# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİTAMİN 4 mg efervesan tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

**Etkin madde:**

| | |
|---|---|
| Pitavastatin kalsiyum | 4,18 mg |

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Sodyum bikarbonat | 231 mg |
| Sorbitol (E 420) | 22,64 mg |
| Aspartam (E 951) | 15 mg |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Sarı benekli, beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Diyet ile birlikte;

-Klinik olarak koroner kalp hastalığı olmayan hiperkolesterolemik hastalarda kardiyovasküler morbitide ve mortaliteyi (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokard enfaktüsü, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı) azaltmada endikedir.

-Klinik olarak koroner kalp hastalığı olan hiperkolesterolemik hastalarda ikincil olayları (ölümcül olan veya ölümcül olmayan miyokard enfaktüsü, ölümcül olan veya olmayan inme, geçici iskemik atak, koroner revaskülarizasyon ihtiyacı ve kardiyovasküler mortalite) azaltmada endikedir.

-Total kolesterol, LDL-kolesterol, Apolipoprotein B ve trigliserid düzeylerindeki artışla (Frederickson Tip IIa, IIb, ve IV hiperlipidemilerde) birlikte olan hiperlipidemilerde artmış lipid düzeylerinin azaltmada endikedir.

**4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

**Pozoloji:**

PİTAMİN için doz aralığı günde bir kere oral olarak alınan 1-4 mg'dır. Önerilen başlangıç dozu 2 mg ve maksimum doz 4 mg'dır. PİTAMİN'in başlangıç ve idame dozu, tedavi hedefi ve hastanın cevabı gibi hastanın özelliklerine göre ayarlanmalıdır.

PİTAMİN tedavisine başladıktan veya titrasyon yapıldıktan 4 hafta sonra lipid seviyeleri analiz edilmelidir ve bu doğrultuda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pazarlama öncesi klinik çalışmalarda günde bir kez 4 mg'dan fazla dozlarda PİTAMİN kullanımı şiddetli miyopati riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir . 4mg/gün PİTAMİN dozu aşılmamalıdır.

**Uygulama sıklığı ve süresi:**

PİTAMİN günde bir kere kullanılmaktadır. Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi kronik bir hastalık olduğu için, PİTAMİN genellikle uzun süreler reçete edilen bir ilaçtır ve kullanım süresi tedavi eden doktorun görüşüne bağlıdır.

**Uygulama şekli:**

PİTAMİN'i bir bardak suda eritiniz. Sonrasında da bol su içiniz.

PİTAMİN, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalar (glomerular filtrasyon hızı 30-<60 mL/dak/1.73 $m^2$) ve hemodiyalize giren son evre böbrek yetmezliği olan hastalar için PİTAMİN'in başlangıç dozu günde 1 kez 1 mg PİTAMİN ve maksimum dozu günde bir kez 2 mg PİTAMİN olmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PİTAMİN kullanılmamalıdır (glomerular filtrasyon hızı <30 mL/dak/1.73 $m^2$).

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer transaminaz seviyelerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler dahil aktif karaciğer hastalığı olanlarda PİTAMİN kullanımı kontrendikedir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda etkinliği ve güvenirliliği kanıtlanmamıştır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Kontrollü klinik çalışmalarda 1-4 mg pitavastatin almak üzere randomize edilen 2800 hastanın 1209 (%43)'u 65 yaş ve üstü hastalardan oluşmuştur. Yaşlı ve daha genç hastalar arasında etkinlik veya güvenirlik bakımından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bununla birlikte bazı yaşlı hastaların daha fazla hassasiyeti olabileceği göz ardı edilemez.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

PİTAMİN, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pitavastatin ya da ilacın içerdiği herhangi bir maddeye karşı bilinen duyarlılığı olanlarda
- Serum transaminaz seviyelerinde açıklanamayan inatçı yükselmeler dahil aktif karaciğer hastalığı olanlarda
-Gebelik durumunda veya doğurganlık çağında olup uygun doğum kontrol yöntemi uygulamayan kadınlarda
- Emziren annelerde
- Birlikte siklosporin kullanan hastalarda
-Şiddetli böbrek yetmezliği (glomerular filtrasyon hızı < 30 mL/dak /1.73 $m^2$) olanlarda
-Fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) kullanan hastalarda

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

İskelet kası üzerine etkileri

**Pitavastatin dahil HMG-CoA redüktaz enzim inhibitörleriyle miyoglobinüriye ikincil olarak gelişen akut böbrek yetmezliği ile miyopati ve rabdomiyoliz olguları bildirilmiştir.** Bu riskler herhangi bir doz seviyesinde meydana gelebilir fakat doza bağlı olarak artış gösterir.

