

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пратин 2 mg филмирани таблетки  
Pratin 2 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg питавастатин (pitavastatin) като питавастатин калций.

### Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка от 2 mg съдържа 121,16 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 7,5 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Пратин е показан за намаляване на повишения общ холестерол (TC) и LDL-C при възрастни, юноши и деца на или над 6-годишна възраст с първична хиперхолестеролемия, включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, и комбинирана (смесена) дислипидемия, когато резултатът от диетата и други нефармакологични мерки (напр. физически упражнения, намаляване на теглото) не е задоволителен.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на терапията, пациентът трябва да бъде поставен на стандартна диета за понижаване нивото на холестерола, която да продължи и по време на лечението. Лекуващият лекар следва да определи началната доза на пациента. Корекция на дозата трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Изборът на дозировка се определя от индивидуалните терапевтични цели, нивата на LDL-C и реакцията на пациента. Максималната дневна доза е 4 mg.

### Употреба при пациенти в старческа възраст

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

### Педиатрична популация

Употребата при деца трябва да се извършва само от лекари с опит в лечението на хиперлипидемия и ефекта от терапията трябва редовно да се оценява.

### Деца и юноши на възраст 6 до 17 години

#### Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия началната доза се определя от лекуващия лекар. Корекция на дозата трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Дозите трябва да бъдат индивидуализирани според нивата на LDL-C, целта на терапията и индивидуалния отговор на пациента. При деца от 6 до 9 години максималната дневна доза е 2 mg. При деца на 10 или повече години максималната дневна доза е 4 mg (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2).

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210099
Разрешение №	B 61/MKMK-5421
Одобрение №	26.04.2021



### Деца по-малки от 6 години

Безопасността и ефикасността на употребата при деца по-малки от 6 години не са проучвани. Следователно Пратин не се препоръчва за употребата при деца по-малки от 6 години.

### **Дозирание при пациенти с бъбречна недостатъчност**

При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата, но питавастатин трябва да се използва с повишено внимание. Данните за лечение с доза от 4 mg са ограничени във всички степени на нарушена бъбречна функция. Следователно доза от 4 mg трябва да се използва САМО при внимателно наблюдение след постепенно титриране на дозата. Употребата на Пратин при пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва в доза от 4 mg (вж. точки 4.3 и 5.2).

### **Дозирание при пациенти с чернодробно увреждане**

Дозата от 4 mg не се препоръчва при пациенти с лека до умерена нарушена чернодробна функция. При внимателно наблюдение може да се приложи максимална дневна доза от 2 mg (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

### **Начин на приложение**

Само за перорална употреба като таблетките трябва да се поглъщат цели. Пратин може да се приема по всяко време на деня с или без храна. Желателно е пациентът да приема таблетката по едно и също време всеки ден. Обикновено терапията със статини е по-ефективна вечер поради циркадния ритъм на метаболизма на липидите.

Ако дете или юноша не е в състояние да погълне таблетката, където е необходимо, таблетката може да се разтвори в чаша вода и да се приеме веднага. 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 нито в кисели плодови сокове, нито в прясно мляко.

## **4.3 Противопоказания**

Пратин е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към питавастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 или към други статини;
- при пациенти тежко чернодробно увреждане, с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансaminaзи и всяко покачване на серумната трансaminaза три пъти над горната граница на нормата;
- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, които приемат едновременно циклоспорини;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки.

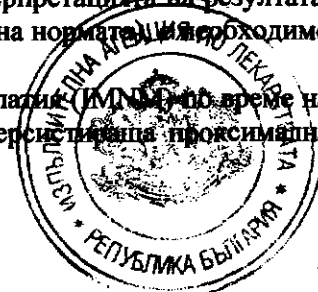
## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### *Скелетна мускулатура*

Както при всички HMG-CoA редуктазни инхибитори (статини), приложението на питавастатин може да предизвика миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза. На пациентите трябва да се обърща внимание да докладват появата на всяка мускулна симптоматика. Нивата на креатинкиназата (СК) трябва да се измерват при всеки пациент, който съобщава за мускулни болки, повишена чувствителност или слабост, особено, ако са придружени от физическо неразположение или треска.

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след физическо претоварване или при наличие на други вероятни причини за нейното нарастване, което може да компрометира интерпретацията на резултата. При отчитане на повишени концентрации на СК (>5 пъти над горна граница на нормата) е необходимо потвърдително измерване след 5–7 дни.

