

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALIPZA® 4 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Pitavastatin kalsiyum 4,18 mg
(4,00 mg pitavastatine eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 252,34 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir yüzünde kabartmayla 'KC', diğer yüzünde '4' yazan yuvarlak, bikonveks, beyaz, film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ALIPZA, primer hiperkolesterolemisi (heterozigot ailesel hiperkolesterolemi dahil) ve kombine (karışık) dislipidemisi olan yetişkin hastalarda, adolesanlarda ve 6 yaş ve üzeri çocuklarda, 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. ALIPZA, 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:

Tedaviden önce hastalar kolesterol düşürücü bir diyet uyguluyor olmalıdır. Tedavi süresince tüm hastaların diyet kontrolünü sürdürmesi önemlidir.

Genellikle 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. Maksimum günlük doz ise 4 mg'dır.

Yaşlılar:

70 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bölüm 5.1 ve 5.2'ye bakınız).

6 yaş ve üzeri çocuklar ve adolesanlar:

ALIPZA kullanımı çocuklarda yalnızca hiperlipidemi tedavisinde deneyimli hekimler tarafından yapılmalı ve gelişme düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan çocuklarda ve adolesanlarda genellikle 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. 6 yaş ila 9 yaş arası çocuklarda maksimum günlük doz 2 mg'dır. 10 yaş ve üzeri çocuklarda maksimum günlük doz 4 mg'dır (bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'ye bakınız).

6 yaşından küçük çocuklar

ALIPZA'nın 6 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiş olup herhangi bir veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:

Sadece oral kullanım içindir ve bir bütün olarak yutulmalıdır. ALIPZA tabletleri günün herhangi bir saatinde aç veya tok karına alınabilir. Tabletler tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Statin tedavisi geceleri uygulandığında lipid metabolizmasının sirkadien ritmi sebebiyle daha etkilidir.

Eğer çocuklar veya adolesanlar tableti yutamıyorsa, gerektiğinde tablet bir bardak suyun içinde çözünmeli ve sonrasında hemen içilmelidir. Doğru dozun alınması için, bardağın su ile tekrar doldurulup yıkanması sağlanmalı ve bu su derhal yutulmalıdır. Tabletler asitli meyve suları veya süt içinde çözünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif dereceli böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez fakat pitavastatin dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliğinin tüm derecelerinde 4 mg dozun kullanılmasına ilişkin veriler 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 (bölüm 4.4 ve 5.2'ye bakınız).

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:

Pediyatrik popülasyon ile ilgili bilgiler yukarıda “Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” başlığı altında verilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyon ile ilgili bilgiler yukarıda “Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi” başlığı altında verilmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ALIPZA,

- 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 rabdomiyoliz 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.

Bazı statinlerin kullanımı sırasında ya da kullanımı sonrasında çok seyrek olarak immün aracılı nekrotizan miyopati (immune-mediated necrotizing myopathy-IMNM) raporlanmıştır. IMNM klinik olarak; statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen inatçı proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış serum kreatin kinaz seviyeleri ile karakterizedir.

ALIPZA fusidik asidin sistemik formülasyonları ile eş zamanlı olarak ya da fusidik asit tedavisi bittikten sonra 7 gün içerisinde birlikte kullanılmamalıdır. Sistemik fusidik asit kullanılmasının mutlaka gerekli görüldüğü hastalarda, statin tedavisi fusidik asit tedavi süresince bırakılmalıdır. Eş zamanlı fusidik asit ve statin kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı fatal olgular da dahil) olguları raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.5). Hastalar

kas güçsüzlüğü, ağrısı ya da hassasiyeti gibi semptomlar oluşursa bunlar için derhal medikal yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Statin tedavisi, fusidik asidin son dozundan 7 gün sonra yeniden başlatılabilir. Şiddetli enfeksiyonların tedavisi gibi uzun süreli sistemik fusidik asit tedavisinin gerekli olduğu istisnai durumlarda; ALIPZA ve fusidik asitin eş zamanlı kullanılması sadece vaka bazında ve yakın medikal gözetim ile düşünülebilir.

Tedaviden Önce

Diğer statinlerde olduğu gibi ALIPZA, rabdomiyoliz 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,
- Rabdomiyoliz açısından diğer predispozan risk faktörleri olan yaşlı (70 yaş üzeri) hastalar

Bu tür durumlarda klinik takip önerilmektedir ve tedavinin riski, olası fayda açısından ele alınmalıdır. ALIPZA 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 ≤5x ULN iken dahi kas belirtileri şiddetli ise tedavi kesilmelidir. Belirtiler düzelirse ve CK normale dönerse ALIPZA tedavisine 1 mg dozla ve yakın takip ile yeniden başlanabilir.