PİTAMİN, miyopati gelişimine zemin hazırlayan faktörlere sahip hastalara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu faktörler ilerleyen yaşı (>65 yaş), böbrek yetmezliğini ve yeterli olarak tedavi edilmemiş hipotiroidizmi içermektedir. Miyopati riski ayrıca eş zamanlı fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) veya niasinin lipit modifiye edici dozlarının kullanımı ile artabilir. PİTAMİN, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, yaşlı hastalarda veya eş zamanlı fibrat (gemfibrozil ve fenofibrat) veya niasinin lipid modifiye edici dozları ile alındığında dikkatli kullanılmalıdır.

PİTAMİN tedavisi, kreatinin kinaz seviyelerinin önemli derecede artmış olduğu durumlarda veya miyopati tanısı konduğunda veya miyopatiden şüphelenildiğinde sonlandırılmalıdır.

PİTAMİN tedavisi, miyopatiyi düşündüren akut, ciddi bir durumun olduğu herhangi bir hastada veya rabdomiyolize ikincil olarak böbrek yetmezliği gelişmesine zemin hazırlayan durumlarda (örneğin sepsis, hipotansiyon, dehidrasyon, majör cerrahi, travma, şiddetli metabolik, endokrin ve elektrolit bozuklukları veya kontrol edilmeyen nöbetler) geçici olarak durdurulmalıdır. Hastalar, özellikle halsizlik veya ateşin eşlik ettiği açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı geliştiğinde derhal doktorlarını bilgilendirmeleri hususunda uyarılmalıdır.

Karaciğer enzim anormallikleri ve takibi
Pitavastatin dahil HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle serum transaminazlarda (aspartat aminotransferaz [AST]/serum glutamik-oksaloasetik transaminaz veya alanin aminotransferaz [ALT]/serum glutamik-pirüvik transaminaz) artışlar bildirilmiştir. Birçok olguda artışlar geçici olmuştur ve tedavinin devamında veya tedaviye kısa bir ara verilmesinden sonra iyileşmiş ya da düzelmiştir.

Plasebo kontrollü faz 2 çalışmalarında, plasebo, 1 mg pitavastatin veya 2 mg pitavastatin tedavisi gören gruplarda normal üst limitin 3 katından fazla ALT değerleri gözlenmemiştir. 4 mg pitavastatin uygulanan 202 hastanın 1'i (%0.5) normal üst limitin 3 katından fazla ALT değerlerine sahip olmuştur.

Tedavi başlangıcı ve doz artırımı öncesinde ve 12 hafta sonrasında ve bundan sonra periyodik olarak (yılda iki kez) karaciğer enzim testleri yapılması önerilir.

Transaminaz seviyeleri yükselen hastalar anormallikler düzelinceye kadar izlenmelidir. ALT veya AST seviyelerinin normal üst limitin >3 katına çıkması durumunda dozun azaltılması veya PİTAMİN ile tedavinin sonlandırılması önerilir.

Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, yüksek miktarda alkol tüketen hastalarda PİTAMİN kullanımında dikkatli olunmalıdır. Açıklanamayan inatçı yükselmeler dahil aktif karaciğer hastalığı durumunda PİTAMİN kullanımı kontrendikedir.

Diyabet
Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinde olduğu gibi, pitavastatin ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda, pitavastatin ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir.

PİTAMİN'in kardiyovasküler morbidite ve mortilite üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

PİTAMİN, hemodiyalize girmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerular filtrasyon hızı<30 mL/dak/1.73m$^2$) çalışılmamıştır. Bu yüzden PİTAMİN, bu hasta popülasyonunda kullanılmamalıdır.

Myastenia gravis
Az sayıda vakada, statinlerin yeni myastenia gravisi veya oküler myasteniyi indüklediği veya önceden var olan myastenia gravisi veya oküler myasteniyi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Belirtilerin şiddetlenmesi durumunda PİTAMİN kesilmelidir. Aynı veya farklı bir statin (yeniden) uygulandığında nüksler bildirilmiştir.

Sodyum uyarısı
Bu tıbbi ürün her dozunda 2,75 mmol (63,25 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sorbitol uyarısı
PİTAMİN 22,640 mg sorbitol içermektedir. Nadir kalıtımsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Aspartam uyarısı
PİTAMİN, 15 mg aspartam içermektedir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
Pitavastatin, başlıca karaciğer UGT'leri ile glukuronidasyonun ardından pitavastatin lakton oluşumu ile metabolize olur. Sitokrom P450 sistemiyle sadece minimal düzeyde metabolize olur.
Siklosporin: Siklosporin pitavastatin maruziyetini (pitavastatinin EAA ve $C_{maks}$ değerleri sırasıyla 4.6 kat ve 6.6 kat artmıştır) anlamlı oranda arttırmıştır. PİTAMİN ile birlikte siklosporin kullanımı kontrendikedir.