Налични са много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечение с някои статини. IMNM се характеризира клинично с персистираща проксимална



мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназа, които персистират въпреки прекратяване на лечението със статини.

Пратин не трябва да се прилага съвместно с лекарствени форми на фузидова киселина за системна употреба или в рамките на 7 дни след спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, подлежащи на задължително системно лечение с фузидова киселина, лечението със статин трябва да се прекрати по време на приложението ѝ. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи комбинирано фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите следва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска консултация при поява на симптоми като слабост, болка или чувствителност на мускулатурата.

Статиновата терапия може да бъде подновена 7 дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, нуждата от комбинирано приложение на Пратин и фузидова киселина следва да се преценява конкретно за всеки отделен случай и под строг медицински контрол.

### *Преди лечението*

Както и при други статини, Пратин трябва да се предписва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Трябва да се измери нивото на креатинкиназа, за да се установят референтните ѝ базални нива, в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреозидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност към други инхибитори на HMG-CoA редуктазата или фибрати;
- анамнеза за чернодробно заболяване или злоупотреба с алкохол;
- пациенти в старческа възраст (над 70 г.) с други предразполагащи рискови фактори за рабдомиолиза;
- В такива ситуации се препоръчва клинично проследяване и преценка на съотношението между риска от лечението и възможните ползи. Лечение с Пратин не трябва да се започва, ако стойностите на СК са >5 пъти над горна граница на нормата.

### *По време на лечението*

Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават незабавно за поява на мускулни болки, слабост или крампи. Трябва да се измерват нивата на креатинкиназата и терапията да се спре, ако нивата на СК са повишени (>5 пъти над горна граница на нормата). Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки, дори и в случаите, когато нивата на СК са ≤5 пъти над горна граница на нормата.

### *Влияние върху черния дроб*

Както и при други статини, Пратин трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или които редовно консумират значителни количества алкохол. Преди започване на лечението с Пратин и периодично след това по време на лечението трябва да се провеждат функционални чернодробни изследвания. Лечението с Пратин трябва да се прекрати при пациенти, които имат постоянно нарастване на серумните трансаминази (ALT и AST), превишаващо 3 пъти горна граница на нормата.

### *Влияние върху бъбреците*

Пратин трябва да се прилага внимателно при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. Увеличаване на дозата трябва да се предприема само при стриктно мониториране. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва доза от 4 mg (виж точка 4.2).

### *Непоносимост към лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, LAPP-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.



### *Захарен диабет*

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от развитие на захарен диабет, могат да доведат до състояние на хипергликемия, налагащо подходящи мерки, както при захарен диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск при лечение със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на лечението. На пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5.6 до 6.9 mmol/L, индекс на телесна маса  $>30 \text{ kg/m}^2$ , повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват с клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства. Няма, обаче, потвърдени данни за риск от захарен диабет при приложение на питавастатин нито от постмаркетингови проучвания за безопасност, нито от проспективни проучвания (вж. точка 5.1).

### *Педиатрична популация*

Данните за дългосрочния ефект върху растежа и половото съзряване при педиатрични пациенти на възраст 6 години или повече, приемащи питавастатин, са ограничени. По време на лечение с Пратин подрастващи момичета трябва да се консултират за подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.3, точка 4.6).

### *Други влияния*

Препоръчва се временно спиране на Пратин за периода на лечение с еритромицин, други макролидни антибиотици или фузидова киселина (вж. точка 4.5). Пратин трябва да се прилага внимателно при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че причиняват миопатия (напр. фибрати или ниацин – вж. точка 4.5).

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Питавастатин се транспортира активно в човешките хепатоцити от множество чернодробни транспортери (включително транспортиращи полипептиди на органични аниони, OATP), които могат да бъдат включени в някои от следните взаимодействия.

**Циклоспорин:** Едновременното прилагане на единична доза циклоспорин с питавастатин в равновесно състояние (steady-state) води до 4,6-кратно увеличаване на AUC (площта под кривата) на питавастатин. Ефектът на циклоспорин в равновесно състояние върху Пратин в равновесно състояние не е известен. Пратин е противопоказан при пациенти, лекувани с циклоспорин (вж. точка 4.3).