Karaciğer Etkileri

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

Renal etkiler

ALIPZA, 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 ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda HbA1c ve serum glukoz düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Diyabet açısından risk faktörleri taşıyan hastalarda statin sınıfı ilaçlar ile diyabet sıklığında artış bildirilmiştir. Ancak statinlerin vasküler riskleri azaltması, söz konusu riskten daha önemli olduğundan bu durum statin tedavisini kesmek için bir sebep oluşturmamalıdır. 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. Bununla birlikte, pazarlama sonrası güvenlilik izlem çalışmalarında veya prospektif çalışmalarda (bkz. Bölüm 5.1) pitavastatin için doğrulanmış herhangi bir diyabet riski sinyali yoktur.

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.

Pediyatrik popülasyon

ALIPZA'nın 6 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda kullanılmasının büyüme ve cinsel olgunlaşma üzerine uzun vadeli etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Adolesan kız hastalara ALIPZA ile tedavi sırasında uygun kontraseptif önlemler konusunda danışmanlık verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer etkiler

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

Tabletler 252,34 mg laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-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)'i de içeren, çoklu hepatik taşıyıcılar ile insan hepatositleri içine aktif olarak taşınır. Bu durum şu etkileşimlere sebep olabilir:

Siklosporin: ALIPZA ile birlikte tek doz siklosporin uygulanması, pitavastatin EAA'da 4,6 misli artışla sonuçlanır. Siklosporin kararlı durumunun ALIPZA kararlı durumu üzerine etkisi bilinmemektedir. Siklosporin tedavisi gören hastalarda ALIPZA kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Eritromisin: ALIPZA ile birlikte uygulanması pitavastatin EAA'da 2,8 misli artışla sonuçlanır. Eritromisin veya diğer makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımı süresince, ALIPZA kullanımına geçici olarak ara verilmesi önerilir.

Gemfibrozil ve diğer fibratlar: Fibratların tek başına kullanılması zaman zaman miyopati ile alakalıdır. Fibratlar ve statinlerin eşzamanlı kullanımı miyopati ve rabdomiyolizdeki artış ile ilişkilendirilmektedir ALIPZA, fibratlarla birlikte dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). ALIPZA'nın gemifibrozil 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 ALIPZA, niasin ile birlikte dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

Fusidik asit: Sistemik fusidik asit ve statinlerin eş zamanlı uygulanması ile rabdomiyolizi de içeren miyopati riskinde artış meydana gelebilir. Bu etkileşimin mekanizması (farmakokinetik, farmakodinamik ya da her ikisinin bir arada olup olmadığı) henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonu alan hastalarda rabdomiyoliz (bazı fatal olgular da dahil) olguları raporlanmıştır. Sistemik fusidik asit tedavisinin gerekli olduğu durumlarda, ALIPZA, fusidik asit kullanımı süresince bırakılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4).

Rifampisin: Rifampisinin ALIPZA ile birlikte uygulanması hepatik geri alımdaki düşüğe bağlı olarak pitavastatin EAA'da 1,3 misli artışla sonuçlanır.

Proteaz inhibitörleri: ALIPZA ile eşzamanlı kullanım, pitavastatinin EAA değerlerinde minör değişikliklere sebep olabilir. Ancak atazanavir+ritonavir, darunavir+ritonavir veya lopinavir+ritonavir kullanımı sırasında pitavastatin dozunun sınırlanmasına gerek yoktur.

Ezetimib ve glukuronid metaboliti, diyetel ve biliyer kolesterol emilimini inhibe eder. ALIPZA 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 ALIPZA ile birlikte uygulandığında pitavastatinin plazma konsantrasyonları üzerine klinik olarak anlamlı herhangi bir etki göstermemiştir.

Bilinen bir P-gp substratı olan digoksin ALIPZA 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 ALIPZA ile birlikte uygulanmasından etkilenmez. Ancak varfarin alan hastalar, tedavilerine pitavastatin eklendiğinde, diğer statin grubu ilaçlarda olduğu gibi, protrombin zamanı veya INR takibi yaptırmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir. Pediyatrik popülasyondaki etkileşimlerin kapsamı bilinmemektedir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ALIPZA tedavisi sırasında uygun korunma yöntemleri kullanılmalıdır. Eğer hasta hamile kalmayı planlıyorsa, hamile kalmadan en az 1 ay önce tedavi kesilmelidir.

