

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRATİN 4 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pitavastatin kalsiyum*.....4,180 mg

*4 mg pitavastatine eşdeğer

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat.....242,320 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Beyaz, yuvarlak, bombeli, iki tarafı çentikli film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PRATİN, primer hiperkolesterolemisi (heterozigot ailesel hiperkolesterolemi dahil) ve kombine (karışık) dislipidemisi olan yetişkin hastalarda, diyet ve farmakolojik olmayan diğer tedbirlerle yetersiz yanıt alındığında, yükselmiş total kolesterol (TC), LDL-C, non-HDL-C, TC/HDL-C oranı, trigliseridler, apolipoprotein (Apo) B ve Apo-B/Apo-A1 oranlarını düşürmek için endikedir. PRATİN, ayrıca HDL-C ve Apo-A1 konsantrasyonlarını arttırmaktadır.

Kardiyovasküler olaylardan koruma

Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, kardiyovasküler olay riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda majör kardiyovasküler olaylardan korunmada endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Sadece oral kullanım içindir ve bir bütün olarak yutulmalıdır. PRATİN tabletleri günün herhangi bir saatinde aç veya tok karnına alınabilir. Tabletler tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Statin tedavisi geceleri uygulandığında lipid metabolizmasının sirkadien ritmi sebebiyle daha etkilidir. Tedaviden önce hastalar kolesterol düşürücü bir diyetle başlamalıdır. Tedavi süresince diyet kontrolünün sürdürülmesi önemlidir.

Yetişkinlerde başlangıç dozu günde 1 mg'dır. Doz ayarlaması, 4 haftalık veya daha uzun intervaller şeklinde gerçekleştirilmelidir. Hastaya verilen doz, LDL-C düzeyleri, tedavi amacı ve hastanın tedaviye verdiği yanıt doğrultusunda kişiselleştirilmelidir. Hastaların çoğuna 2 mg doz uygulanır (Bölüm 5.1'e bakınız). Maksimum günlük doz ise 4 mg'dır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif dereceli böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez fakat pitavastatin dikkatle kullanılmalıdır. Derecesi ne olursa olsun, 4 mg dozun böbrek yetmezliğinde kullanımı konusunda veri sınırlıdır. Bu sebeple 4 mg doz YALNIZCA dereceli doz titrasyonunu takiben hasta yakın takip altında ise kullanılabilir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda 4 mg doz tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer fonksiyon yetmezliği olan hastalarda 4 mg doz önerilmez. Hasta yakın takibe alınarak günde maksimum 2 mg doz uygulanabilir (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız)

Pediyatrik popülasyon:

Güvenlilik ve etkinliği saptanmadığından 18 yaşının altındakilerde kullanılmamalıdır. Henüz herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Dozaj ayarlaması gerekmemektedir (bölüm 5.1 ve 5.2'ye bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

PRATİN,

- Pitavastatine veya yardımcı maddelerden herhangi birine ya da diğer statinlere hipersensitivitesi olduğu bilinen hastalarda;
- Aktif karaciğer hastalığı olanlarda veya serum transaminazlarında açıklanamayan sürekli yükselme olan (normal [ULN] üst limitinin 3 mislini aşan seviyeler) hastalarda;
- Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda
- Miyopati hastalarda;
- Eşzamanlı siklosporin kullanımında
- Gebelik sırasında, emzirirken ve çocuk doğurma ihtimali olan ve uygun korunma yöntemlerini kullanmayan kadınlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kas Etkileri

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde (statinler) olduğu gibi miyalji, miyopati ve nadiren rabdomyoliz gelişme ihtimali vardır. Hastalardan, herhangi bir kas belirtisini bildirmeleri istenmelidir. Kreatin kinaz (CK) seviyeleri kas ağrısı, kas hassasiyeti veya güçsüzlüğü bildiren her hastada, bilhassa da ateş ve kırgınlıkla beraberse, ölçülmelidir.

Kreatin kinaz, zorlu egzersiz sonrasında veya CK artışı yaratabilen herhangi bir neden varlığında ölçülmemelidir. Çünkü bu tür durumlar bulgunun yorumlanması açısından karışıklık yaratır. CK konsantrasyonları yüksekse (>5x ULN), 5 ila 7 gün içinde doğrulamak için bir test daha yapılmalıdır.