**Еритромицин:** Едновременният прием с питавастатин води до 2,8-кратно увеличение на AUC (площта под кривата) на питавастатин. Препоръчва се временно спиране на Пратин за периода на лечение с еритромицин или други макролидни антибиотици.

**Гемфиброзил и други фибрати:** Самостоятелната употреба на фибрати е свързана с миопатия. Едновременното прилагане на фибрати и статини е свързано с повишен риск от миопатия и рабдомиолиза. Пратин трябва да се прилага внимателно, когато се комбинира с фибрати (вж. точка 4.4). Фармакокинетични проучвания показват, че едновременното приложение на питавастатин с гемфиброзил води до 1,4-кратно увеличение на AUC на питавастатин, а AUC на фенофибрат се увеличава 1,2 пъти.

**Ниацин:** Не са провеждани проучвания за взаимодействие на питавастатин с ниацин. Самостоятелната употреба на ниацин като монотерапия е свързана с миопатия и рабдомиолиза. Следователно, Пратин трябва да се прилага с внимание при едновременно лечение с ниацин.

**Фузидова киселина:** Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още е неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (някои от които с фатален изход) при пациенти, получавали тази комбинация. Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, приемът на Пратин трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

**Рифампицин:** Едновременното приложение с питавастатин води до 1,3-кратно повишение на AUC на питавастатин, дължащо се на намалено поемане от черния дроб.

**Протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза:** Едновременното приложение на лопинавир/ ритонавир, дарунавир/ритонавир, атазанавир или ефавиренц с питавастатин може да доведе до минимални промени в AUC на питавастатин.



Езетимиб и неговият глюкурониден метаболит инхибират абсорбцията на поетия с храната и билиарния холестерол. Едновременното приложение на питавастатин не повлиява плазмените концентрации на езетимиб или на глюкуронидния му метаболит, от своя страна езетимиб не оказва влияние върху плазмените концентрации на питавастатин.

**Инхибитори на СУРЗА4:** Проучвания на взаимодействието с итраконазол и със сок от грейпфрут, които са известни инхибитори на СУРЗА4, нямат клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на питавастатина.

**Дигоксин,** който е познат субстрат на Р-гликопротеин (Р-рр), не взаимодейства с питавастатин. При едновременно прилагане не се наблюдава значителна промяна в концентрациите нито на питавастатин, нито на дигоксин.

**Варфарин:** Равновесните (steady-state) фармакокинетика и фармакодинамика (INR и РТ) на варфарин при здрави доброволци не се повлияват от едновременното приложение на питавастатин 4 mg дневно. Въпреки това, както и при други статини, протромбиновото време (РТ) или INR на пациентите, приемащи варфарин, трябва да се проследяват, когато към терапията им се добавя Пратин.

#### **Педиатрична популация**

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Обхватът на взаимодействията при педиатричната популация не е известен.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### *Бременност*

Пратин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал трябва да вземат подходящи контрацептивни мерки по време на лечението с Пратин.

Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превишава ползите от лечението по време на бременност. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, но не и тератогенен потенциал (вж. точка 5.3). Ако пациентка планира забременяване, лечението трябва да бъде спряно поне 1 месец преди зачеването. Ако пациентка забременее по време на употреба на Пратин, лечението трябва незабавно да се прекрати.

#### *Кърмене*

Пратин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3). Питавастатин се екскретира в млякото при плъхове. Не е известно дали се екскретира в човешка кърма.

#### *Фертилитет*

Няма налични данни.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма определен модел на нежелани събития, предполагащ някакво влияние върху способността за шофиране и работа с опасни машини при пациенти, приемащи питавастатин, но трябва да се има предвид, че има отделни съобщения за световъртеж и сънливост по време на лечение с препарата.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### **Резултати от профила на безопасност**

В контролирани клинични проучвания с препоръчителните дози под 4% от лекуваните с питавастатин пациенти са прекъснали лечението поради нежелани събития. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с питавастатин в контролирани клинични изпитвания, е миалгия.



### **Обобщение на нежеланите реакции**

Наблюдаваните нежелани реакции и честотата им в контролирани клинични проучвания и в техните продължения с препоръчителните дози в световен мащаб, са представени по-долу по честота и системно-органен клас.