Eğer hasta ALIPZA kullanımı sırasında gebe kalırsa tedavi hemen kesilmelidir.

Gebelik dönemi:

ALIPZA gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kolesterol ve diğer kolesterol biyosentez ürünleri fetüs gelişimi için esansiyeldir. Bu durumda HMG-CoA redüktaz inhibisyonunun fetüs üzerindeki potansiyel olumsuz riski, gebelik süresince anneye statin tedavisinin sağlayacağı yararlarından daha fazladır. Hayvan çalışmaları reproduktif toksisite gerçekleştiğine dair kanıt sunmaktadır, ancak teratojenik potansiyel bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi:

ALIPZA emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pitavastatinin sıçan sütüyle atıldığı görülmüştür ancak insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilité:

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Kontrollü klinik çalışmalarda, önerilen dozlarda, ALIPZA 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 ($< 1/10.000$); ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Bilinmiyor: Immün aracılı nekrotizan miyopati (IMNM) (bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Pollaküri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, malez, halsizlik, periferik ödem

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

Pediyatrik popülasyon

Klinik güvenilirlik veri tabanı, pitavastatin kullanan yaşları 6 ila 11 arasındaki 87 hasta ve yaşları 12 ila 17 arasındaki 55 hasta olmak üzere toplam 142 pediyatrik hasta için güvenilirlik verilerini içermektedir. Toplamda 91 hasta 1 yıl boyunca pitavastatin almış, bu hastaların 12'si 2.5 yıl ve 2'si 3 yıl boyunca pitavastatin kullanmıştır. Pitavastatin tedavisi gören hastaların %3'ünden azı advers olaylar sebebiyle ilacı bırakmıştır. Klinik programda pitavastatin ile ilişkili en sık raporlanan advers reaksiyonlar baş ağrısı (%4.9), miyalji (%2.1) ve abdominal ağrı (%4.9) olmuştur. Mevcut verilere dayanarak, advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyetinin çocuklarda ve ergenlerde erişkinlere benzer olması beklenmektedir.

Pazarlama Sonrası Deneyimler

Japonya'da yaklaşık 20,000 hasta üzerinde pazarlama sonrası prospektif bir gözlem 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 olayların çoğu hafif şiddettedir. İki yıl boyunca 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 reaksiyonlar ve sıklıkları şu şekildedir:

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek: Hepatik fonksiyon anormallikleri, hepatik bozukluk

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Miyopati, Rabdomiyoliz

Pazarlama sonrası gözlem çalışmasında hospitalizasyon gerektiren yalnızca iki rabdomiyoliz vakası rapor edilmiştir (hastaların %0,01'i).

Ayrıca, ALIPZA ile önerilen tüm kullanım dozları ile, talep edilmeden ulaşılan miyalji ve miyopatiyi de kapsayan kas iskelet bozukluklarına dair pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Akut börek yetmezliğini içeren veya içermeyen, fatal rabdomiyolizi de kapsayan; rabdomiyoliz raporları da ayrıca mevcuttur. Talep edilmeden ulaşılan raporlarda aşağıdaki istenmeyen etkiler de bildirilmiştir (sıklıklar, pazarlama sonrası 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 kullanımı sonucu bildirilmiştir:

- Uyku bozuklukları (kabus görme dahil)
- Hafıza kaybı
- Seksüel disfonksiyon
- Depresyon
- Özellikle uzun süreli tedavi ile görülen, ender interstisyel akciğer hastalığı (bkz. bölüm 4.4)
- Diabetes Mellitus: Sıklığı risk faktörlerinin (açlık kan şekeri $\geq 5,6$ 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: 0800 314 00 08; faks: 0312 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. Hemodiyaliz 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 alımını 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

ALIPZA 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 etkililik

Primer hiperkolesterolemi ve karışık dislipidemisi olan toplam 1687 hastada yapılan kontrollü klinik çalışmalarda 1239 hasta terapötik dozlarda ALIPZA almıştır (ortalama başlangıç LDL-C yaklaşık 4.8 mmol/L) ve ALIPZA 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 ALIPZA alanlarda %38-39 ve 4 mg ALIPZA 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 ALIPZA 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 etkililik bulguları farklı yaş alt-gruplarında (65-69, 70-74 ve 75 yaş üzeri) benzerdi.