Lopinavir/Ritonavir: Pitavastatinin diğer HMG-CoA inhibitörleriyle benzer farmakokinetik özelliklere sahip olmasına dayanarak, proteaz inhibitör kombinasyonunun PİTAMİN ile birlikte kullanılması PİTAMİN'in maruziyetini arttırabilir. Bu nedenle PİTAMİN ile proteaz inhibitör kombinasyonları birlikte kullanımı önerilmez.

Eritromisin: Eritromisin pitavastatin maruziyetini (pitavastatinin EAA ve $C_{maks}$ değerleri sırasıyla 2.8 kat ve 3.6 kat artmıştır) anlamlı oranda arttırmıştır. Eritromisin kullanan hastalarda günde bir kez 1 mg PİTAMİN dozu aşılmamalıdır.

Rifampin: Rifampin pitavastatin maruziyetini (pitavastatinin EAA ve $C_{maks}$ değerleri sırasıyla %29 oranında ve 2 kat artmıştır) anlamlı oranda arttırmıştır. Rifampin kullanan hastalarda günde bir kez 2 mg PİTAMİN dozu aşılmamalıdır.

Fibratlar: HMG-CoA redüktaz inhibitörleriyle eş zamanlı fibrat kullanımı sırasında miyopati riski artabileceğinden, PİTAMİN gemfibrozil veya diğer fibratlarla birlikte kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Niasin: Niasinle birlikte PİTAMİN kullanıma bağlı olarak iskelet kası etkileri riski artabileceğinden, PİTAMİN dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Varfarin: PİTAMİN, R- ve S- varfarinle anlamlı oranda farmakokinetik etkileşim göstermemiştir. PİTAMİN, kronik varfarin tedavisi alan hastalara uygulandığı zaman uluslararası normalize oran (INR) ve protrombin zamanı (PT) üzerinde anlamlı etkiye sahip olmamıştır. Bununla birlikte, varfarin alan hastaların tedavilerine pitavastatin eklendiğinde PT zamanı veya INR izlenmelidir.

Pitavastatin ile Atazanavir+ritonavir, Darunavir+ritonavir ve Lopinavir+ritonavir'lerin eş zamanlı kullanılmasında reçetelenme önerisinde doz limiti yoktur.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

**Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi X'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

**Gebelik dönemi**

Pitavastatin gebelik döneminde uygulandığı taktirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

PİTAMİN, gebelik döneminde kontrendikedir.

**Laktasyon dönemi**

Pitavastatinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, pitavastatinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PİTAMİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PİTAMİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**

Pitavastatin EAA temelinde 4mg/gün klinik maruziyetin 56 ve 354 katı sistemik maruziyetlerde (10 ve 30 mg/kg/gün oral doz) sırasıyla erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerinde advers etkiye neden olmamıştır.

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Pitavastatinin araç ve makine kullanma üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

**4.8. İstenmeyen etkiler**

10 kontrollü klinik çalışmaya katılan 4,798 hastaya ve bir sonraki 4 açık-etiket ekstansiyon çalışmasına katılan 3,291 hastaya 1-4 mg/gün pitavastatin uygulanmıştır. Ortalama devam eden pitavastatin (1-4 mg) maruziyeti 36.7 hafta olmuştur  medyan 51.1 hafta). Hastaların ortalama yaşı 60.9 (yaş aralığı 18-89 yaş) ve cinsiyet dağılımı %48 oranında erkek ve %52 oranında kadın olmuştur. Çalışmaya katılan hastaların %93'ü Beyaz, %7'si Asya'lı/Hint, %0.2'si Afrikan Amerikan ve %0.3'ü  Latin ırkından ve diğer toplumlardan olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmaya katılan hastaların %2'sinden fazlasında plaseboya eşit veya plasebodan daha fazla oranda istenmeyen etki bildirilmiştir. Bu çalışmalarda hastalar 12 haftaya kadar tedavi edilmiştir.. Kısa süreli kontrollü çalışmalarda pivastatin ve plasebo ile tedavi edilen hastaların ≥%2'sinde bildirilen istenmeyen etkiler takipteki gibidir;

