

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Pitipix 1 mg filmsko obložene tablete
 Pitipix 2 mg filmsko obložene tablete
 Pitipix 4 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pitipix 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg pitavastatina (v obliki kalcijevega pitavastatinata).

Pitipix 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg pitavastatina (v obliki kalcijevega pitavastatinata).

Pitipix 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg pitavastatina (v obliki kalcijevega pitavastatinata).

Pomožna snov z znanim učinkom

	1 mg filmsko obložene tablete	2 mg filmsko obložene tablete	4 mg filmsko obložene tablete
laktoza (mg/tableto)	61,7	122,5	246,0

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

1 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 1 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 6 mm.

2 mg filmsko obložene tablete: rjavo oranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 2 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 7 mm.

4 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjeno oznako 4 na eni strani tablete. Velikost tablete: premer približno 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pitipix je indicirano za znižanje zvišanega skupnega holesterola in holesterola LDL pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več, s primarno hiperholesterolemijo, vključno s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in kombinirano (mešano) dislipidemijo, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

PI_Text089171_1	- Updated:	Page 2 of 16
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolniki na dieti za znižanje holesterola. Pomembno je, da vsi bolniki med zdravljenjem nadaljujejo z dieto.

Običajni začetni odmerek je 1 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagajati v najmanj 4-tedenskih presledkih. Odmerek je treba določiti individualno glede na koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv. Največji dnevni odmerek je 4 mg.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 70 let, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki, stari 6 let ali več:

Uporabo zdravila Pitipix pri otrocih smejo izvajati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem hiperlipidemije, napredek pa je treba redno spremljati.

Za otroke in mladostnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je običajni začetni odmerek 1 mg enkrat na dan. Odmerjanje je treba prilagajati v najmanj 4-tedenskih presledkih. Odmerek je treba določiti individualno glede na koncentracijo holesterola LDL, cilj zdravljenja in bolnikov odziv. Pri otrocih, starih od 6 do 9 let, je največji odmerek 2 mg na dan. Pri otrocih, starih 10 let ali več, je največji odmerek 4 mg na dan (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2).

Otroci, mlajši od 6 let:

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Pitipix pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili ugotovljeni in podatkov ni na voljo.

Bolniki z okvaro ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi, vendar je treba pitavastatin uporabljati previdno. Podatki o odmerku 4 mg so omejeni pri vseh stopnjah okvare ledvic, zato se lahko ta odmerek uporablja SAMO ob natančnem spremljanju po postopnem titriranju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic odmerek 4 mg ni priporočljiv (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z blago do zmerno okvaro jeter

Odmerek 4 mg ni priporočljiv pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Največji dnevni odmerek 2 mg se lahko daje ob natančnem spremljanju (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Tableta je namenjena samo za peroralno uporabo in jo je treba pogoltniti celo. Zdravilo Pitipix lahko bolnik vzame ob katerem koli času, s hrano ali brez nje. Zaželeno je, da bolnik vzame tableto vsak dan ob istem času. Zdravljenje s statini je zaradi cirkadianega ritma presnove lipidov na splošno učinkovitejše zvečer.

Če otrok ali mladostnik ne more pogoltniti tablete, jo lahko raztopite v kozarcu vode, ki jo mora otrok takoj zaužiti. Za zagotovitev natančnega odmerjanja je treba kozarec izprati z dodatno količino vode in jo takoj popiti. Tablet ne smete raztopiti v kislih sadnih sokovih ali mleku.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Pitipix je kontraindicirano:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na pitavastatin ali katero koli pomožno snov (navedeno v poglavju 6.1) ali druge statine,

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnenim vztrajnim povečanjem transaminaz v serumu (nad trikratno zgornjo mejo normale [ZMN]),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo s ciklosporinom,
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na mišice

Podobno kot pri drugih zaviralcih reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A (HMG-CoA) (statinih) se lahko razvijejo mialgija, miopatija in redko rabdomioliza. Bolnike je treba pozvati, naj poročajo o morebitnih mišičnih simptomih. Raven kreatin kinaze (CK) je treba izmeriti pri vsakem bolniku, ki poroča o bolečinah v mišicah, občutljivosti mišic ali šibkosti, zlasti če jih spremljata slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

Merjenje kreatin kinaze se ne sme opravljati po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti katerega koli verjetnega drugega vzroka porasta CK, ki bi lahko vplival na razlago rezultata. Pri povišanih koncentracijah CK (> 5-kratna ZMN) je treba v 5 do 7 dneh opraviti potrditveni test.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunske posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Zdravila Pitipix ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Pitipix in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Pitipix je treba tako kot druge statine previdno predpisovati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Za ugotovitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba raven CK izmeriti v naslednjih primerih:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice,
- jetrna bolezen ali zloraba alkohola v anamnezi,
- starejši bolniki (več kot 70 let) z drugimi predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo.