Честотата се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

### 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 (нарушение на вкуса), сънливост

### Нарушения на очите

*Редки:* Намалена зрителна острота

### Нарушения на ухото и лабиринта

*Нечести:* Тинитус

### Стомашно-чревни нарушения

*Чести:* Констипация, диария, диспепсия, гадене

*Нечести:* Коремна болка, сухота в устата, повръщане

*Редки:* Глосодиния (дълготрайно болево усещане в областта на езика), остър панкреатит

### Хепатобилиарни нарушения

*Нечести:* Повишени трансминази (аспартат аминотрансфераза - AST, аланин аминотрансфераза - ALT)

*Редки:* Холестатична жълтеница

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Нечести:* Сърбеж, обрив

*Редки:* Уртикария, еритема

### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Чести:* Миалгия, артралгия

*Нечести:* Мускулни спазми

*С неизвестна честота:* Имунно-медирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)

### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

*Нечести:* Полакиурия

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Нечести:* Астения, физическо неразположение, умора, периферни отоци

Повишения на креатининкиназа в кръвта над 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) се наблюдават при 49 от 2800 (1,8%) пациенти, приемащи питавастатин в контролираните клинични проучвания. Нива  $\geq 10$  пъти горната граница на нормата със съпътстващи мускулни симптоми са редки и са наблюдавани само при един пациент от 2406, лекувани с 4 mg питавастатин (0,04%) в програмата от клинични проучвания.

### **Педиатрична популация**



Базата данни за клинична безопасност включва данни за безопасността при 142 педиатрични пациенти, които са приемали питавастатин, между които 87 пациенти са били във възрастовата група от 6 до 11 г. и 55 пациенти - във възрастовата група от 12 до 17 г. Общо 91 пациенти са приемали питавастатин в продължение на 1 г., 12 пациенти са приемали питавастатин в продължение на 2.5 г. и 2 пациенти - 3 г. По-малко от 3% от пациентите, лекувани с питавастатин, са прекратили терапията поради нежелани събития. Най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с приема на питавастатин в клиничната програма, са главоболие (4,9%), миалгия (2,1%) и коремна болка (4,9%). Според наличните данни, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши се очаква да бъдат подобни на тези при възрастните.

### **Постмаркетингови данни**

В Япония е проведено двугодишно проспективно постмаркетингово проучване с близо 20 000 пациенти. Преобладаващото мнозинство от тези 20 000 пациенти в проучването са били лекувани с 1 mg или 2mg питавастатин, но не и с 4 mg. 10,4% от пациентите съобщават за нежелани реакции, при които не може да бъде изключена причинно-следствена връзка с приложението на питавастатин, а 7,4% от пациентите са прекратили терапията поради нежелани реакции. Миалгия е наблюдавана при 1,08%. Болшинството нежелани реакции са леки. Процентът на нежеланите реакции е по-висок след 2 г. лечение при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия (20,4%), или чернодробно или бъбречно заболяване (13,5%).

По-долу са представени нежеланите реакции и тяхната честота, регистрирани в проспективното постмаркетингово проучване, но не и в контролираните клинични проучвания в света при препоръчителните дози.

#### Хепатобилиарни нарушения

*Редки:* Отклонения в чернодробната функция, чернодробно нарушение

#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

*Редки:* Миопатия, рабдомиолиза

В постмаркетинговото проучване има две съобщения за рабдомиолиза, изискващи хоспитализация (0,01% от пациентите).

В допълнение, има спонтанни постмаркетингови съобщения за ефекти върху скелетната мускулатура, включително миалгия и миопатия при лекувани с питавастатин пациенти с всички препоръчвани дози. Получени са и съобщения за рабдомиолиза, с и без остра бъбречна недостатъчност, включително фатална рабдомиолиза. Получени са също и неизисквани съобщения за следните нежелани реакции (честотата е на база наблюденията в постмаркетингови проучвания):

#### Нарушения на нервната система

*Нечести:* Хипоестезия

#### Стомашно-чревни нарушения

*Редки:* Стомашен дискомфорт

#### **Класови ефекти на статините**

Следните нежелани събития се съобщават за някои статини:

- Нарушения на съня, включително кошмари;
- Загуба на памет;
- Сексуална дисфункция;
- Депресия;
- Необичайни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4);
- Захарен диабет: Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/L, индекс на телесна маса  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 директно чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8  
гр. София 1303,  
тел. +359 2 8903417  
ел. поща: bda@bda.bg  
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. Чрнодробната функция и нивата на СК трябва да се следят. Малко вероятно е 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 инхибира конкурентно HMG-CoA редуктазата, скорост-ограничаващият ензим в биосинтезата на холестерола и потиска синтеза на холестерол в черния дроб. В резултат на това експресията на чернодробните LDL-рецептори се увеличава, благоприятствайки поемането на циркулиращия LDL от кръвта, намалява концентрациите на общия холестерол (TC) и LDL холестерола (LDL-C) в кръвта. Устойчивото инхибиране на чернодробната синтеза на холестерол намалява секрецията на VLDL в кръвта и плазмените нива на триглицеридите (TG).

