

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pitipix 1 mg filmom obalené tablety

Pitipix 2 mg filmom obalené tablety

Pitipix 4 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pitipix 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg pitavastatínu (vo forme vápenatej soli pitavastínu).

Pitipix 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg pitavastatínu (vo forme vápenatej soli pitavastínu).

Pitipix 4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg pitavastatínu (vo forme vápenatej soli pitavastínu).

Pomocná látka so známym účinkom

	1 mg filmom obalené tablety	2 mg filmom obalené tablety	4 mg filmom obalené tablety
Laktóza (mg/tableta)	61,7	122,5	246,0

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

1 mg filmom obalené tablety: Hnedožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým označením 1 na jednej strane tablety. Rozmer tablety: priemer približne 6 mm.

2 mg filmom obalené tablety: Hnedooranžové, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým označením 2 na jednej strane tablety. Rozmer tablety: priemer približne 7 mm.

4 mg filmom obalené tablety: Hnedočervené, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrytým označením 4 na jednej strane tablety. Rozmer tablety: priemer približne 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pitipix je indikovaný na zníženie zvýšených hladín celkového cholesterolu (celkový-C) a LDL-cholesterolu (LDL-C) u dospelých, dospievajúcich a u detí vo veku 6 rokov alebo starších s primárnou hypercholesterolémiou vrátane heterozygotnej familiárnej hypercholesterolémie a s kombinovanou (zmiešanou) dyslipidémiou, keď odpoveď na diétu a iné nefarmakologické postupy nie je dostatočná.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred začatím liečby sa majú pacienti nastaviť na nízkocholesterolovú diétu. Je dôležité, aby všetci pacienti pokračovali v tejto diéte aj počas liečby.

Zvyčajná začiatková dávka je 1 mg raz denne. Úprava dávky sa má vykonávať v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch. Dávka sa má určiť individuálne podľa východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu, cieľa liečby a pacientovej odpovede na liečbu. Maximálna dávka je 4 mg jedenkrát denne.

Starší

U pacientov starších ako 70 rokov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.1 a časť 5.2).

Pediatrická populácia

Deti a dospievajúci vo veku 6 rokov a starší:

Pitipix používaný u detí majú vykonávať iba lekári so skúsenosťami s liečbou hyperlipidémie a priebeh liečby má byť pravidelne kontrolovaný.

U detí a dospievajúcich s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je zvyčajná začiatková dávka 1 mg denne. Úprava dávky sa má vykonávať v 4-týždňových alebo dlhších intervaloch. Dávka sa má určiť individuálne podľa východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu, cieľa liečby a pacientovej odpovede na liečbu. U detí vo veku 6 až 9 rokov je maximálna denná dávka 2 mg. U detí vo veku 10 rokov alebo starších maximálna denná dávka je 4 mg (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2).

Deti mladšie ako 6 rokov:

Bezpečnosť a účinnosť Pitipixu u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené a k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky, avšak pitavastatín sa má používať s opatnosťou. Údaje o dávke 4 mg sú obmedzené pre všetky stupne poruchy funkcie obličiek. Preto sa dávka 4 mg má použiť LEN s dôkladným sledovaním po titracii dávky. U pacientov so závažnou poruchou obličiek sa dávka 4 mg neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Pacienti s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa dávka 4 mg neodporúča. Pri dôkladnom sledovaní sa môže podať maximálna denná dávka 2 mg (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Spôsob podávania

Len na perorálne použitie a má sa prehltnúť vcelku. Pitipix sa môže užívať kedykoľvek v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla. Je žiaduce, aby pacient užíval tabletu každý deň v rovnakom čase. Liečba statínmi je vo všeobecnosti účinnejšia večer kvôli cirkadiánnemu rytmu metabolizmu lipidov.