V takih primerih je priporočen klinični nadzor, treba pa je tudi pretehtati tveganje zdravljenja glede na potencialno korist. Če je raven CK > 5-kratna ZMN, zdravljenja z zdravilom Pitipix ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolnike je treba spodbuditi, naj takoj poročajo o bolečinah v mišicah, šibkosti ali krčih. Izmeriti je treba raven kreatin kinaze in prekiniti zdravljenje, če je raven CK povišana (> 5 -kratna ZMN). Če so mišični simptomi hudi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK ≤ 5 -kratna ZMN. Če simptomi izginejo in se raven CK normalizira, lahko razmislimo o ponovni uvedbi zdravila Pitipix v odmerku 1 mg in ob natančnem spremljanju.

Učinki na jetra

Zdravilo Pitipix je treba tako kot druge statine previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi jetrno bolezen, ali tistih, ki redno uživajo prekomerne količine alkohola. Pred začetkom zdravljenja s pitavastatinom in nato občasno med zdravljenjem je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Če je raven transaminaz (ALT in AST) v serumu večja od trikratne ZMN, je treba zdravilo Pitipix ukiniti.

Učinki na ledvice

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba zdravilo Pitipix uporabljati previdno. Povečanje odmerka se lahko uvede le ob natančnem spremljanju. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic odmerek 4 mg ni priporočljiv (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov. Pri bolnikih s tveganjem za hiperglikemijo (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks telesne mase (ITM) $> 30 \text{ kg/m}^2$, povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami. Vendar v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ali v prospektivnih študijah (glejte poglavje 5.1) ni bilo potrjenih znakov tveganja za sladkorno bolezen pri pitavastatinu.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o izjemnih primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki bolezni lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Pediatrična populacija

Podatki o dolgoročnem vplivu na rast in spolno dozorevanje pri pediatričnih bolnikih, starih 6 let ali več, ki jemljejo zdravilo Pitipix, so omejeni. Mladostnicam je treba svetovati glede uporabe ustrezne kontracepcijske zaščite med zdravljenjem z zdravilom Pitipix (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Drugi učinki

Med zdravljenjem z eritromicinom, drugimi makrolidnimi antibiotiki ali fusidno kislino se priporoča začasna prekinitve uporabe zdravila Pitipix (glejte poglavje 4.5). Zdravilo Pitipix je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo miopatijo (npr. fibrate ali niacin, glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov

Zdravilo Pitipix vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali okularno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Pitipix prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pitavastatin se aktivno prenaša v človeške hepatocite z več jetrnimi prenašalci (vključno s polipeptidom za prenos organskih anionov, OATP), ki so lahko vključeni v nekatere od naslednjih interakcij.

Ciklosporin: Sočasno jemanje enkratnega odmerka ciklosporina s pitavastatinom v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročilo 4,6-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina. Vpliv ciklosporina v stanju dinamičnega ravnovesja na pitavastatin v stanju dinamičnega ravnovesja ni znan. Zdravilo Pitipix je kontraindicirano pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Pri sočasnem jemanju s pitavastatinom se je vrednost AUC pitavastatina povečala za 2,8-krat. Med zdravljenjem z eritromicinom ali drugimi makrolidnimi antibiotiki se priporoča začasna prekinitev uporabe zdravila Pitipix.

Gemfibrozil in drugi fibrati: Uporabo fibratov v monoterapiji občasno povezujejo z miopatijo. Sočasno jemanje fibratov in statinov je bilo povezano s povečanim pojavom miopatije in rabdomiolize. Zdravilo Pitipix je treba dajati previdno pri sočasni uporabi s fibrati (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetičnih študijah je sočasna uporaba pitavastatina in gemfibrozila povzročila 1,4-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina in 1,2-kratno povečanje vrednosti AUC fenofibrata.