Tedaviden Önce

Diğer statinlerde olduğu gibi PRATİN, miyopati veya rabdomyoliz açısından predispozan faktörlere sahip hastalarda dikkatli bir biçimde reçete edilmelidir. Aşağıdaki durumlarda referans değeri belirlemek amacıyla CK seviyesi ölçülmelidir:

- Renal bozukluk,
- Hipotiroidizm,

- Kişisel veya ailesel herediter kas hastalıkları,
- Bir fibrat veya başka bir statin ile kas toksisitesi hikâyesine sahip olmak,
- Karaciğer hastalığı veya alkol suistimali hikayesine sahip olmak,
- 70 yaş üzerinde olan hastalar.

Bu tür durumlarda klinik takip önerilmektedir ve tedavinin riski, olası fayda açısından ele alınmalıdır. PRATİN ile tedavi CK değerleri $>5x$ ULN ise başlanmamalıdır.

Tedavi Sırasında

Hastalar açıklanamayan kas ağrılarını, kas güçsüzlüklerini veya krampları bir an önce bildirmeleri yönünde teşvik edilmelidir. CK seviyeleri ölçülmeli ve yükseldiği an ($>5x$ ULN) tedavi kesilmelidir. CK seviyeleri $\leq 5x$ ULN iken dahi kas belirtileri şiddetli ise tedavi kesilmelidir. Belirtiler düzelirse ve CK normale dönerse PRATİN tedavisine 1 mg dozla ve yakın takip ile yeniden başlanabilir.

Karaciğer Etkileri

Diğer statinlerde olduğu gibi PRATİN, karaciğer hastalığı hikayesi olanlarda veya düzenli olarak aşırı miktarda alkol tüketenlerde dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. PRATİN ile tedavi başlamadan evvel ve tedavi sırasında periyodik olarak, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminazları (ALT ve AST) sürekli $3x$ ULN'ü aşan hastalarda PRATİN tedavisi kesilmelidir.

Renal etkiler

PRATİN, orta ve ciddi dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Doz artışı yalnızca hasta bir enstitüde yakın gözlem altındayken gerçekleştirilmelidir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda 4 mg doz önerilmez. (bölüm 4.2'ye bakınız)

Diabetes Mellitus

Statin sınıfı ilaçların kan şekeri düzeyini arttırdığı ve gelecekte diabet riski taşıyan bazı hastalarda geleneksel diabet tedavisinin uygun olduğu hiperglisemi düzeyine yol açtığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Statinlerin vasküler riskleri azaltması, söz konusu riskten daha önemli olduğundan bu durum statin tedavisini kesmek için bir sebep teşkil etmemektedir. Hiperglisemi riski taşıyan hastalar (açlık kan şekeri 5,6 - 6,9 mmol/L arasında, Beden Kitle Endeksi > 30 kg/m², yüksek trigliserid değerleri, hipertansiyon) klinik ve biyokimyasal açıdan gözlem altında tutulmalıdır.

İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Bazı statinlerin kullanımı sonucu özellikle uzun süreli tedavi ile görülen, ender interstisyel akciğer hastalığı bildirilmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Belirtileri arasında dispne, kuru öksürük ve genel sağlık durumunun kötüleşmesi (yorgunluk, kilo kaybı ve ateş). Bir hastanın interstisyel akciğer hastalığı geliştirdiğinden şüphe edildiği takdirde, statin tedavisi kesilmelidir.

Diğer etkiler

Eritromisin, diğer makrolid grubu antibiyotikler veya fusidik asit kullanımı süresince, PRATİN kullanımına ara verilmesi önerilir. PRATİN, miyopati yaptığı bilinen ilaçları alan kişilerde dikkatli bir biçimde kullanılmalıdır (bölüm 4.5'e bakınız).

PRATİN, laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Pitavastatin, organik anyon transport polipeptit (OATP) ile insan hepatositleri içine aktif olarak taşınır. Bu durum şu etkileşimlere sebep olabilir:

Siklosporin CYP3A4, OATP1B1 ve P-glikoprotein (P-gp) inhibitörüdür. PRATİN ile birlikte uygulanması pitavastatin EAA'da 4,6 misli artışla sonuçlanır. Siklosporin tedavisi gören hastalarda PRATİN dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Eritromisin CYP3A4, OATP1B1 ve P-gp inhibitörüdür. PRATİN ile birlikte uygulanması pitavastatin EAA'da 2,8 misli artışla sonuçlanır. Eritromisin veya diğer makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımı süresince, PRATİN kullanımına ara verilmesi önerilir.