#### Фармакодинамични ефекти

Питавастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL холестерола (HDL-C). Той намалява Apo-B и води до вариращо повишение на Apo-A1 (вж. Таблица 1). Също така понижава не-HDL-C и повишените съотношения TC/HDL-C и Apo-B/Apo-A1.

**Таблица 1 Дозозависим отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия (Коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност след 12 седмици)**

Доза	Брой	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	ApoA1
Плацебо	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
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

\*некоригиран

#### Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични проучвания, обхващащи общо 1687 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, включително 1239 пациенти, лекувани с терапевтични дози (средни изходни стойности LDL-C около 4,8 mmol/L), питавастатин ефективно намалява концентрациите на LDL-C, TC, не-HDL-C, TG и Apo B и повишава концентрациите на HDL-C и Apo-



A1. Съотношенията TC/HDL-C и Apo-B/Apo-A1 са редуцирани с 38 до 39% при лечение с 2 mg питавастатин и с 44 до 45% при лечение с 4 mg. По-голямата част от пациентите, лекувани с 2 mg са постигнали прицелните стойности за нива на LDL-C (<3 mmol/L) според Европейското Атеросклеротично Дружество (EAS).

В контролирано клинично изпитване при 942 пациенти на възраст  $\geq 65$  г. (434 лекувани с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg) с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (средни изходни стойности на LDL-C около 4.2 mmol/L), стойностите на LDL-C са намалели съответно с 31%, 39,0% и 44,3%, а около 90% от пациентите постигнали прицелните стойности според EAS. Повече от 80% от пациентите са приемали съпътстващи лекарства, но честотата на нежеланите реакции е била сходна при всички терапевтични групи, а по-малко от 5% от пациентите са отпаднали от проучването поради нежелани събития. Данните за безопасност и ефикасност са сходни при пациентите в различните възрастови подгрупи (65-69 г., 70-74 г. и  $\geq 75$  г.).

В контролирани клинични изпитвания, обхващащи общо 761 пациенти (507 лекувани с 4 mg питавастатин) с първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, с 2 или повече сърдечно-съдови рискови фактори (средни изходни стойности на LDL-C около 4,1 mmol/L) или смесена дислипидемия при захарен диабет тип 2 (средни изходни стойности на LDL-C около 3,6 mmol/L), при приблизително 80% са постигнати прицелните стойности за LDL-C според EAS (3 или 2,5 mmol/L в зависимост от степента на риска). LDL-C е намалял съответно с 44% и 41% в различните групи пациенти. При дългосрочни проучвания с продължителност до 60 седмици при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, постигнатите прицелни стойности за LDL-C според EAS се поддържат чрез персистиращо и стабилно намаляване на концентрациите на LDL-C, докато концентрациите на HDL-C продължават да нарастват. В проучване при 1346 пациенти, които са завършили 12-седмична терапия със статин (42,3% намаление на LDL-C, постигане на прицелна стойност според EAS в 69%, 5,6% повишение на HDL-C), резултатите след още 52 седмици лечение с 4 mg питавастатин са намаляване на LDL-C с 42,9%, постигане на прицелна стойност според EAS в 74%, HDL-C повишение с 14,3%.

В продължението на двугодишното мониторингово изследване, проведено в Япония (LIVES- 01, вж. точка 4.8), 6 582 пациенти с хиперхолестеролемия, преминали лечение с питавастатин 1, 2 или 4 mg в продължение на 2 г., са продължили лечението си с още 3 г. (общо 5 г. лечение). По време на това 5-годишно проучване редуцията на LDL-C (-30,5%) е поддържана за период от 3 месеца в хода на проучването, стойностите на HDL-C са се повишили с 1,7% на 3-ия месец до 5,7% на 5-та година, като по-голямо повишение на HDL-C се наблюдава при пациентите с по-ниски изходни нива на HDL-C (<40 mg/dL), т.е. наблюдава се увеличение на серумните нива с 11,9% на 3-ия месец и с 28,9% след 5 години.