Niacin: Študije medsebojnega delovanja pitavastatina in niacina niso bile izvedene. Uporaba niacina v monoterapiji je bila povezana z miopatijo in rabdomiolizo, zato je treba zdravilo Pitipix pri sočasni uporabi z niacinom predpisovati previdno.

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (bodisi farmakodinamičnega, bodisi farmakokinetičnega ali obeh) še ni znan. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejemali to kombinacijo. Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje z zdravilom Pitipix v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin: Sočasno jemanje s pitavastatinom je povzročilo 1,3-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina zaradi zmanjšane jetrne privzema.

Zaviralci proteaz in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: Pri sočasnem jemanju lopinavirja/ritonavirja, darunavirja/ritonavirja, atazanavirja ali efavirenza in zdravila Pitipix lahko pride do manjših sprememb vrednosti AUC pitavastatina.

Ezetimib in njegov glukuronidni presnovek zavirata absorpcijo holesterola iz prehrane in žolča. Sočasna uporaba pitavastatina ni vplivala na plazemske koncentracije ezetimiba ali glukuronidnega presnovka, ezetimib pa ni vplival na plazemske koncentracije pitavastatina.

Zaviralci CYP3A4: Študije medsebojnega delovanja z itrakonazolom in grenivkinim sokom, znanima zaviralcema CYP3A4, niso imele klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije pitavastatina.

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Digoksin, ki je znan substrat P-gp, ni reagiral s pitavastatinom. Med sočasnim jemanjem se koncentracije pitavastatina ali digoksina niso bistveno spremenile.

Varfarin: Sočasna uporaba pitavastatina v odmerku 4 mg na dan ni vplivala na farmakokinetiko in farmakodinamiko (INR (mednarodno umerjeno razmerje) in protrombinski čas) varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, pa je treba tako kot pri drugih statinih spremljati protrombinski čas ali INR, kadar se zdravljenju doda zdravilo Pitipix.

Glekaprevir in pibrentasvir: Sočasno jemanje zaviralcev reduktaze HMG-COA in glekaprevirja/pibrentasvirja lahko poveča plazemske koncentracije zaviralca reduktaze HMG-COA. Pitavastatina niso preučevali, vendar je verjetno, da bo prišlo do enakega medsebojnega delovanja. Na začetku zdravljenja z glekaprevirjem/pibrentasvirjem se priporoča najmanjši odmerek zdravila Pitipix, pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, pa je priporočljivo klinično spremljanje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so bile opravljene samo pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Pitipix je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pitavastatinom poskrbeti za ustrezno kontracepcijsko zaščito. Ker so holesterol in drugi produkti biosinteze holesterola bistveni za razvoj ploda, je morebitno tveganje za zaviranje reduktaze HMG-CoA večje od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Študije na živalih kažejo na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, ne pa tudi na teratogeni potencial (glejte poglavje 5.3). Če bolnica načrtuje nosečnost, je treba zdravljenje prekiniti vsaj en mesec pred zanositvijo. Če bolnica zanosi med uporabo pitavastatina, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Dojenje

Zdravilo Pitipix je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3). Pitavastatin se izloča v mleko pri podganah. Ni podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah.

Plodnost

Ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni vzorca neželenih učinkov, ki bi kazal na to, da bo pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Pitipix, zmanjšana sposobnost vožnje in upravljanja nevarnih strojev, vendar je treba upoštevati, da so med zdravljenjem z zdravilom Pitipix poročali o omotici in zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je pri priporočenih odmerkih zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov, ki so jemali pitavastatin. Najpogostejše poročani neželeni učinek, povezan s pitavastatinom, v nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila mialgija.

Povzetek neželenih učinkov

Neželeni učinki in pogostnosti, opaženi v svetovno nadzorovanih kliničnih preskušanjih in razširjenih študijah pri priporočenih odmerkih, so navedeni spodaj po organskih sistemih. Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija.

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: anoreksija.

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol,

Občasni: omotica, disgevizija, zaspanost,

Neznana pogostnost: miastenija gravis.

Očesne bolezni

Redki: zmanjšana ostrina vida.

Neznana pogostnost: okularna miastenija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: tinitus.

Bolezni prebavil

Pogosti: zaprtje, driska, dispepsija, navzea,

Občasni: bolečine v trebuhu, suha usta, bruhanje,

Redki: glosodinija, akutni pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane transaminaze (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza),

Redki: holestatska zlatenica.