Ak dieťa alebo dospievajúci nie je schopný prehltnúť tabletu vcelku, tabletu môže rozpustiť v pohári vody a ihneď vypiť. Aby sa zaistilo presné dávkovanie, pohár sa má opláchnuť ďalšou vodou a obsah sa má ihneď vypiť. Tablety sa nesmú rozpúšťať v kyslých ovocných šťavách alebo mlieku.

4.3 Kontraindikácie

Pitipix je kontraindikovaný:

- u pacientov so známou precitlivosťou na pitavastatín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedených v časti 6.1) alebo na iné statíny
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, aktívnym ochorením pečene alebo s nevysvetleným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz a akýmkoľvek zvýšením sérových transamináz (nad trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (upper limit of normal, ULN))

- u pacientov s myopatiou
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín
- v gravidite a počas laktácie a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné metódy

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na kostrové svalstvo

Tak ako s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi), existuje možnosť rozvoja myalgie, myopatie a zriedkavo rabdomyolýzy. Pacientov treba požiadať, aby hlásili akékoľvek svalové príznaky. Hladiny kreatínkinázy (CK) sa majú merať u každého pacienta, ktorý hlási bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť, najmä ak sú sprevádzané nevoľnosťou alebo horúčkou.

Kreatínkináza sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prítomnosti akejkoľvek inej pravdepodobnej príčiny zvýšenia CK, keďže sa sťažuje interpretácia hodnôt. Ak sa zaznamenajú zvýšené hodnoty CK (> 5 -krát ULN), je treba v priebehu 5 – 7 dní vykonať potvrdzujúci test.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Pitipix sa nesmie podávať súbežne so systémovými liekovými formami kyseliny fusidovej alebo v priebehu 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa použitie kyseliny fusidovej považuje za nevyhnutné, sa má liečba statínmi počas trvania liečby kyselinou fusidovou prerušiť. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú a statíny v kombinácii (pozri časť 4.5). Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia akékoľvek príznaky svalovej slabosti, bolesti a citlivosti.

Liečba statínmi sa môže znovu začať 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, keď je potrebné predĺžené podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, súbežné podávanie Pitipixu a kyseliny fusidovej sa má zvážiť prípad od prípadu a pod prísny lekárskym dohľadom.

Pred liečbou

Pitipix, tak ako iné statíny, sa má predpisovať s opatnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínkinázy sa má vyšetriť, aby sa stanovila východisková hodnota, pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreóza,
- osobná alebo rodinná anamnéza hereditárnej svalovej poruchy,
- predchádzajúca anamnéza muskulárnej toxicity po podaní fibrátov alebo iných statínov,
- anamnéza ochorenia pečene alebo nadmerné požívanie alkoholu,
- starší pacienti (nad 70 rokov) s predispozičnými faktormi rabdomyolýzy.

V takýchto prípadoch sa odporúča klinické monitorovanie a má sa zvážiť riziko liečby v porovnaní s možným prínosom liečby. Ak sú hodnoty CK 5 -krát ULN, liečba Pitipixom sa nemá začať.

Počas liečby

Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, slabosť alebo kŕče. Hladiny kreatínkinázy majú byť stanovené a ak dôjde k vzostupu hladín CK (> 5 -krát ULN), liečba sa má ukončiť. Ak sú svalové symptómy závažné, aj keď sú hladiny CK ≤ 5 -krát, má sa zvážiť ukončenie liečby. Po úprave symptómov a hodnôt CK sa má zvážiť opätovné podávanie Pitipixu v dávke 1 mg a pacienta treba starostlivo sledovať.

Účinky na pečeň

Podobne ako pri iných statínoch, Pitipix má byť používaný s opatnosťou u pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo u pacientov, ktorí pravidelne konzumujú nadmerné množstvo alkoholu. Pred začiatkom liečby pitavastínom a potom pravidelne počas liečby sa majú vykonať funkčné testy pečene. Liečba Pitipixom sa má ukončiť u pacientov, ktorí majú trvalé zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT a AST) presahujúce 3-krát ULN.