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları**
Yaygın: Sırt ağrısı

**Gastrointestinal hastalıkları**
Yaygın: Konstipasyon, diyare

**Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Yaygın: Miyalji
Yaygın olmayan: Ekstremitelerde ağrı

**Sinir sistemi hastalıkları**
Bilinmiyor: Myastenia gravis

**Göz hastalıkları**
Bilinmiyor: Oküler myasteni

Klinik çalışmalardan bildirilen diğer istenmeyen etkiler artralji, baş ağrısı, grip ve nazofarenjit olmuştur. Ayrıca kreatinin fosfokinaz, transaminaz, alkalin fosfotazlar, bilirubin ve glikoz seviyelerinde yükselmeler bildirilmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda ve açık etiket ekstansiyon çalışmalarında pitavastatin tedavisi gören hastaların %3.9 (1 mg), %3.3'ü (2 mg) ve %3.7'si (4 mg) istenmeyen etkilerden dolayı çalışmayı yarım bırakmıştır. Çalışmanın yarıda bırakılmasına neden olan en yaygın istenmeyen etkiler kreatinin fosfokinaz seviyelerinde artış (4 mg pitavastatin kullanan grupta %0.6) ve miyalji (4 mg pitavastatin kullanan grupta %0.5) olmuştur.

Pitavastatin kullanımıyla ilişkili olarak döküntü, kaşıntı ve ürtiker dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

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. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalı ve gerekli destekleyici önlemler alınmalıdır. Hemodiyalizin pitavastatinin yüksek oranda proteinlere bağlanma özelliğinden dolayı etkili olması muhtemel değildir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HMG-CoA redüktaz inhibitörleri
ATC Kodu: C10AA08

Etki mekanizması
Pitavastatin bir HMG-CoA redüktaz inhibitörüdür. Oral yoldan uygulanan sentetik lipit düşürücü bir ilaçtır. Pitavastatin kolesterol biyosentezinde rol oynayan hız-belirleyici enzim olan HMG-CoA redüktazı kompetitif olarak inhibe eder ve böylelikle karaciğerde kolesterol sentezini inhibe eder. Sonuç olarak, LDL-reseptörlerinin ekspresyonu ve kandan karaciğere LDL alımı hızlandırılır ve plazma total kolesterol (TK) düşürülür. Dahası karaciğerde kolesterol sentezi inhibisyonunun sürmesi çok düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerini düşürür.

Farmakodinamik etkiler
174 katılımcının yer aldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 4 kollu paralel moksifloksasin ile aktif komparatör çalışmasında, günlük 16 mg doza kadar (günlük olarak önerilen maksimum dozun 4 katı) pitavastatin dozları klinik olarak anlamlı derecede QTc aralığında uzama veya kalp atış hızında değişim ile ilişkili olmamıştır.

Primer hiperlipidemi veya karma dislipidemi
Doz-aralık çalışması
Primer hiperlipidemili 251 hastada pitavastatinin etkinliğini plasebo ile karşılaştırmak için çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü doz aralık çalışması gerçekleştirilmiştir (Tablo 1). 12 hafta boyunca günde tek doz olarak verilen pitavastatin plaseboya göre plazma LDL-K'sını, TG'yi, TK'yi ve Apo-B'yi anlamlı oranda düşürmüştür ve doz aralığı boyunca HDL-K'da değişken artışlarla ilişkili olmuştur.

**Tablo 1.** Primer hiperkolesterolemili hastalarda doz-yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ayarlanmış ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Plasebo | 53 | -3 | -2 | -2 | 1 | 0 |
| Pivastatin 1 mg | 52 | -32 | -25 | -23 | -15 | 8 |
| Pivastatin 2 mg | 49 | -36 | -30 | -26 | -19 | 7 |
| Pivastatin 4 mg | 51# | -43 | -35 | -31 | -18 | 5 |

#Apo-B için katılımcı sayısı n=49

Atorvastatinle aktif-kontrollü çalışma (NK-104-301):

Primer hiperlipidemili veya karma dislipidemili 817 hastayla gerçekleştirilen eşit etkinlik (non-inferiority), aktif-kontrollü, çift-plasebolu, çift-kör, çok merkezli randomize faz 3 çalışmasında atorvastatinle pitavastatin karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-8 haftalık arınma/diyet ayarlama periyoduna girmişlerdir ve sonra 12 hafta süresince atorvastatin veya pitavastatin almak üzere randomize edilmişlerdir (Tablo 2). Atorvastatinin verilen dozuna pitavastatinin eşit etkinliğinin, ortalama tedavi farklılığı için %95 Cl'nin alt sınırı LDL-K'da ortalama yüzde değişimi için -%6'dan daha fazla olması durumunda gösterilebileceği düşünülmüştür. Lipid sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki ikili grup karşılaştırmasında (pitavastatin 2 mg'a karşı 10 mg atorvastatin ve pitavastatin 4 mg'a karşı 20 mg atorvastatin) LDL-K'da başlangıçtan son noktaya yüzde değişimi pitavastatin ve atorvastatinde eş değer bulunmuştur. Ortalama tedavi farklılıkları (%95 Cl) sırasıyla %0 (-%3, %3) ve %1 (-%2 ve %4) olmuştur.