İki veya daha fazla kardiyovasküler risk faktörle primer hiperkolesterolemi veya karışık dislipidemisi (ortalama başlangıç LDL-C'si 4.1 mmol/L) olan veya tip 2 diyabete ek olarak karışık dislipidemisi (ortalama başlangıç LDL-C'si 3,6 mmol/L) olan toplam 761 hastada yapılan (507'si ALIPZA 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 haftaya kadar süren uzun vadeli çalışmalarda, LDL-C'de sürekli ve stabil düşüşlerle ve HDL-C konsantrasyonlarının artmayı sürdürmesi ile EAS hedefine ulaşma devam etmiştir. 12 haftalık statin tedavisini tamamlamış 1346 hastanın dahil olduğu bir çalışmada (LDL-C'deki düşüş %42,3, EAS hedefine ulaşma%69, HDL-C yükselmesi %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 yükselmesi %14.3'tür.

Japonya'da yürütülmüş 2 yıllık gözlem çalışması uzatılarak (LIVES-01, bkz. Bölüm 4.8) hiperkolesterolemisi olan ve 1 mg, 2 mg ve 4 mg pitavastatin ile 2 yıl süreyle tedavi gören 6582 hasta, tedavilerine 3 yıl daha devam etmiştir (toplamda 5 yıl). Bu 5 yıl devam devam çalışma sırasında, LDL-C düşüşü (-%30,5) 3 aydan itibaren görülmeye başlanmıştır. HDL-C değerleri 3.ayda %1,7 oranında artmış 5 yılda %5,7 yükselmiştir. Başlangıçta daha düşük HDL-C değerleri (<40 mg/dL) olan hastalarda HDL-C seviyelerinde artış daha fazla olmuştur; örneğin serum seviyeleri 3.ayda %11,9 iken 5 yıl sonra %28,9'a yükseldiği gözlenmiştir.

Ateroskleroz

Pitavastatin 4 mg ve 20 mg atorvastatin ile 8 -12 ay boyunca tedavisinin, akut koroner sendrom için perkütanöz koroner girişim geçirecek 251 hastada, intravasküler ultrason kılavuzluğunda, koroner plak hacmi üzerindeki etkinliğin karşılaştırıldığı JAPAN-ACS çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada plak hacminde her iki tedavi için ortalama %17 oranında (pitavastatin ile %-16,9± 13,9 ve atorvastatin ile %-18,1±14,2) düşüş görülmüştür. Pitavastatin ve atorvastatin arasında eşit etkinlik kanıtlanmıştır. Her iki durumda da plak regresyonu, negatif damar remodelling ile ilişkili bulunmuştur (113,0 'ten 105,4 mm³). Bu

çalışmada plasebo kontrollü çalışmalardaki bulguların aksine, LDL-C düşüşü ve plak regresyonu arasında belirgin bir korelasyon olmamıştır. Mortalite ve morbidite üzerine yararlı etkileri değerlendirilmemiştir.

Diabetes Mellitus

Açık etiketli, prospektif kontrollü çalışmada bozulmuş glukoz toleransı olan 1269 Japon hasta yaşam tarzı değişikliklerine ALIPZA 1 mg/gün veya ALIPZA 2 mg/gün ilave edilerek ya da ilave edilmeyerek randomize edilmiştir. 2,8 yıl sonunda, kontrol grubundaki hastaların %45,7'sinde diyabet gelişmiş, bu oran ALIPZA grubunda %39,9 olmuştur, risk oranı 0,82 [%95 GA 0,68-0,99].

En az 12 hafta süren, randomize, kontrollü, çift-körlü çalışmalara dahil edilen, diyabeti olmayan 4815 hastanın meta-analizi gerçekleştirilmiştir (ortalama takip süresi 17,3 haftadır [SS 17,7 hafta]). Çalışmada, ALIPZA'nın yeni diyabet gelişme riski üzerine nötr bir etkisi olduğu gösterilirken (kontrol grubundaki hastaların %0,98'i, ALIPZA grubundaki hastaların %0,50'sinde diyabet gelişmiştir, rölatif risk 0.70 [%95 GA 0,30-1,61]) kontrol grubundaki hastaların %6,5'i (103/1579) plasebo ile, diğerleri atorvastatin, pravastatin ve simvastatin dahil diğer statinler ile tedavi edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Yüksek-risk hiperlipidemisi olan (açlık plazma LDL-C seviyeleri ≥ 160 mg/dL (4.1 mmol/L) veya ek risk faktörlerinin mevcut olduğu durumlarda LDL-C ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L)) çocuk ve adolesan hastalarda (6 yaş ve üzeri hastalar ile 17 yaşından küçük hastalar) gerçekleştirilen çift-körlü, randomize, çok merkezli, plasebo kontrollü NK-104-4.01EU isimli çalışmada, hastalar (n=106; 48 erkek and 58 kız) 12 hafta boyunca pitavastatin 1mg/gün, 2mg/gün, 4mg/gün veya plasebo almıştır. Çalışmaya başlarken hastaların çoğunluğuna heterozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı konmuş; hastaların ortalama %41'i 6 yaş ile 10 yaşından küçük olmuş ve sırasıyla %20, %9, %12 ve %9'u Tanner evre II, III, IV ve V olmuştur. Ortalama LDL-C, pitavastatin 1, 2 ve 4 mg ile sırasıyla % 23,5, % 30,1 ve % 39,3 azaldı; plasebo için bu oran % 1,0 olarak bulunmuştur.