Účinky na obličky

Pitipix má byť používaný s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Zvyšovanie dávky sa má začať len pri dôkladnom sledovaní. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa dávka 4 mg neodporúča (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu, môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. Pacienti s rizikom hyperglykémie (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) majú byť klinicky a biochemicky monitorovaní v súlade s národnými odporúčaniami. V štúdiách sledovania bezpečnosti po uvedení na trh, ani v prospektívnych štúdiách nebol však potvrdený signál o riziku diabetu pre pitavastín (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné ukončiť liečbu statínmi.

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o dlhodobom účinku na rast a sexuálne dospievanie u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov alebo starších užívajúcich Pitipix. Dospievajúce ženy majú byť počas liečby Pitipixom informované o vhodných antikoncepčných opatreniach (pozri časť 4.3, časť 4.6).

Iné účinky

Počas liečby erytromycínom, inými makrolidovými antibiotikami alebo kyselinou fusidovou sa odporúča dočasné prerušenie liečby Pitipixom (pozri časť 4.5). Pitipix sa má používať s opatnosťou u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú myopatiu (napr. fibráty alebo niacín pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Pitipix obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Pitipix sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pitavastátin je aktívne transportovaný do ľudských hepatocytov viacerými hepatálnymi transportérmi (vrátane polypeptidu transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptide, OATP)), ktoré sa môžu podieľať na niektorých z nasledujúcich interakcií.

Cyklosporín: Súbežné podávanie jednorazovej dávky cyklosporínu s pitavastínom v rovnovážnom stave viedlo k 4,6-násobnému zvýšeniu AUC pitavastínu. Účinok cyklosporínu v rovnovážnom stave

na pitavastatín v rovnovážnom stave nie je známy. Pitipix je kontraindikovaný u pacientov liečených cyklosporínom (pozri časť 4.3).

Erytromycín: Súbežné podávanie s pitavastatínom viedlo k 2,8-násobnému zvýšeniu AUC pitavastatínu. Počas liečby erytromycínom alebo inými makrolidovými antibiotikami sa odporúča dočasné prerušenie liečby Pitipixom.

Gemfibrozil a iné fibráty: Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s myopatiou. Súbežné podávanie fibrátov so statínmi bolo spojené so zvýšeným rizikom myopatie a rabdomyolýzy. Pitipix sa má podávať s opatnosťou ak je užívaný súbežne s fibrátmi (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetických štúdiách viedlo súbežné podávanie pitavastatínu s gemfibrozilom k 1,4-násobnému zvýšeniu AUC pitavastatínu a k 1,2-násobnému zvýšeniu AUC s fenofibrátom.

Niacín: Interakčné štúdie s pitavastatínom a niacínom sa neuskutočnili. Použitie samotného niacínu bolo spojené s myopatiou a rabdomyolýzou, keď sa používal ako monoterapia. Preto sa má Pitipix podávať s opatnosťou, keď sa používa súbežne s niacínom.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy, sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamická, farmakokinetická, alebo oboje) je doposiaľ neznámy. Boli zaznamenané prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych) u pacientov užívajúcich túto kombináciu. Ak je liečba systémovou kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba Pitipixom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

Rifampicín: Súbežné podávanie s pitavastatínom v rovnakom čase viedlo k 1,3-násobnému zvýšeniu AUC pitavastatínu v dôsledku zníženého vychytávania pečňou.

Inhibitory proteázy a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy: Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru, atazanaviru alebo efavirenzu s Pitipixom v rovnakom čase môže viesť k malým zmenám v AUC pitavastatínu.

Ezetimib a jeho glukuronidový metabolit inhibujú absorpciu cholesterolu z potravy a žlčových ciest. Súbežné podávanie pitavastatínu nemal vplyv na plazmatické koncentrácie ezetimibu alebo glukuronidového metabolitu a ezetimib nemal žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie pitavastatínu.