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, izpuščaj,

Redki: urtikarija, eritem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija,

Občasni: mišični krči,

Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4).

Bolezni sečil

Občasni: polakisurija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: astenija, slabo počutje, utrujenost, periferni edemi.

Zvišanje ravni kreatin kinaze nad 3-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) se je pojavilo pri 49 od 2800 (1,8 %) bolnikov, ki so prejeli pitavastatin v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Raven, ki je višja ali enaka 10-kratni ZMN, s sočasnimi mišičnimi simptomi je bila redka in so jo opazili le pri enem od 2406 bolnikov, ki so jih v programu kliničnih preskušanj zdravili s 4 mg pitavastatina (0,04 %).

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila vključuje podatke o varnosti 142 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli pitavastatin, med katerimi je bilo 87 bolnikov v starostnem obdobju od 6 do 11 let in 55 bolnikov v starostnem obdobju od 12 do 17 let. Skupaj je 91 bolnikov prejelo pitavastatin eno leto, 12 bolnikov 2,5 let in 2 bolnika 3 leta. Zaradi neželenih učinkov je pitavastatin prenehalo jemati manj kot 3 % bolnikov. Najpogostejše poročani neželeni učinki, povezani s pitavastatinom, v kliničnem programu so bili glavobol (4,9 %), mialgija (2,1 %) in bolečine v trebuhu (4,9 %). Na podlagi razpoložljivih podatkov se pričakuje, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih.

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Na Japonskem je bila izvedena dveletna prospektivna študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet pri skoraj 20 000 bolnikih. Velika večina od 20 000 bolnikov v študiji je bila zdravljena z 1 mg ali 2 mg pitavastatina in ne s 4 mg. 10,4 % bolnikov je poročalo o neželenih učinkih, pri katerih ni bilo mogoče izključiti vzročne povezave s pitavastatinom, 7,4 % bolnikov pa je zaradi neželenih učinkov prekinilo zdravljenje. Stopnja mialgije je bila 1,08 %. Večina neželenih učinkov je bila blagih. Pogostnost neželenih dogodkov je bila v dveh letih višja pri bolnikih z alergijo na zdravila v anamnezi (20,4 %) ali jetrno ali ledvično boleznijo (13,5 %).

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki in pogostnosti, opaženi pri priporočenih odmerkih v prospektivni študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet, ne pa tudi v svetovno nadzorovanih kliničnih preskušanjih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redko: nenormalno jetrno delovanje, jetrna motnja.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redko: miopatija, rabdomioliza.

V študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet sta bili dve poročili o rabdomiolizi, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija (0,01 % bolnikov).

Poleg tega obstajajo tudi nenaročena poročila po pridobitvi dovoljenja za promet o učinkih na skeletne mišice, vključno z mialgijo in miopatijo, pri bolnikih, zdravljenih s pitavastatinom pri vseh priporočenih odmerkih. Prejeta so bila tudi poročila o rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, vključno z rabdomiolizo s smrtnim izidom. Prejeta so bila tudi nenaročena poročila o naslednjih dogodkih (pogostnost temelji na pogostnosti, opaženi v študijah po pridobitvi dovoljenja za promet):

Bolezni živčevja

Občasni: hipestezija.

Bolezni prebavil

Redki: neprijeten občutek v trebuhu.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: angioedem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: lupusu podoben sindrom.

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: ginekomastija.

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Učinki razreda statinov

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- izguba spomina,
- spolna disfunkcija,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in raven CK. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C10AA08

Mehanizem delovanja

Pitavastatin je kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki omejuje hitrost biosinteze holesterola, in zavira sintezo holesterola v jetrih. Posledično se poveča število jetrnih receptorjev za LDL, kar spodbudi privzem LDL iz krvi in zmanjša koncentracijo skupnega holesterola in raven holesterola LDL v krvi. Trajno zaviranje jetrne sinteze holesterola zmanjšuje izločanje VLDL v kri in znižuje raven trigliceridov v plazmi.

Farmakodinamični učinki

Pitavastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Zniža tudi raven Apo-B in različno močno zviša raven Apo-A-I (glejte preglednico 1). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: ne-HDL holesterol in zvišan skupni

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

holesterol/holesterol HDL ter Apo-B/Apo-A-I.