#### **Атеросклероза**

Проучването JAPAN-ACS сравнява ефектите от 8 до 12-месечно лечение с питавастатин 4 mg или аторвастатин 20 mg върху обема на коронарните плаки при 251 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция по повод остър коронарен синдром, оценени с помощта на интраваскуларен ултразвук. Това проучване показва приблизително 17% намаление на обема на плаките и при двата медикамента (-16,9 $\pm$ 13,9% за питавастатин и -18,1 $\pm$ 14,2% за аторвастатин). Доказана е не-инфериорност за питавастатина спрямо аторвастатина и обратно. И в двата случая, регресията на плаките е свързана с отрицателно ремоделиране на съдовете (113,0 до 105,4 mm<sup>3</sup>). В това проучване не се отчита значима корелация между намалението на LDL-C и регресията на плаките, за разлика от резултатите в плацебо-контролирани проучвания.

Все още не са оценявани благоприятни ефекти върху смъртност и заболеваемост.

#### **Захарен диабет**

В открито проспективно контролирано проучване при 1269 пациенти в Япония с нарушен глюкозен толеранс, рандомизирани за промяна на начина на живот, с или без приложение на питавастатин 1 mg или 2 mg дневно, 45,7% от пациентите в контролната група са развили захарен диабет в сравнение с 39,9% от пациентите в групата на питавастатин за период от 2.8 г. при съотношение на риска 1,49 [95% CI 0,68- 0,99].

Мета-анализ върху 4815 не-диабетици, включени в рандомизирани контролирани двойно-слепи проучвания с продължителност минимум 12 седмици (средно проследяване 3,3 седмици) [SD 17,7



седмици) показва неутрален ефект на питавастатина върху риска от нововъзникващ захарен диабет (0,98% от контролните пациенти и 0,50% от пациентите, лекувани с питавастатин, са развили захарен диабет, относителен риск 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), докато 6,5% (103/1579) от контролните пациенти са лекувани с плацебо; останалите са лекувани със статини, включително аторвастатин, правастатин и симвастатин.

### **Педиатрична популация**

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване NK-104-4.01EU (n=106; 48 от мъжки пол и 58 от женски пол) деца и юноши (на възраст  $\geq 6$  г. и  $< 17$  г.) с високорискова хиперлипидемия (плазмени нива на LDL-C на гладно  $\geq 160$  mg/dL (4,1 mmol/L) или LDL-C  $\geq 130$  mg/dL (3,4 mmol/L) с допълнителни рискови фактори) са приемали питавастатин 1 mg, 2 mg, 4 mg или плацебо дневно в продължение на 12 седмици. В началото на проучването по-голямата част от пациентите са били диагностицирани с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, приблизително 41% от пациентите са били на възраст от 6 до 10 г. и приблизително 20%, 9%, 12%, и 9% са били в стадий по Танер съответно II, III, IV, и V. Средният LDL-C е намалял с 23,5%, 30,1% и 39,3% съответно при лечение с питавастатин 1, 2 и 4 mg, в сравнение с 1.0% за плацебо.

Педиатричният комитет на Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултати от проучвания при деца на възраст под 6 г. и при лечение на деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от всички възрасти.

В 52-седмично отворено продължение на проучване за безопасност NK-104-4.02EU (n=113, включващо 87 пациенти от 12-седмично плацебо-контролирано проучване; 55 от мъжки пол и 58 от женски пол) деца и юноши (на възраст  $\geq 6$  г. и  $< 17$  г.) с висок риск от хиперлипидемия са приемали питавастатин в продължение на 52 седмици. Всички пациенти са започнали терапия с питавастатин 1 mg дневно, като дозата на питавастатина е могла да е била титрирана до по-високи дози, а именно 2 mg и 4 mg за постигане на оптимални прицелни стойности на LDL-C  $< 110$  mg/dL (2,8 mmol/L) въз основа на нивата на LDL-C на 4-та седмица и на 8-ма седмица.