Inhibitory CYP3A4: Interakčná štúdia s itrakonazolom a grapefruitovou šťavou, známe inhibitory CYP3A4, nemali klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie pitavastatínu.

Digoxín, známy P-gp substrát, neinteragoval s pitavastatínom. Počas súbežného podávania nenastali žiadne významné zmeny v koncentráciách pitavastatínu ani digoxínu.

Warfarín: Farmakokinetika a farmakodynamika v rovnovážnom stave (INR a PT) warfarínu u zdravých dobrovoľníkov nebola ovplyvnená súbežným podávaním 4 mg pitavastatínu denne. Tak ako u iných statínov, pacienti užívajúci warfarín však majú mať monitorovaný protrombínový čas alebo INR, keď sa k ich liečbe pridá Pitipix.

Glekaprevir a pibrentasvir: Súbežné podávanie inhibítorov HMG-COA reduktázy a glekapreviru/pibrentasviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie inhibítorov HMG-COA reduktázy. Pitavastatín sa neskúmal, ale je pravdepodobné, že sa vyskytne rovnaká interakcia. Na začiatku liečby s glekaprevirom/pibrentasvirom sa odporúča najnižšia dávka Pitipixu a odporúča sa klinické sledovanie pacientov užívajúcich túto kombináciu.

Pediatrická populácia

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len u dospelých. Rozsah interakcií u pediatrickej populácie nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pitipix je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby pitavastatínom používať vhodné antikoncepčné metódy. Keďže cholesterol a iné produkty jeho biosyntézy sú pre vývoj plodu nenahraditeľné, potenciálne riziká vyplývajúce z inhibície HMG-CoA-reduktázy prevažujú nad prínosom liečby počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ale žiadny teratogénny potenciál (pozri časť 5.3) Ak pacientka plánuje otehotnieť, liečba sa má ukončiť najmenej jeden mesiac pred počatím. Ak počas užívania pitavastatínu pacientka otehotnie, liečba sa musí okamžite ukončiť.

Dojčenie

Pitipix je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3). U potkanov sa pitavastatín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa vylučuje do ľudského mlieka.

Fertilita

Žiadne aktuálne údaje.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistuje žiaden príklad nežiaducich udalostí, ktorý by naznačoval, že pacienti užívajúci Pitipix budú mať akékoľvek zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať nebezpečné stroje, ale treba vziať do úvahy, že boli hlásené závraty a somnolencia počas liečby Pitipixom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V kontrolovaných klinických štúdiách pri odporúčaných dávkach, menej ako 4 % pacientov liečených pitavastatínom ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. V kontrolovaných klinických štúdiách bola myalgia najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s pitavastatínom.

Súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie a frekvencie pozorované v celosvetových kontrolovaných klinických štúdiách a v rozšírených štúdiách pri odporúčaných dávkach sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Anorexia

Psychické poruchy

Menej časté: Insomnia

Poruchy nervového systému

Časté: Bolesť hlavy

Menej časté: Závrat, dysgeúzia, somnolencia

Neznáme: Myasténia gravis

Poruchy oka

Zriedkavé: Znížená zraková ostrosť

Neznáme: Očná myasténia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Tinnitus

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Zápcha, hnačka, dyspepsia, nauzea

Menej časté: Bolesť brucha, sucho v ústach, vracanie

Zriedkavé: Glosodýnia, akútna pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Menej časté: Zvýšenie hepatálnych transamináz (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza)

Zriedkavé: Cholestatická žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Pruritus, vyrážka

Zriedkavé: Urtikária, erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: Myalgia, artralgia

Menej časté: Svalové kŕče

Neznáme: Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: Polakizúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Asténia, malátnosť, únava, periférny edém

V kontrolných klinických štúdiách sa vyskytla zvýšená hladina kreatínkinázy v krvi na 3-násobok hornej hranice referenčných hodôt (ULN) u 49 z 2 800 (1,8%) pacientov užívajúcich pitavastatín. Hladiny ≥ 10 -násobku ULN so súčasnými svalovými príznakmi boli zriedkavé a pozorovali sa len u jedného pacienta z 2 406 liečeného 4 mg pitavastatínu (0,04 %) v programe klinických skúšaní.