Preglednica 1. Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost v 12 tednih)

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol*	holesterol HDL	trigliceridi	Apo-B	Apo-A-I
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

*neprilagojen

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 1687 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo, od tega 1239 bolnikov, zdravljenih s terapevtskimi odmerki (povprečni izhodiščni holesterol LDL približno 4,8 mmol/l), je pitavastatin dosledno zmanjšal koncentracije holesterola LDL, skupnega holesterola, ne-HDL holesterola, trigliceridov in Apo-B ter povečal koncentracije holesterola HDL in Apo-A-I. Razmerja skupni holesterol/holesterol HDL in Apo-B/Apo-A-I so se zmanjšala. Holesterol LDL se je pri pitavastatinu 2 mg zmanjšal za 38 do 39 %, pri pitavastatinu 4 mg pa za 44 do 45 %. Večina bolnikov, ki so jemali 2 mg, je dosegla ciljno vrednost za zdravljenje holesterola LDL (<3 mmol/l), ki jo določa Evropsko združenje za aterosklerozo (EAS).

V nadzorovanem kliničnem preskušanju pri 942 bolnikih, starih 65 let ali več (434 zdravljenih s pitavastatinom 1 mg, 2 mg ali 4 mg) s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 4,2 mmol/l), so se vrednosti holesterola LDL zmanjšale za 31 %, 39,0 % oziroma 44,3 %, cilj zdravljenja EAS pa je doseglo približno 90 % bolnikov. Več kot 80 % bolnikov je sočasno jemalo druga zdravila, vendar je bila pojavnost neželenih učinkov v vseh skupinah zdravljenja podobna in manj kot 5 % bolnikov je zaradi neželenih učinkov odstopilo od študije. Ugotovitve glede varnosti in učinkovitosti so bile podobne pri bolnikih v različnih starostnih podskupinah (65–69, 70–74 in ≥75 let).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katera je bilo vključenih 761 bolnikov (507 jih je prejelo pitavastatin 4 mg) s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo z dvema ali več dejavniki tveganja za nastanek bolezni srca in ožilja (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 4,1 mmol/l) ali mešano dislipidemijo s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 3,6 mmol/l), jih je približno 80 % doseglo ustrezen cilj EAS (3 ali 2,5 mmol/l, odvisno od tveganja). Holesterol LDL se je v skupinah bolnikov zmanjšal za 44 % oziroma 41 %.

V dolgoročnih študijah, ki so trajale do 60 tednov pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji, se je doseganje ciljnih vrednosti EAS ohranjalo z vztrajnim in stabilnim zmanjšanjem holesterola LDL, koncentracije holesterola HDL pa so se še naprej povečevale. V študiji pri 1346 bolnikih, ki so končali 12 tednov zdravljenja s statini (zmanjšanje holesterola LDL 42,3 %, doseganje cilja EAS 69 %, zvišanje holesterola HDL 5,6 %), so bile vrednosti po nadaljnjih 52 tednih zdravljenja s pitavastatinom 4 mg zmanjšanje holesterola LDL 42,9 %, doseganje cilja EAS 74 %, zvišanje holesterola HDL 14,3 %.

V razširitvi dvoletne študije o varnosti zdravila, izvedene na Japonskem (LIVES-01, glejte poglavje 4.8), je 6582 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se dve leti zdravili s pitavastatinom 1, 2 ali 4 mg, nadaljevalo zdravljenje še tri leta (skupno 5 let zdravljenja). V tej 5-letni študiji se je

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmanjšanje holesterola LDL (-30,5 %) od 3 mesecev dalje ohranilo ves čas trajanja študije, vrednosti holesterola HDL so se povečale za 1,7 % po 3 mesecih do 5,7 % po 5 letih, pri čemer so večje povečanje holesterola HDL opazili pri bolnikih z nižjimi izhodiščnimi vrednostmi holesterola HDL (< 40 mg/dl), npr. serumske vrednosti so se povečale za 11,9 % po 3 mesecih do 28,9 % po 5 letih.

Ateroskleroza

Študija JAPAN-ACS je primerjala učinke 8- do 12-mesečnega zdravljenja s pitavastatinom 4 mg ali atorvastatinom 20 mg na obseg koronarnih oblog pri 251 bolnikih, pri katerih so zaradi akutnega koronarnega sindroma opravili perkutano koronarno intervencijo, vodeno z intravaskularnim ultrazvokom. Ta študija je pokazala približno 17-odstotno zmanjšanje obsega oblog pri obeh načinih zdravljenja (-16,9 ± 13,9 % pri pitavastatinu in -18,1 ± 14,2 % pri atorvastatinu). Dokazano je bilo, da je pitavastatin enakovreden atorvastatinu in obratno. V obeh primerih je bila regresija oblog povezana z negativno remodelacijo žil (113,0 do 105,4 mm³). V tej študiji ni bilo pomembne povezave med zmanjšanjem holesterola LDL in regresijo oblog, kar je v nasprotju z ugotovitvami iz študij, nadzorovanih s placebom.