Gemfibrozil ve diğer fibratlar: Fibratların tek başına kullanılması miyopati ile alakalıdır. Fibratlar ve statinlerin eşzamanlı kullanımı miyopati ve rabdomiyolizdeki artış ile ilişkilendirilmektedir. PRATİN, fibratlarla birlikte dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Pitavastatinin gemfibrozil ile eşzamanlı uygulandığı farmakokinetik çalışmalarında pitavastatinin EAA değerlerinde 1.4 kat; fenofibrat ile eşzamanlı uygulandığı çalışmalarda ise pitavastatinin EAA değerlerinde 1.2 kat artış gözlenmiştir.

Niasin: Pitavastatin ve niasin etkileşimine dair çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Niasinin monoterapi olarak kullanımı miyopati ve rabdomiyoliz ile ilişkilendirilmektedir. Bu sebeple PRATİN, niasin ile birlikte dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Fusidik asit: Fusidik asit ve statinlerin eşzamanlı kullanımı ile ilişkilendirilen ciddi kas rahatsızlıkları (rabdomiyoliz gibi) bildirilmiştir. Fusidik asit terapisi esnasında, PRATİN kullanımına geçici olarak ara verilmesi önerilmektedir.

Rifampisin: Rifampisinin PRATİN ile birlikte uygulanması hepatic uptake'teki düşüğe bağlı olarak pitavastatin EAA'da 1,3 misli artışla sonuçlanır.

Proteaz inhibitörleri: PRATİN ile eşzamanlı kullanım, pitavastatinin EAA değerlerinde minör değişikliklere sebep olabilir.

Ezetimib ve glukuronid metaboliti, diyetel ve biliyer kolesterol emilimini inhibe eder. PRATİN ile birlikte uygulanması plazma ezetimib veya glukuronid metaboliti konsantrasyonları üzerine etkili değildir. Ezetimib, pitavastatin plazma konsantrasyonları üzerine herhangi bir etkiye sahip değildir.

CYP3A4 inhibitörleri: CYP3A4'nün bilinen inhibitörleri olan itrakonazol ve greyfurt suyu ile yapılan etkileşim çalışmaları PRATİN ile birlikte uygulandığında pitavastatinin plazma konsantrasyonları üzerine klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir.

Bilinen bir P-gp substratı olan digoksin PRATİN ile etkileşime girmez. Birlikte uygulandıklarında ne pitavastatin ne de digoksin konsantrasyonlarında anlamlı değişiklik olmaz.

Varfarin: Varfarinin sağlıklı gönüllülerdeki kararlı hal farmakokinetik ve farmakodinamiği (INR ve PT) günde 4 mg pitavastatin ile birlikte uygulanmasından etkilenmez. Ancak varfarin

alan hastalar, tedavilerine pitavastatin eklendiğinde, diğer statin grubu ilaçlarda olduğu gibi, protrombin zamanı veya INR takibi yaptırmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar PRATİN tedavisi sırasında uygun korunma yöntemleri kullanmalıdır. Kolesterol ve diğer kolesterol biyosentez ürünleri fetus gelişimi için esansiyeldir. Bu durumda HMG-CoA redüktaz inhibisyonunun fetus üzerindeki potansiyel olumsuz riski, gebelik süresince anneye statin tedavisinin sağlayacağı yararlardan daha fazladır. Hayvan çalışmaları reproduktif toksisite gerçekleştiğine dair kanıt sunmaktadır, ancak teratojenik potansiyel bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Eğer hasta gebe kalmayı planlıyorsa, en az 1 ay önce tedavi kesilmelidir.

Eğer hasta PRATİN kullanımı sırasında gebe kalırsa tedavi hemen kesilmelidir.