Pediatrická populácia

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti u 142 pediatrických pacientov, ktorí dostávali pitavastatín, z ktorých 87 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 11 rokov a 55 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 12 až 17 rokov. Celkovo, 91 pacientov dostávalo pitavastatín 1 rok, 12 pacientov dostávalo pitavastatín 2,5 roka a 2 pacienti 3 roky.

Menej ako 3 % pacientov liečených pitavastatínom ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s pitavastatínom v klinickom programe boli bolesť hlavy (4,9 %), myalgia (2,1 %) a bolesť brucha (4,9 %). Na základe dostupných údajov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií bude podobná u detí a dospievajúcich ako u dospelých.

Skúsenosti po uvedení na trh

Dvojročná prospektívna postmarketingová sledovacia štúdia sa uskutočnila u takmer 20 000 pacientov v Japonsku. Prevažná väčšina z 20 000 pacientov v štúdiu bola liečená 1 mg alebo 2 mg pitavastatínu a nie 4 mg. 10,4 % pacientov hlásilo nežiaduce udalosti, pri ktorých nebolo možné vylúčiť príčinnú súvislosť s pitavastatínom a 7,4 % pacientov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Miera myalgie bola 1,08 %. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna. Miera nežiaducich udalostí bola vyššia počas 2 rokov u pacientov s alergiou na lieky v anamnéze (20,4 %) alebo ochorením pečene alebo obličiek (13,5 %).

Nežiaduce reakcie a frekvencie pozorované v prospektívnej postmarketingovej sledovacej štúdii, ale nie v celosvetových kontrolovaných klinických štúdiách, pri odporúčaných dávkach, sú uvedené nižšie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene, porucha pečene

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: Myopatia, rabdomyolýza

V postmarketingovej sledovacej štúdii sa vyskytli dve hlásenia rabdomyolýzy vyžadujúcej hospitalizáciu (0,01 % pacientov).

Okrem toho existujú nevyžiadané postmarketingové hlásenia o účinkoch na kostrové svaly vrátane myalgie a myopatie u pacientov liečených pitavastatínom pri všetkých odporúčaných dávkach. Boli tiež hlásené prípady rabdomyolýzy s akútnym zlyhaním obličiek a bez neho, vrátane fatálnej rabdomyolýzy. Boli tiež prijaté nevyžiadané hlásenia o nasledujúcich udalostiach (frekvencia je založená na frekvencii pozorovanej v postmarketingových štúdiách):

Poruchy nervového systému

Menej časté: Hypoestézia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: Diskomfort brucha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: Angioedém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: Syndróm podobný lupusu

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: Gynekomastia

Skupinové účinky statínov

Pri niektorých statínoch boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- Poruchy spánku zahŕňajúce nočné mory
- Strata pamäti
- Sexuálna dysfunkcia
- Depresia
- Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba v prípade predávkovania. Pacient má byť liečený symptomaticky a podľa potreby sa majú vykonať podporné opatrenia. Je potrebné sledovať funkcie pečene a hladiny CK. Hemodialýza pravdepodobne nemá prospešný účinok.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy, ATC kód: C10AA08.

Mechanizmus účinku

Pitavastatín kompetitívne inhibuje HMG-CoA reduktázu, enzým obmedzujúci rýchlosť biosyntézy cholesterolu a inhibuje syntézu cholesterolu v pečeni. Výsledkom je zvýšená expresia LDL receptorov v pečeni, čo podporuje vychytávanie cirkulujúceho LDL z krvi, znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu (LDLC) v krvi. Jeho trvalá inhibícia syntézy cholesterolu v pečeni znižuje sekréciu VLDL do krvi a znižuje hladiny triglyceridov (TG) v plazme.