Ugodni vplivi na umrljivost in obolevnost še niso bili ocenjeni.

Sladkorna bolezen

V odprti prospektivni kontrolirani študiji pri 1269 japonskih bolnikih z moteno toleranco za glukozo, ki so bili naključno izbrani za spremembo življenjskega sloga s pitavastatinom v odmerku 1 mg ali 2 mg na dan ali brez njega, je v obdobju 2,8 leta 45,7 % bolnikov v kontrolni skupini razvilo sladkorno bolezen v primerjavi z 39,9 % bolnikov v skupini s pitavastatinom (razmerje ogroženosti 0,82 [95 % IZ 0,68–0,99]).

Metaanaliza 4815 bolnikov brez sladkorne bolezni, vključenih v randomizirane, kontrolirane, dvojno slepe študije, ki so trajale vsaj 12 tednov (ponderirano povprečje spremljanja 17,3 tedna [SD 17,7 tedna]), je pokazala nevtralen učinek pitavastatina na tveganje za novonastalo sladkorno bolezen (0,98 % kontrolnih bolnikov in 0,50 % bolnikov s pitavastatinom je razvilo sladkorno bolezen, relativno tveganje 0,70 [95 % IZ 0,30–1,61]), medtem ko je bilo 6,5 % (103/1579) kontrolnih bolnikov zdravljenih s placebom; ostali so bili zdravljeni s statini, vključno z atorvastatinom, pravastatinom in simvastatinom.

Pediatrična populacija

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji NK-104-4.01EU (n = 106; 48 moških in 58 žensk) so otroci in mladostniki (≥ 6 let in < 17 let) z visokim tveganjem za hiperlipidemijo (plazemske vrednosti holesterola LDL na tešče ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ali holesterola LDL ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) z dodatnimi dejavniki tveganja) 12 tednov prejeli pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg ali placebo enkrat dnevno. Ob vstopu v študijo je bila pri večini bolnikov diagnosticirana heterozigotna družinska hiperholesterolemija, približno 41 % bolnikov je bilo starih od 6 do < 10 let, približno 20 %, 9 %, 12 % oz. 9 % bolnikov pa je imelo stopnjo II, III, IV oz. V po Tannerju. Povprečni holesterol LDL se je s pitavastatinom 1, 2 in 4 mg zmanjšal za 23,5 %, 30,1 % oziroma 39,3 % v primerjavi z 1,0 % pri placebu.

V 52-tedenski odprti razširitveni in varnostni študiji NK-104-4.02EU (n = 113, vključno s 87 bolniki iz 12-tedenske s placebom nadzorovane študije; 55 moških in 58 žensk) so otroci in mladostniki (stari ≥ 6 let in < 17 let) z visokim tveganjem za hiperlipidemijo 52 tednov prejeli pitavastatin. Vsi bolniki so začeli zdravljenje s pitavastatinom 1 mg na dan, odmere pitavastatina pa se je lahko povečal na 2 mg in 4 mg, da bi dosegli optimalni cilj zdravljenja raven holesterola LDL < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na podlagi vrednosti holesterola LDL v 4. in 8. tednu. Ob vstopu v študijo je bilo približno 37 % bolnikov starih od 6 do < 10 let, približno 22 %, 11 %, 12 % oz. 13 % bolnikov pa je imelo stopnjo II, III, IV oz. V po Tannerju. Večini bolnikov (n = 103) so odmere zvišali na 4 mg

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pitavastatina na dan. V 52. tednu se je povprečna vrednost holesterola LDL zmanjšala za 37,8 %. Skupno je 47 bolnikov (42,0 %) v 52. tednu doseglo minimalno ciljno vrednost holesterola LDL po AHA < 130 mg/dl in 23 bolnikov (20,5 %) idealno ciljno vrednost holesterola LDL po AHA < 110 mg/dl. Zmanjšanje povprečnega holesterola LDL v 52. tednu je bilo 40,2 % pri bolnikih, starih od ≥ 6 do < 10 let (n = 42), 36,7 % pri bolnikih, starih od ≥ 10 do < 16 let (n = 61), in 34,5 % pri bolnikih, starih od ≥ 16 do < 17 let (n = 9). Spol bolnika ni vplival na odziv. Poleg tega se je povprečna vrednost skupnega holesterola zmanjšala za 29,5 %, povprečna vrednost trigliceridov pa za 7,6 % v 52. tednu.