В началото на проучването приблизително 37% от пациентите са били на възраст от 6 до 10 г., като приблизително 22%, 11%, 12% и 13% са били в стадий на развитие по Tanner II, III, IV и V, респективно. Повечето от пациентите (n=103) са били титрирани до по-високата доза от 4 mg питавастатин дневно. Средното ниво на LDL-C е редуцирано с 37,8% в края на 52-та седмица. Общо 47 пациенти (42,0%) постигат минималната според АНА цел за LDL-C-  $< 130$  mg/dL, а 23 пациенти (20,5%) постигат идеалната цел според АНА - LDL-C  $< 110$  mg/dL на 52-та седмица. Намалението на средното ниво на LDL-C в края на 52-та седмица е 40.2% при пациенти  $\geq 6$  до  $< 10$  г. (n=42), 36.7% при пациенти на възраст  $\geq 10$  до  $< 16$  г. (n=61) и 34,5% при пациенти  $\geq 16$  до  $< 17$  г. (n=9). Не е установено влияние на пола върху отговора към терапията. Освен това средните нива на TC намаляват с 29,5%, а средните нива на TG - с 7,6% в края на 52-та седмица.

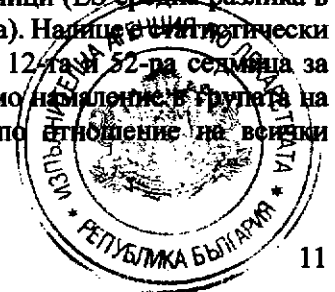
Педиатричният Комитет на Европейската Агенция по Лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултати от проучвания при деца на възраст под 6 г. и от лечение на деца с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия от всички възрасти.

### **Популация с ХИВ**

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

В проучването INTREPID общо 252 заразени с HIV пациенти с дислипидемия (n=126 на рамо) са влезли в 4-седмичен период на отмиване/ диетично въвеждане, след което са рандомизирани на еднократна дневна доза питавастатин 4 mg или правастатин 40 mg за 52 седмици. Първичната ефикасност е оценена в края на 12-та седмица.

Серумният LDL-C на гладно намалява с 31% и 30% в групата на терапия с питавастатин и с 21% и 20% в групата на терапия с правастатин в продължение на съответно 12 и 52 седмици (LS средна разлика в лечението -9,8%, P < 0.0001 на 12-та седмица и -8,4% P=0.0007 на 52-ра седмица). Налице е статистически значима разлика в средната процентна промяна от изходните стойности до 12-та и 52-та седмица за вторичните крайни точки за ефикасност - TC, не-HDL-C, и Apo B, с по-голямо намаляване в групата на терапия с питавастатин, отколкото в групата на терапия с правастатин по отношение на всички



параметри. Не са наблюдавани нови сигнали по отношение на безопасност или нежелани събития при лечение с питавастатин 4 mg. На 52-та седмица вирусологична недостатъчност (дефинирана като стойност на вирусно натоварване на ХИВ-1 РНК >200 копия/mL и >0,3 регистрирано увеличение от изходното ниво) е отчетена при 4 участници (3,2%) в групата на лечение с питавастатин и при 6 участници (4,8%) в групата с правастатин без статистически значима разлика между терапията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Питавастатин се абсорбира бързо от горния стомашно-чревен тракт, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 1 час след перорално приложение. Абсорбцията не се влияе от храната. Непромененото лекарство преминава ентерохепатална циркулация и се абсорбира от йеюнума и илеума. Абсолютната бионаличност на питавастатин е 51%.

### Разпределение

Питавастатин е белтъчно свързан в повече от 99% в човешката плазма, главно с албумин и алфа 1-киселинния гликопротеин. Средният обем на разпределение е приблизително 133 L. Питавастатин се транспортира активно в хепатоцитите - мястото на действие и метаболизиране, чрез множество чернодробни транспортери, включително OATP1B1 и OATP1B3. Плазмената площ под кривата (AUC) варира в приблизително 4-кратен диапазон между най-високите и най-ниските стойности. Проучвания със SLCO1B1 (генът, който кодира OATP1B1) установяват, че полиморфизмът на този ген може да обясни до голяма степен вариабилността на AUC. Питавастатин не е субстрат на P-glycoprotein.