NK-104-4.02EU isimli 52 haftalık, açık etiketli, uzatılmış, güvenlilik çalışmasında (12 haftalık plasebo kontrollü çalışmadan 87 hasta dahil; n = 113, 55 erkek ve 58 kız), yüksek riskli hiperlipidemisi olan çocuk ve adolesan hastalara (17 yaşında küçük, 6 yaş ve üzeri hastalar) 52 hafta boyunca pitavastatin verilmiştir. Tüm hastalar tedaviye günde 1 mg pitavastatin ile başlamış ve pitavastatin dozu, 4.ve 8.haftalarda ölçülen LDL-C seviyeleri esas alınarak optimum bir LDL-C tedavi hedefi < 110 mg/dL (2.8 mmol/L)'ye ulaşmak için 2 mg ve 4 mg'a titre edilmiştir. Çalışmaya başlarken hastaların ortalama %37'si 6 ile 10 yaş arasında ve sırasıyla ortalama %22, %11, %12 ve %13'ü Tanner evre II, III, IV ve V olmuştur. Hastaların çoğunluğunda (n = 103) pitavastatin dozu günde 4 mg'a kadar titre edildi. Ortalama LDL-C, 52. haftanın sonunda % 37,8 azaldı. 52. haftada toplam 47 hastada (% 42,0) American Heart Association (AHA) minimal LDL-C hedefi olan < 130 mg / dL'ye ve 23 hastada (% 20.5) AHA ideal LDL-C hedefi olan < 110 mg / dL'ye ulaşıldı. 52. haftanın

sonunda ortalama LDL-C'de düşüş: 6 yaş ve üzeri ile 10 yaşından küçük yaş aralığında %40,2 (n=42), 10 yaş ve üzeri ile 16 yaşından küçük yaş aralığında %36,7 (n=61) ve 16 yaş ve üzeri ile 17 yaşından küçük yaş aralığında %34,5 (n=9) oranında olmuştur. Hasta cinsiyetinin terapötik yanıt üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda 52.hafta sonunda ortalama TC % 29,5 ve ortalama TG % 7,6 azalmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı Pediyatrik Komitesi, 6 yaşın altındaki çocuklarda ve her yaştaki çocuğun homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde çalışma sonuçlarının sunulması yükümlülüğünden vazgeçmiştir.

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-glikoproteininin 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.

Eliminasyon:

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 ALIPZA'nın 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 (bkz. Bölüm 4.2).

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, ALIPZA kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda farmakokinetik veriler sınırlıdır. NK-104-4.01EU çalışmasında (bkz. Bölüm 5.1) seyrek numuneleme, dozdan 1 saat sonra pitavastatin plazma konsantrasyonları üzerinde doza bağlı bir etki ortaya koymuştur. Ayrıca, dozdan 1 saat sonraki konsantrasyonun vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu ve çocuklarda yetişkinlerden daha yüksek olabileceğini gösteren belirtiler mevcuttu.

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 yaştakiler için ALIPZA'nın güvenilirlik ve etkinliğini etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Non-klinik veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel, üreme toksisitesinin 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 pitavastinin 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

Tablet çekirdeği

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)
Düşük substitüe hidroksipropilselüloz
Hipromelloz (E646)
Magnezyum alüminyum metasilikat
Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipromelloz (E646)
Titanyum dioksit (E171)
Trietil sitrat (E1505)
Kolloidal anhidroz silika

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Ürünü ışıktan korumak için blisteri kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Beyaz PVdC kaplı PVC/Alüminyum blister. 30 veya 90 tabletlik kutularda.

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” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Adresi : Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad. No:36
Kapaklı/TEKİRDAĞ
Tel : 0282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

2014/477

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB' ün YENİLENME TARİHİ