Odbor za pediatrijo Evropske agencije za zdravila je odstopil od zahteve za predložitev rezultatov študij pri otrocih, mlajših od 6 let, in pri zdravljenju otrok vseh starosti s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Populacija s HIV

Učinkovitost pitavastatina in drugih statinov na holesterol LDL je pri bolnikih s hiperholesterolemijo, ki je povezana z okužbo s HIV ali njenim zdravljenjem, manjša v primerjavi z bolniki s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo brez HIV.

V preskušanju INTREPID je 252 bolnikov, okuženih s HIV, z dislipidemijo (n = 126 v vsaki skupini) prešlo na 4-tedensko obdobje izpiranja/dietetičnega uvajanja, nato pa so bili 52 tednov randomizirani na enkrat dnevni odmerek pitavastatina 4 mg ali pravastatina 40 mg. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil ocenjen v 12. tednu.

Serumski holesterol LDL na tešče se je v 12 oz. 52 tednih zmanjšal za 31 % oz. 30 % v skupini, ki je prejela pitavastatin, ter za 21 % oz. 20 % v skupini, ki je prejela pravastatin (povprečna razlika zdravljenja (po metodi najmanjših kvadratov) -9,8 %, p < 0,0001 v 12. tednu in -8,4 %, p = 0,0007 v 52. tednu). Pri sekundarnih opazovanih dogodkih učinkovitosti skupnega holesterola, ne-HDL holesterola in Apo-B je obstajala statistično pomembna razlika med zdravljenjem v povprečni odstotni spremembi od izhodiščne vrednosti do 12. in 52. tedna, pri čemer se je v skupini, ki je prejela pitavastatin, vsak parameter zmanjšal bolj kot v skupini, ki je prejela pravastatin. Pri pitavastatinu 4 mg niso opazili novih varnostnih signalov ali neželenih izkušenj. V 52. tednu so o virološki odpovedi (opredeljeni kot vrednost virusne obremenitve HIV-1 RNA > 200 kopij/ml in > 0,3-log povečanje glede na izhodiščno vrednost) poročali pri 4 bolnikih (3,2 %) v skupini s pitavastatinom in 6 bolnikih (4,8 %) v skupini s pravastatinom, pri čemer med zdravljenji ni bilo statistično pomembnih razlik.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pitavastatin se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavil, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže v eni uri po peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo. Nespremenjeno zdravilo prehaja v enterohepatični obtok in se dobro absorbira iz jejunuma in ileuma. Absolutna biološka uporabnost pitavastatina je 51 %.

Porazdelitev

Pitavastatin se v človeški plazmi v več kot 99 % veže na beljakovine, predvsem na albumin in alfa-1 kisli glikoprotein, povprečni volumen porazdelitve pa je približno 133 litrov. Pitavastatin se aktivno prenaša v hepatocite, mesto delovanja in presnove, z več jetrnimi prenašalci, vključno z OATP1B1 in OATP1B3. Plazemska AUC je spremenljiva s približno 4-kratnim razponom med najvišjo in najnižjo vrednostjo. Študije s SLCO1B1 (genom, ki kodira OATP1B1) kažejo, da bi lahko polimorfizem tega gena pojasnil večino variabilnosti AUC. Pitavastatin ni substrat za p-glikoprotein.

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Biotransformacija

Nespremenjeni pitavastatin je prevladujoči del zdravila v plazmi. Glavni presnovek je neaktivni lakton, ki nastane s konjugatom pitavastatina in glukuronida estrskega tipa, ki ga tvori UDP glukuronoziltransferaza (UGT1A3 in 2B7). Študije *in vitro* z uporabo 13 izoform človeškega citokroma P450 (CYP) kažejo, da je presnova pitavastatina s CYP minimalna; CYP2C9 (in v manjši meri CYP2C8) je odgovoren za presnovo pitavastatina v manj pomembne presnovke.