**Tablo 2.** Primer hiperlipidemili veya karma hiperlipidemili hastalarda atorvastatin ve pivastatin dozuna yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K | Non-HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pitavastatin 2 mg/gün | 315 | -38 | -30 | -28 | -14 | 4 | -35 |
| Pitavastatin 4 mg/gün | 298 | -45 | -35 | -32 | -19 | 5 | -41 |
| Atorvastatin 10 mg/gün | 102 | -38 | -29 | -28 | -18 | 3 | -35 |
| Atorvastatin 20 mg/gün | 102 | -44 | -36 | -33 | -22 | 2 | -41 |
| Atorvastatin | Çalışılmamıştır | | | | | | |

| | |
|---|---|
| 40 mg/gün | |
| Atorvastatin 80 mg/gün | Çalışılmamıştır |

Simvastatinle aktif-kontrollü çalışma (NK-104-302):

Primer hiperlipidemili veya karma dislipidemili 843 hastayla gerçekleştirilen eşit etkinlik (non-inferiority), aktif-kontrollü, çift-plasebolu, çift-kör, çok merkezli randomize faz 3 çalışmasında simvastatinle pitavastatin karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-8 haftalık arındırma/diyetsel uygulama periyoduna girmişlerdir ve sonra 12 hafta süresince simvastatin veya pitavastatin almak üzere randomize edilmişlerdir (Tablo 3). Simvastatinin verilen dozuna pitavastatinin eşit etkinliğinin, ortalama tedavi farklılığı için %95 Cl'nin alt sınırı LDL-K'da ortalama yüzde değişimi için -%6'dan daha fazla olması durumunda gösterilebileceği düşünülmüştür. Lipid sonuçları Tablo 3'te verilmiştir. Her iki ikili grup karşılaştırmasında (pitavastatin 2 mg'a karşı 20 mg simvastatin ve pitavastatin 4 mg'a karşı 40 mg simvastatin) LDL-K'da başlangıçtan son noktaya yüzde değişimi pitavastatin ve simvastatinde eş değer bulunmuştur. Ortalama tedavi farklılıkları (%95 Cl) sırasıyla %4 (%1, %7) ve %1 (-%2 ve %4) olmuştur.

**Tablo 3.** Primer hiperlipidemili veya karma hiperlipidemili hastalarda simvastatin ve pitavastatin dozuna yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K | Non-HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pitavastatin 2 mg/gün | 307 | -39 | -30 | -28 | -16 | 6 | -36 |
| Pitavastatin 4 mg/gün | 319 | -44 | -35 | -32 | -17 | 6 | -41 |
| Simvastatin 20 mg/gün | 107 | -35 | -27 | -25 | -16 | 6 | -32 |
| Simvastatin 40 mg/gün | 110 | -43 | -34 | -31 | -16 | 7 | -39 |
| Simvastatin 80 mg/gün | Çalışılmamıştır | | | | | | |

Yaşlılarda Pravastatinle aktif-kontrollü çalışma (NK-104-306):

Primer hiperlipidemili veya karma dislipidemili yaşlı 942 hastayla (≥65 yaş) gerçekleştirilen eşit etkinlik (non-inferiority), aktif-kontrollü, çift-plasebolu, çift-kör, çok merkezli randomize

faz 3 çalışmasında pravastatinle pitavastatin karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-8 haftalık arındırma/diyetsel uygulama periyoduna girmişlerdir ve sonra 12 hafta süresince günde bir kez pravastatin veya pitavastatin almak üzere randomize edilmişlerdir (Tablo 4). Pravastatinin verilen dozuna pitavastatinin eşit etkinliğinin, ortalama tedavi farklılığı için %95 Cl'nin alt sınırı LDL-K'da ortalama yüzde değişimi için -%6'dan daha fazla olması durumunda gösterilebileceği düşünülmüştür. Lipid sonuçları Tablo 4'te verilmiştir. Her iki ikili grup karşılaştırmasında (pitavastatin 1 mg'a karşı 10 mg pravastatin, pitavastatin 2 mg'a karşı 20 mg pravastatin ve 4 mg pitavastatine karşı 40 mg pravastatin) LDL-K'da başlangıçtan son noktaya yüzde değişimi pitavastatin ve pravastatinde eş değer bulunmuştur. Ortalama tedavi farklılıkları (%95 Cl) sırasıyla %9 (%6, %12), %10 (%7 ve %13) ve %10 (%7 ve %13) olmuştur.