Gebelik/Laktasyon dönemi

PRATİN gebelerde ve emzirme döneminde kontrendikedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pitavastatin kullanımının araç ve makine kullanımını etkilediğine dair herhangi bir advers olay paterni bildirilmese de pitavastatin tedavisi sırasında baş dönmesi ve somnolans görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrollü klinik çalışmalarda, önerilen dozlarda, pitavastatin ile tedavi edilen hastaların %4'ten azı advers olaylardan ötürü ilacı bırakmıştır.

Kontrollü klinik deneylerde pitavastatine bağlı advers reaksiyonlardan en sık görüneni miyaljidir.

Advers reaksiyonların özeti

Dünya genelinde, önerilen dozlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar ve sıklıkları, sistem organ sınıfına göre aşağıda sıralanmıştır. Advers etkilerin sıklık gruplandırması şöyledir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, Disguzi, Somnolans

Göz hastalıkları

Seyrek: Görüş keskinliğinin azalması

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık, İshal, Dispepsi, Bulantı

Yaygın olmayan: Abdominal Ağrı, ağız kuruluğu, kusma

Seyrek: Glosodini, akut pankreatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Transaminazlarda (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz) artış

Seyrek: Kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü

Seyrek: Ürtiker, eritem

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, Artralji

Yaygın olmayan: kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Pollaküri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, malez, halsizlik, periferik ödem

Kontrollü klinik deneylerde, pitavastatin kullanan 2800 hastadan 49'unda (% 1.8) yükseldiği kan kreatin kinaz değerlerinin normal üst limitin (ULN) 3 katının üzerine yükseldiği gözlenmiştir. Klinik çalışma programında pitavastatin 4 mg film tablet ile tedavi gören 2406 hastanın yalnızca birinde (% 0.04) ULN değerinin 10 kat ve üzerine çıkmasının eşlik ettiği mevcut kas semptomları gözlenmiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyimler

Japonya'da yaklaşık 20,000 hasta üzerinde pazarlama sonrası prospektif bir gözetim çalışması iki yıl süreyle yürütülmüştür. Çalışmaya katılan 20,000 hastanın büyük çoğunluğu; 4 mg değil, 1 mg veya 2 mg pitavastatin ile tedavi edilmişlerdir. Hastaların %10.4'ü pitavastatin ile ilişkisi göz ardı edilemeyecek advers olaylar bildirmişlerdir ve %7.4'ü advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakmışlardır. Miyalji oranı %1.08'dir. Tespit edilen advers etkilerin çoğu hafif şiddettedir. Advers olay oranları ilaç alerjisi hikayesi bulunan hastalarda (%20.4), hepatik veya renal hastalığı olan hastalarda (%13.5) daha yüksektir.

Önerilen dozlarla kullanımda ortaya çıkan, dünya çapında kontrollü klinik deneylerde tespit edilmeyen fakat pazarlama sonrası gözlem çalışmalarında tespit edilen advers etkiler ve sıklıkları şu şekildedir:

Hepato-biliyer bozukluklar

Seyrek: Hepatik fonksiyon anormallikleri, hepatik bozukluk

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyopati, Rabdomiyoliz

Post-marketing gözlem çalışmalarında, hospitalizasyon gerektiren yalnızca iki rabdomiyaliz vakası rapor edilmiştir (hastaların %0,01'i).

Ayrıca, normal kullanım dozları çerçevesinde, talep edilmeden ulaşılan miyalji ve miyopatiyi de kapsayan kas iskelet bozukluklarına dair raporlar mevcuttur. Akut börek yetmezliğini içeren veya içermeyen, fatal rabdomiyalizi de kapsayan; rabdomiyaliz raporları da ayrıca mevcuttur. Talep edilmeden ulaşılan raporlarda aşağıdaki istenmeyen etkiler de bildirilmiştir (sıklıklar, post-marketing çalışmalarda belirlenmiş olan sıklıklara göre verilmiştir.)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipoestezi

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Abdominal rahatsızlık

Statin grubu etkileri

Aşağıdaki advers olaylar, bazı statinlerin kullanımını sonucu bildirilmiştir:

- Uyku bozuklukları (kabus görme dahil)
- Hafıza kaybı
- Seksüel disfonksiyon
- Depresyon
- Özellikle uzun süreli tedavi ile görülen, ender interstisyel akciğer hastalığı (bölüm 4.4'e bakınız)
- Diabetes Mellitus: Sıklığı risk faktörlerinin (açlık kan şekeri > 5,6 mmol/L, Beden Kitle Endeksi > 30 kg/m², yüksek trigliserid değerleri, hipertansiyon geçmişi) varlığı veya yokluğuna göre değişir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Hasta semptomatik olarak tedavi edilmelidir ve gerektiğinde destekleyici tedbirler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonu ve CK seviyeleri takip edilmelidir. Hemodiyalizin faydalı olma ihtimali olasılık dışıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri

ATC Kodu: C10AA08

Etki mekanizması:

Pitavastatin, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir enzim olan HMG-CoA redüktazı kompetitif olarak inhibe etmektedir ve karaciğerde kolesterol sentezini inhibe etmektedir. Sonuç olarak karaciğerde LDL reseptörlerinin ekspresyonu artar, kandan dolaşımda olan LDL'nin alımı tetiklenir, kandaki total kolesterol (TC) ve LDL-kolesterol (LDL-C) azalır. Hepatik kolesterol sentezinin sürekli inhibisyonu kana VLDL sekresyonunu azaltır ve plazma trigliserit (TG) seviyelerini düşürür.

Farmakodinamik Etkiler

PRATİN yükselmiş LDL-C, total kolesterol ve trigliseritleri düşürür, HDL-kolesterolü (HDL-C) artırır. Apo-B'yi düşürür ve Apo-A1'de çeşitli artışlar yaratır (Tablo 1'e bakınız). Ayrıca non-HDL-C ve yüksek TC/HDL-C, ve Apo-B/Apo-A1 oranlarını düşürür.

Tablo 1: Primer hiperkolesterolemi hastalarında doz yanıtı (12 hafta boyunca çalışma başlangıcından ayarlanmış ortalama değişim yüzdesi)

Doz	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Plasebo	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

*ayarlanmamış

Klinik etkinlik

Primer hiperkolesterolemi ve karışık dislipidemisi olan toplam 1687 hastada yapılan kontrollü klinik çalışmalarda 1239 hasta terapötik dozlarda pitavastatin almıştır (ortalama başlangıç LDL-C yaklaşık 4.8 mmol/L) ve pitavastatin sürekli olarak LDL-C, TC, non-HDL-C, TG ve Apo-B konsantrasyonlarını düşürmüştür ve HDL-C ve Apo-A1 konsantrasyonlarını yükseltmiştir. TC/HDL-C ve Apo-B/Apo-A1 oranları düşmüştür. LDL-C, 2 mg pitavastatin alanlarda %38-39 ve 4 mg pitavastatin alanlarda %44-45 oranında düşmüştür. 2 mg pitavastatin kullanan hastaların çoğu LDL-C (<3 mmol/L) için Avrupa Ateroskleroz Topluluğu (EAS) tedavi hedefine erişmiştir.

Primer hiperkolesterolemi ve karışık dislipidemisi (ortalama başlangıç LDL-C yaklaşık 4.2 mmol/L) olan ileri yaştaki (65 yaş ve üzeri) 942 hastada yapılan kontrollü klinik bir çalışmada 434 hasta 1 mg, 2 mg veya 4 mg pitavastatin almıştır ve LDL-C değerlerini sırasıyla %31, %39.0 ve %44.3 oranında düşürmüştür ve hastaların yaklaşık %90'ı EAS tedavi hedefine ulaşmıştır. Hastaların yüzde seksenden fazlası eşzamanlı ilaç almaktaydı. Ama advers olay insidansı tüm tedavi gruplarında benzerdi ve hastaların %5'ten daha azı advers olaylardan ötürü çalışmayı bırakmıştı. Güvenlilik ve etkinlik bulguları farklı yaş alt-gruplarında (65-69, 70-74 ve 75 yaş üzeri) benzerdi.

2 veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörle primer hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemisi (ortalama başlangıç LDL-C'si 4.1 mmol/L) olan veya tip 2 diyabetli karışık dislipidemisi (ortalama başlangıç LDL-C'si 3.6 mmol/L) olan toplam 761 hastada yapılan (507'si pitavastatin 4 mg ile tedavi edilmiş) kontrollü klinik bir çalışmada yaklaşık olarak hastaların %80'i EAS hedefine erişmiştir (riske bağlı olarak 3 veya 2.5 mmol). LDL-C değerleri, söz konusu hasta gruplarında, sırasıyla %44 ve %41 oranında düşmüştür.