Izločanje

Nespremenjeni pitavastatin se iz jeter hitro izloči z žolčem, vendar je podvržen enterohepatični recirkulaciji, kar prispeva k trajanju njegovega delovanja. Manj kot 5 % pitavastatina se izloči z urinom. Razpolovni čas izločanja iz plazme je od 5,7 ure (enkratni odmerki) do 8,9 ure (stanje dinamičnega ravnovesja), navidezna geometrijska sredina peroralnega očistka pa je 43,4 l/h po enkratnem odmerku.

Vpliv hrane

Največja plazemska koncentracija pitavastatina se je zmanjšala za 43 %, če je bil pitavastatin zaužit ob obroku z visoko vsebnostjo maščob, vendar se vrednost AUC ni spremenila.

Posebne populacije

Starejši: V farmakokinetični študiji, v kateri so primerjali zdrave mlade in starejše (≥ 65 let) prostovoljce, je bila vrednost AUC pitavastatina pri starejših osebah 1,3-krat višja. To ne vpliva na varnost ali učinkovitost pitavastatina pri starejših bolnikih v kliničnih preskušanjih.

Spol: V farmakokinetični študiji, v kateri so primerjali zdrave moške in ženske prostovoljce, je bila vrednost AUC pitavastatina pri ženskah 1,6-krat večja. To ne vpliva na varnost ali učinkovitost pitavastatina pri ženskah v kliničnih preskušanjih.

Rasa: Med japonskimi in kavkazijskimi zdravimi prostovoljci ni bilo razlik v farmakokinetičnem profilu pitavastatina, če se je upoštevalo starost in telesno težo.

Pediatrična populacija: Farmakokinetični podatki pri otrocih in mladostnikih so omejeni. V študiji NK-104-4.01EU (glejte poglavje 5.1) je razpršeno vzorčenje pokazalo od odmerka odvisen učinek na plazemske koncentracije pitavastatina 1 uro po odmerku. Pokazalo se je tudi, da je koncentracija 1 uro po odmerku (obratno) povezana s telesno maso in je lahko višja pri otrocih kot pri odraslih.

Zmanjšano delovanje ledvic: Pri bolnikih z zmerno ledvično boleznijo oz. bolnikih na hemodializi so se vrednosti AUC povečale za 1,8- oziroma 1,7-krat (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje jeter: Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) je bila vrednost AUC 1,6-krat večja kot pri zdravih osebah, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) pa je bila vrednost AUC 3,9-krat večja. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter je priporočljivo omejiti odmerek (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Pitipix je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri opicah so opazili znake ledvične toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila večja od izpostavljenosti, dosežene pri odraslih ljudeh, ki so prejeli največji dnevni odmerek 4 mg, izločanje z urinom pa je pri opicah veliko bolj pomembno kot pri drugih živalskih vrstah. Študije *in vitro* z jetrnimi mikrosomi kažejo, da je morda prisoten presnovek, specifičen za opice. Učinki na ledvice, opaženi pri opicah, verjetno niso klinično pomembni za ljudi, vendar možnosti neželenih učinkov na ledvice ni mogoče

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

popolnoma izključiti.

Pitavastatin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja in ni bilo dokazov o teratogenosti. So pa pri velikih odmerkih opazili toksičnost za samice matere. Študija na podganah je pokazala smrtnost samic mater ob kotitvi ali blizu kotitve, ki jo je spremljala smrt ploda in novoskotenih mladičev pri odmerkih 1 mg/kg/dan (približno 4-krat večji od najvišjega odmerka pri ljudeh na podlagi AUC). Študije na mladih živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

hipromeloza 5 cP

malo substituirana hidroksipropilceluloza

magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza 6 cP

titanov dioksid (E171)

smukec

propilenglikol (E1520)

rumeni železov oksid (E172) – samo v 1 mg in 2 mg tabletah

rdeči železov oksid (E172) – samo v 2 mg in 4 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al), koledarsko pakiranje: 7, 28, 56 ali 84 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Pretisni omot (perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki, PVC/PVDC//Al): 7 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1 ali 100 × 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Pretisni omot (perforiran deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki, PVC/PVDC//Al), koledarsko pakiranje: 7 × 1, 28 × 1, 56 × 1 ali 84 × 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

PI_Text089171_1	- Updated:	Page 15 of 16
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Pitavastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03182/001-072

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 3. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 6. 2024