**Tablo 4.** Primer hiperlipidemili veya karma hiperlipidemili hastalarda simvastatin ve pitavastatin dozuna yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K | Non-HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pitavastatin 1 mg/gün | 207 | -31 | -25 | -22 | -13 | 1 | -29 |
| Pitavastatin 2 mg/gün | 224 | -39 | -31 | -27 | -15 | 2 | -36 |
| Pitavastatin 4 mg/gün | 210 | -44 | -37 | -31 | -22 | 4 | -41 |
| Pravastatin 10 mg/gün | 103 | -22 | -17 | -15 | -5 | -0 | -20 |
| Pravastatin 20 mg/gün | 96 | -29 | -22 | -21 | -11 | -1 | -27 |
| Pravastatin 40 mg/gün | 102 | -34 | -28 | -24 | -15 | 1 | -32 |
| Pravastatin 80 mg/gün | Çalışılmamıştır | | | | | | |

Koroner kalp hastalığı için risk faktörleri ≥2 olan hastalarda simvastatinle aktif-kontrollü çalışma (NK-104-304):

Koroner kalp hastalığı için risk faktörleri ≥2 olan primer hiperlipidemili veya karma dislipidemili 351 hastayla gerçekleştirilen eşit etkinlik (non-inferiority), aktif-kontrollü, çift-plasebolu, çift-kör, çok merkezli randomize faz 3 çalışmasında simvastatinle pitavastatin karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-8 haftalık arındırma/diyetsel uygulama periyoduna girmişlerdir ve sonra 12 hafta süresince simvastatin veya pitavastatin almak üzere randomize edilmişlerdir (Tablo 5). Simvastatinin verilen dozuna pitavastatinin eşit etkinliğinin, ortalama tedavi farklılığı için %95 Cl'nin alt sınırı LDL-K'da ortalama yüzde değişimi için -%6'dan daha fazla olması durumunda gösterilebileceği düşünülmüştür. Lipid sonuçları Tablo 5'te verilmiştir. LDL-K'da başlangıçtan son noktaya yüzde değişiminde 4 mg pitavastatin 40 mg simvastatine eşit etkinlik göstermiştir. Ortalama tedavi farklılığı (%95 Cl) %0 (-%2 ve %3) olmuştur.

**Tablo 5.** Koroner kalp hastalığı için risk faktörleri ≥2 olan primer hiperlipidemili veya karma hiperlipidemili hastalarda simvastatin ve pitavastatin dozuna yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K | Non-HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pitavastatin 4 mg/gün | 233 | -44 | -34 | -31 | -20 | 7 | -40 |
| Simvastatin 40 mg/gün | 118 | -44 | -34 | -31 | -15 | 5 | -39 |
| Simvastatin 80 mg/gün | Çalışılmamıştır | | | | | | |

Tip 2 diyabet hastalarında atorvastatinle aktif-kontrollü çalışma (NK-104-305):

Tip 2 diyabeti olan veya karma dislipidemili 410 hastayla gerçekleştirilen eşit etkinlik (non-inferiority), aktif-kontrollü, çift-plasebolu, çift-kör, çok merkezli randomize faz 3 çalışmasında atorvastatinle pitavastatin karşılaştırılmıştır. Hastalar 6-8 haftalık arınma diyetsel uygulama periyoduna girmişlerdir ve sonra 12 hafta süresince günde bir kere atorvastatin veya pitavastatin almak üzere randomize edilmişlerdir (Tablo 6). Atorvastatinin verilen dozuna pitavastatinin eşit etkinliğinin, ortalama tedavi farklılığı için %95 Cl'nin alt sınırı LDL-K'da ortalama yüzde değişimi için -%6'dan daha fazla olması durumunda gösterilebileceği düşünülmüştür. Lipid sonuçları Tablo 6'da verilmiştir. Başlangıçtan itibaren LDL-K yüzde değişimi için tedavi farklılığı (%95 Cl) -%2 (-%6.2, %1.5) olmuştur. LDL-K üzerinde iki tedavi grubu istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte, CI alt limiti -%6 eşit üstünlük limitini biraz aşmıştır (-%6.2) bu yüzden eşit etkinlik amacına ulaşılamamıştır.