Primer hiperkolesterolemi ve karışık dislipidemide 60 hafta süreli uzun vadeli çalışmalarda, LDL-C’de sürekli ve stabil düşüşlerle ve HDL-C konsantrasyonlarının artmayı sürdürmesi ile EAS hedefine ulaşma devam etmiştir. 12 haftayı tamamlamış 1346 hastanın dahil olduğu bir statin tedavisi çalışmasında (LDL-C’deki düşüş %42.3, EAS hedefine ulaşma%69, HDL-C elevasyonu %5.6), tedaviye 4 mg pitavastatin ile 52 hafta devam edilmesini takiben LDL-C’deki düşüş %42.9, EAS hedefine ulaşma%74 ve HDL-C elevasyonu %14.3’tür.

Pitavastatin’in kardiyovasküler morbidite ve mortalite üzerindeki yararlı etkisi LIVES çalışması ile doğrulanmıştır. Hiperkolesterolemisi olan ve 1 mg, 2 mg ve 4 mg pitavastatin ile tedavi olan 6582 hasta 2 yıl boyunca takip edilmiş, çalışmanın devamına katılmayı kabul eden 6580 hasta ile çalışma 3 yıl daha sürdürülerek 5 yıla tamamlanmıştır. Çalışma sürecince pitavastatin tedavisi gören hastalar; kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler olaylar ve ani ölümler için takip edilmiştir. LDL-C seviyelerinin anlamlı olarak %30.5 düştüğü, HDL-C seviyelerinin anlamlı olarak % 5.7 yükseldiği, özellikle düşük (<40 mg/dL) HDL-C seviyesi olan hastalarda bu seviyelerin %28.9 oranında yükseldiği tespit edilmiştir. LDL-C kontrol hedeflerine ulaşan hasta grubunda total kardiyovasküler olay insidansı anlamlı şekilde hedefe ulaşmayan hasta grubundan düşüktür (risk oranı, 0.43; güven aralığı, 0.32-0.59; p<0.0001). Ayrıca HDL-C kontrol hedefine ulaşan hasta grubunda total olayların kümülatif insidansı anlamlı bir şekilde daha düşüktür (risk oranı, 0.41; güven aralığı, 0.28-0.62; p<0.0001).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Pitavastatin üst gastrointestinal sistemden hızla emilir ve oral uygulama sonrasında 1 saat içinde pik plazma konsantrasyonlarına erişilir. Emilim yiyecekten etkilenmez. Değişmemiş ilaç enterohepatik dolaşıma girer ve jejunum ve ileumdan iyi bir şekilde emilir. Mutlak biyoyararlanımı %51’dir.

Dağılım:

Pitavastatin insan plazmasında %99’dan daha fazla, başlıca albumine ve alfa 1 -asit glikoproteini olmak üzere, proteine bağlanır. Ortalama dağılım hacmi 133 L’dir. Pitavastatin, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi mekanizmalarla etki ve metabolizma bölgesi olan hepatositlere aktif olarak taşınır. Plazma EAA değeri, en düşük ve en yüksek değerler 4 kat fark edebilecek kadar çeşitlilik göstermektedir. SLCO1B1 (OATP1B1’i sentezleyen genler) ile yapılan çalışmalar, bu genin polimorfizminin EAA değerlerinde yüksek çeşitliliğe sebep olabileceğini göstermiştir. Pitavastatin, P-glikoprotein bir substratı değildir.

Metabolizma:

Değişmemiş pitavastatin, plazmadaki baskın ilaç parçasıdır. Ana metabolit inaktif laktondur ve UDP glukuronosiltransferaz (UGT1A3 ve 2B7) tarafından ester tipi pitavastatin glukuronid konjugatı yoluyla oluşur. 13 insan sitokrom P450 (CYP) izoformları kullanılan in vitro çalışmalar CYP ile pitavastatin metabolizmasının minimal olduğunu göstermiştir. CYP2C9 (ve daha az miktarda CYP2C8) pitavastatinin minör metabolitlere metabolize olmasından sorumludur.