### Метаболизъм

Непромененият питавастатин е преобладаващата лекарствена среда в плазмата. Основният метаболит е неактивният лактон, който се образува чрез естерен тип питавастатин глюкуронид конюгат чрез UDP-глюкуронозилтрансфераза (UGT1A3 и 2B7). Ин витро проучвания с използване на 13 човешки цитохромни P450 (CYP) изоформи показват, че метаболизирането на питавастатин от CYP е минимално; CYP2C9 (и в по-малка степен CYP2C8) е отговорен за метаболизма на питавастатин до второстепенни метаболити.

### Елиминиране

Питавастатин се елиминира бързо непроменен от черния дроб в жлъчката, но претърпява ентерохепатална рецикулация, което допринася за продължителността на действието му. По-малко от 5% от питавастатина се екскретира в урината. Плазменият полуживот варира от 5,7 часа (при единична доза) до 8,9 часа (равновесно състояние), а геометрично средният перорален клирънс е 43,4 L/h след единична доза.

### Влияние на храната

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

### Специални популации

#### *Пациенти в старческа възраст*

При фармакокинетично проучване, което сравнява здрави доброволци в млада и напреднала възраст ( $\geq 65$  г.), AUC на питавастатина е 1,3 пъти по-висока при хората в старческа възраст. В клиничните проучвания няма значими разлики в безопасността или ефикасността на питавастатин при пациенти в старческа възраст.

#### *Пол*

При фармакокинетично проучване, което сравнява здрави доброволци от мъжки и женски пол, AUC на питавастатина е увеличена 1,6 пъти при жените. В клиничните проучвания няма значими разлики в безопасността или ефикасността на питавастатина при жените.

#### *Раса*



Няма разлика във фармакокинетичния профил на питавастатин между здравите доброволци от японски етнос и кавказка раса, когато са взети под внимание възрастта и телесното тегло.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетичните данни при деца и подрастващи са ограничени. В проучването NK-104-4.01EU (вж. точка 5.1) случайно взети отделни проби показват дозозависим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин 1 час след приема на дозата. Също така има данни, че концентрацията 1 час след приема на дозата е (обратно) пропорционална на телесното тегло и може да бъде по-висока при деца, отколкото при възрастни.

#### *Бъбречна недостатъчност*

При пациенти със средно тежко бъбречно заболяване и такива на хемодиализа повишаването на стойностите на AUC е съответно 1,8 и 1,7 пъти (вж. точка 4.2).

#### *Чернодробна недостатъчност*

При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A) AUC е 1,6 пъти по-висока в сравнение със здрави индивиди, докато при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) AUC е 3,9 пъти по-висока. Препоръчва се ограничение на дозата при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Пратин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на резултатите от конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност. При маймуни са наблюдавани показания за бъбречна токсичност при експозиции, по-високи от тези при възрастни хора, на които е приложена максималната дневна доза от 4 mg, като уринарната екскреция играе много по-голяма роля при маймуните, отколкото при други животински видове. *In-vitro* проучвания с чернодробни микрозоми показват, че може да се образува специфичен за маймуните метаболит. Няма вероятност наблюдаваните при маймуни бъбречни ефекти да имат клинично значение за хората, но не може напълно да се изключи възможността за бъбречни нежелани реакции.

Питавастатин не оказва влияние върху фертилитета или репродуктивността и няма данни за тератогенен потенциал. Обаче, при високи дози е наблюдавана токсичност за майката. Проучване при плъхове показва смъртност при майката при термин или близко до термина, съпътствано от фетална и неонатална смърт при дози от 1 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти по-висока, отколкото при най-високата доза при хора на базата на AUC). Не са провеждани проучвания при ювенилни животни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### *Ядро на таблетката:*

Лактоза монохидрат  
L-хидроксипропил целулоза LH-11  
Магнезиев алумометасиликат Тип 1B  
Хидроксипропил метилцелулоза 603w  
Магнезиев стеарат

#### *Обвивка на таблетката:*

НРМС 2910 / хипромелоза (E464),  
титанов диоксид (E171)  
триетил цитрат  
силициев диоксид, колоиден безводен

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо



### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бели непрозрачни PVC/PE/PVDC блистери покрити с алуминиево фолио.

Един блистер съдържа 15 броя филмирани таблетки.

Размер на опаковката: 30 броя филмирани таблетки (1 опаковка/ 2 блистера).

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**НОБЕЛ ФАРМА ЕООД**

ул. „Околовръстен път“ № 36

София 1415, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №

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

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2021