**Tablo 6.** Tip 2 diyabeti olan karma hiperlipidemili hastalarda atorvastatin ve pivastatin dozuna yanıt (12. haftada başlangıçtan itibaren ortalama % değişimi)

| Tedavi | N | LDL-K | Apo-B | TK | TG | HDL-K | Non-HDL-K |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pitavastatin 4 mg/gün | 274 | -%41 | -%32 | -%28 | -%20 | %7 | -36 |
| Atorvastatin 20 mg/gün | 136 | -%43 | -%34 | -32 | -%27 | %8 | -40 |
| Atorvastatin 40 mg/gün | Çalışılmamıştır | | | | | | |
| Atorvastatin 80 mg/gün | Çalışılmamıştır | | | | | | |

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Emilim:

Pitavastatin doruk plazma konsantrasyonuna, oral uygulamadan yaklaşık 1 saat sonra ulaşılır. Pitavastatin oral solüsyonunun mutlak biyoyararlanımı %51'dir. Yağ içeriği yüksek öğünlerle pitavastatin uygulanması pitavastatinin $C_{maks}$'ını %43 oranında düşürür fakat pitavastatinin EAA'sını anlamlı oranda düşürmez. Pitavastatinin EAA'sı ve $C_{maks}$'ı sabah veya akşam uygulanmasının ardından farklılık göstermemiştir. 4 mg pitavastatin alan sağlıklı gönüllü bireylerde LDL-K seviyelerinde başlangıca göre meydana gelen yüzde değişimi, sabah doz uygulamasına göre akşam doz uygulamasında biraz daha fazla olmuştur. Pitavastatinin çok az bir oranı kalın bağırsakta olmakla beraber ince bağırsakta absorbe edilmiştir.

Dağılım:

Pitavastatin, esas olarak albümin ve alfa 1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine %99'dan daha fazla bağlanır. Pitavastatinin ortalama dağılım hacmi yaklaşık 148 L'dir. Pitavastatinin ve metabolitlerinin kırmızı kan hücreleriyle ilişkisi minimal düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Pitavastatin çok düşük miktarda CYP2C9 ve daha da az miktarda CYP2C8 tarafından metabolize edilir. İnsan plazmasında ana metaboliti üridin 5'-difosfat (UDP) glukuronosiltransferaz tarafından ester-tip pitavastatin glukoronid konjugat yoluyla oluşan laktondur.

Eliminasyon:

Oral yoldan tek doz $^{14}C$ işaretli 32 mg pitavastatin uygulandığında radyoaktivitenin ortalama %15'i idrarla atılmasına karşın, dozun ortalama %79'u dışkıda 7 günde atılmıştır. Ortalama plazma eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 12 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Hem $C_{maks}$ hem de $EAA_{0-\infty}$ günde bir kere 1-24 mg dozlarında uygulanan tek doz pitavastatin dozuyla doz-orantılı artış göstermiştir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Geriyatrik popülasyon:

Sağlıklı genç ve yaşlı bireylerin (≥65 yaş) karşılaştırıldığı farmakokinetik çalışmada yaşlılarda pitavastatinin $C_{maks}$ ve EAA'sı sırasıyla %10 ve %30 daha yüksek olmuştur. Bu durum klinik çalışmalarda yaşlı kişilerde pitavastatinin etkinliği ve güvenirliği üzerinde etki meydana getirmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (glomerular filtrasyon hızı 30-<60 mL/dak/1.73m$^2$) ve hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda pitavastatin $EAA_{0-\infty}$'sı sağlıklı gönüllü bireylere göre sırasıyla %79 ve %86 oranında daha yüksek olurken $C_{maks}$'ı sırasıyla %60 ve %40 oranında daha yüksek olmuştur. Hastalar pitavastatin doz uygulamasından hemen önce diyalize girmişler ve farmakokinetik çalışma süresince diyalize girmemişlerdir. Hemodiyaliz hastalarında, sağlıklı gönüllü bireylerle ve orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarla karşılaştırıldığında sırasıyla ortalama serbest pitavastatin fraksiyonunda %33 ve %36 oranında artış görülmüştür. Hafif ve şiddetli böbrek yetmezliğinin pitavastatin maruziyeti üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Pitavastatinin dispozisyonu sağlıklı gönüllü bireylerle ve çeşitli derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Sağlıklı gönüllü bireyler ve orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B hastalığı) olan hastalar arasında pitavastatinin $C_{maks}$ oranı 2.7 olmuştur ve orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A hastalığı) olan hastalarda pitavastatin $EAA_{\infty}$ değerinin sağlıklı gönüllü bireylerdekine oranı 3.8 olmuştur. Sağlıklı gönüllü bireyler ve hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A hastalığı) olan hastalarda arasında pitavastatin $C_{maks}$ oranı 1.3 olmuştur ve hafif şiddette karaciğer yetmezliği

olan hastalarda pitavastatin $EAA_{\infty}$ değerinin sağlıklı gönüllü bireylerdekine oranı 1.6 olmuştur. Orta ve hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve sağlıklı bireylerdeki ortalama pitavastatin yarı-ömrü sırasıyla 15, 10 ve 8 saat olmuştur.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadınların karşılaştırıldığı farmakokinetik çalışmada kadınlarda pitavastatinin $C_{maks}$ ve EAA'sı sırasıyla %60 ve %54 daha yüksek olmuştur. Bu durum klinik çalışmalarda pitavastatinin etkinliği ve güvenirliği üzerinde etki meydana getirmemiştir.