Atılım:

Değişmemiş pitavastatin hızla karaciğerden safraya atılır ancak enterohepatik dolaşıma girer ve bu da etki süresine katkıda bulunur. Pitavastatinin %5’den azı idrarla atılır. Plazma

eliminasyon yarılanma ömrü 5,7 (tek doz) ila 8,9 saat (kararlı hal) arasında değişir ve geometrik ortalama klirensi tek doz sonrası 43,4 L/h'dir.

Besinlerin etkisi:

Pitavastatinin maksimum plazma düzeyi yağ oranı yüksek öğünle birlikte alındığında %43 oranında düşmüştür, ancak EAA değerinde değişiklik olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadın gönüllülerin karşılaştırıldığı bir farmakokinetik çalışmada, pitavastatin EAA kadınlarda 1,6 misli yüksektir. Bu durum klinik çalışmalarda kadınlar için pitavastatinin güvenilirlik ve etkinliğini etkilememiştir.

İrk:

Japon ve beyaz sağlıklı gönüllüler arasında yaş ve vücut ağırlığı hesaba katıldığında farmakokinetik profil açısından fark bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli renal hastalığı olan ve hemodiyalizde olan hastalarda EAA değerlerindeki artış sırasıyla 1.8 ve 1.7 mislidir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) hepatik bozukluk olan hastalarda EAA sağlıklılara oranla 1,6 misli yüksektir. Orta (Child-Pugh B) hepatik bozukluk olan hastalarda EAA sağlıklılara oranla 3,9 misli yüksektir. Hafif ve orta dereceli hepatik bozukluk olan hastalarda doz kısıtlaması önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli hepatik bozukluğu olan hastalarda, PRATİN kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veriler bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Sağlıklı genç ve yaşlı gönüllülerin (65 yaş ve üzeri) karşılaştırıldığı bir farmakokinetik çalışmada, pitavastatin EAA yaşlılarda 1,3 misli yüksektir. Bu durum klinik çalışmalarda ileri yaşta kişiler için pitavastatinin güvenilirlik ve etkinliğini etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Non-klinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelin konvansiyonel çalışmalarında insanlar için özel bir zarar açığa çıkarmamıştır. Günlük maksimum 4 mg pitavastatin uygulanan yetişkin insanlar ile maymunlar karşılaştırıldığında, maymunlarda daha fazla renal toksisite belirtisi tespit edilmiştir ve pitavastatinin üriner atılımı, maymunlarda diğer hayvan türlerine oranla daha yüksektir. Karaciğer mikrozomları ile gerçekleştirilen in vitro çalışmalar maymuna özgü bir metabolitin bu durumda etkili olabileceğini göstermiştir. Maymunlarda gözlemlenen renal etkiler ve insanlar arasında klinik ilişki kurulması uygun değildir, buna rağmen renal advers etkilere dair potansiyel tamamen göz ardı edilemez.

Pitavastatin fertilité veya üreme performansı üzerine etkiye sahip değildir ve teratojenik potansiyel kanıtı yoktur. Ancak maternal toksisite yüksek dozlarda görülmüştür. Sıçanlarda yapılan bir çalışma 1 mg/kg/gün dozlarda (EAA bazında, insanlarda uygulanan maksimum

dozun yaklaşık olarak 4 katı), doğuma yakın zamanda veya doğumda fetal ve neonatal ölüme eşlik eden maternal mortaliteyi göstermiştir. Juvenil hayvanlarda çalışmalar yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

L-Hidroksi propil selüloz LH-11

Magnezyum aluminometasilikat Type 1B

Hidroksi propil metil selüloz 603w

Magnezyum stearat

Film Kaplama

Opadry 03O580007 White: Hipromelloz, Titanyum dioksit, Tri etil sitrat, Kolloidal susuz Silika

6.2. Geçimsizlikler

Bugüne kadar belirlenmiş herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 film tablet içeren Opak PVC/PE.EVOH.PE/PCTFE (ACLAR) / alüminyum blister ve karton kutu şeklinde ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ ve TİCARET A.Ş.

Ümraniye 34768 İSTANBUL

Tel: (216) 633 60 00

Fax: (216) 633 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

2017/295

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.05.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