Предклиничните данни не са показали специален риск при хора въз основа на стандартните проучвания за безопасност върху основните системи, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност. Показания за бъбречна токсичност са наблюдавани при маймуни при дози, многократно надвишаващи дневни дози от 4 mg, прилагани при възрастни хора, като елиминирането на лекарството с урината при маймуни е било в много висока степен застъпено, в сравнение с други животински видове. Проучвания *in vitro* с чернодробни микрозоми сочат, че това може да е в пряка връзка със специфичния метаболизъм при маймуни. Не се предполага наблюдаваните ефекти върху бъбреците при маймуни да имат пряко клинично значение при хората. Вероятността обаче за поява на нежелани реакции, свързани с бъбреците не може да бъде напълно изключена.

Питавастатин не оказва ефект върху фертилитета или репродукцията и няма доказателства за тератогенен потенциал. Проучване при плъхове, обаче, сочи за дози от 1 mg/kg/дневно за токсични за майката (около 4 пъти по-високи от максималната дневна доза при хора), довели до смъртност по време на раждане или малко преди това и съпроводени със смърт на фетуса или новороденото. 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 (E 464)

Магнезиев хидроксид

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (2910)

Титанов диоксид (E 171)

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

Таблетките се предоставяват в блистери от комбинирано Alu-Alu фолио.

Налични опаковки от 7, 28, 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Липоканте 1 mg - Регистрационен № 20200202
Липоканте 2 mg - Регистрационен № 20200203
Липоканте 4 mg - Регистрационен № 20200204

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

Дата на първо разрешаване: 20.10.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