Irk:

Sağlıklı Beyaz ırka mensup bireylerle sağlıklı Siyah veya Afrikan Amerikan bireylerin farmakokinetiğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada $C_{maks}$ ve EAA değerlerinin sağlıklı Siyah veya Afrikan Amerikan bireylerde daha düşük olduğu saptanmıştır. Beyaz ve Japon bireylere ait farmakokinetik karşılaştırmada $C_{maks}$ ve EAA değerlerinde anlamlı farklılıklar meydana gelmemiştir.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

92 haftalık karsinojenite çalışmasında farelere maksimum tolere edilen doz olan 75 mg/kg/gün (4 mg/gün olan maksimum klinik sistemik maruziyet dozunun 26 katı sistemik maksimum maruziyet (EAA)) pitavastatin uygulanmasıyla ilaç ilişkili tümör oluşumu gözlenmemiştir.

92 haftalık karsinojenite çalışmasında oral gavaj yoluyla 1, 5, 25 mg/kg/gün dozlarda pitavastatin uygulanan sıçanlarda 25 mg/kg/gün dozunda (4 mg/gün maksimum dozda EAA temelinde, insan sistemik maruziyetinin 295 katı), tiroid foliküler hücre tümör insidansında anlamlı oranda artış meydana gelmiştir.

Transgenik farelere (Tg rasH2) oral gavaj yoluyla 30, 75, 150 mg/kg/gün dozlarda pitavastatin uygulanan 26-haftalık karsinojenite çalışmasında, klinik olarak anlamlı tümör oluşumu gözlenmemiştir.

Pitavastatin metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz *Salmonella typhimurium* ve *Escherichia coli* ile gerçekleştirilen Ames testinde, farelere tek doz, sıçanlara çoklu doz uygulamalardan sonra mikronükleus testinde, sıçanlarda programlanmamış DNA sentezi analizinde ve farelerde Comet testinde mutajenik bulunmamıştır. Kromozomal aberasyon

testinde denenen en yüksek dozlarda klastojenite gözlenmemiştir. Bu dozlarda aynı zamanda sitotoksisite de gözlenmiştir.

Tavşanlarla gerçekleştirilen fertilite çalışması süresince pitavastatin tedavisi erkek ve dişi tavşanlara verilen 1 mg/kg/gün ve daha fazla dozlarda mortalite ile sonuçlanmıştır (EAA temelinde 4mg/gün klinik maruziyetin 30 katı). Ölümün nedeni saptanamamakla birlikte, tavşanlarda olası iskeminin göstergesi olan renal toksisite belirtileri görülmüştür (böbrekler beyazlamıştır). Erkek ve dişi tavşanlarda daha düşük dozlar (insanlardaki sistemik maruziyetin 15 katı) anlamlı toksisite göstermemiştir. Bununla birlikte, azalmış implantasyonlar, artmış rezorbsiyon ve azalmış fetus viyabilitesi gözlenmiştir.

Bu ilaç sınıfının diğer birçok ilacıyla tedavi edilen köpeklerde perivasküler hemoraj, ödem ve perivasküler boşlukların mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize edilen merkezi sinir sistemi vasküler lezyonlar gözlenmiştir. Bu sınıfta kimyasal olarak benzer bir ilaç köpeklerde dozla ilişkili optik sinir dejenerasyonu oluşturmuştur (Retinogeniculate fiberlerinin Wallerian dejenerasyonu) (insanlar için önerilen maksimum ortalama doz seviyesinden yaklaşık 30 kat fazla ilaç plazma seviyesi üretmiştir). Pitavastatinle Wallerian dejenerasyonu gözlenmemiştir. 1 mg/kg/gün doz seviyelerinde 52 hafta süresince tedavi edilen köpeklerde katarakt ve lens opaklığı görülmüştür (EAA temelinde 4mg/gün klinik maruziyetin 9 katı).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit anhidrus
Sodyum bikarbonat
Maltodekstrin
Sorbitol (E420)
Aspartam (E951)
Asesülfam potasyum
Böğürtlen aroması

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25$^{o}$C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PİTAMİN 30 ve 90 efervesan tablet Alü/Alü blister ile birlikte karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.
Esenler / İSTANBUL
Tel : 0850 201 23 23
Faks : 0212 481 61 11
e-mail :bilgi@neutec.com.tr

## 8. RUHSAT NUMARASI

248/17

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2013
Ruhsat yenileme tarihi: 18.05.2021

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