Farmakodynamické účinky

Pitavastatín znižuje zvýšený LDL-C, celkový cholesterol a triglyceridy a zvyšuje HDL-cholesterol (HDL-C). Znižuje hladiny Apo-B a spôsobuje variabilné zvýšenie hladiny ApoA-I (pozri tabuľku 1). Znižuje tiež non-HDL-C a zvýšené pomery TC/HDL-C a ApoB/ApoA-I.

Tabuľka 1. Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (upravené priemerné percento zmien v porovnaní s východiskovými hodnotami za 12 týždňov)

Dávka	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	ApoA-I
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,0	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*neupravené

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách, do ktorých bolo zaradených celkovo 1 687 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou, vrátane 1 239 pacientov liečených terapeutickými dávkami (priemerná východisková hodnota LDL-C približne 4,8 mmol/l), pitavastatín trvalo znižoval LDL-C, TC, non-HDL-C, TG a Apo-B a zvýšené koncentrácie HDL-C a ApoA-I. Pomery TC/HDL-C a ApoB/ApoA-I sa znížili. LDL-C sa znížil o 38 až 39 % pri pitavastatíne 2 mg a o 44 až 45 % pri pitavastatíne 4 mg. Väčšina pacientov užívajúcich 2 mg dosiahla liečebný cieľ Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS) pre LDL-C (<3 mmol/l).

V kontrolovanom klinickom skúšaní u 942 pacientov vo veku ≥ 65 rokov (434 liečených pitavastatínom 1 mg, 2 mg alebo 4 mg) s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou (priemerná východisková hodnota LDL-C približne 4,2 mmol/l) boli hodnoty LDL-C znížené o 31 %, 39,0 % a 44,3 % a približne 90 % pacientov dosiahlo cieľ liečby EAS. Viac ako 80 % pacientov súbežne užívalo lieky, ale výskyt nežiaducich udalostí bol podobný vo všetkých liečebných skupinách a menej ako 5 % pacientov odstúpilo zo štúdie v dôsledku nežiaducich udalostí. Zistenia bezpečnosti a účinnosti boli podobné u pacientov v rôznych vekových podskupinách (65-69, 70-74 a ≥ 75 rokov).

V kontrolovaných klinických skúšaní, do ktorých bolo zaradených celkovo 761 pacientov (507 liečených pitavastatínom 4 mg), ktorí mali primárnu hypercholesterolémiu alebo zmiešanú dyslipidémiu, s 2 alebo viacerými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (priemerná východisková hodnota LDL-C približne 4,1 mmol/l) alebo zmiešanú dyslipidémiu s diabetom 2. typu (priemerná východisková hodnota LDL-C približne 3,6 mmol/l) približne 80 % dosiahlo príslušný cieľ EAS (buď 3 alebo 2,5 mmol/l, v závislosti od rizika). LDL-C sa v skupinách pacientov znížil o 44 % a 41 %.

V dlhodobých štúdiách s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou v trvaní až do 60 týždňov sa dosahovanie cieľa EAS udržiavalo pretrvávajúcim a stabilným znižovaním LDL-C a koncentrácie HDL-C sa naďalej zvyšovali. V štúdiu s 1 346 pacientmi, ktorí ukončili 12-týždňovú liečbu statínmi (zníženie LDL-C 42,3 %, dosiahnutie cieľa EAS 69 %, zvýšenie HDL-C 5,6 %) boli hodnoty po ďalších 52 týždňoch liečby pitavastatínom 4 mg LDL-C redukcia 42,9 %, dosiahnutie cieľa EAS 74 %, zvýšenie HDL-C 14,3 %.

V predĺžení dvojročnej sledovacej štúdie uskutočnenej v Japonsku (LIVES-01, pozri časť 4.8) 6 582

pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí dostávali liečbu pitavastatínom 1, 2 alebo 4 mg počas 2 rokov, pokračovalo v liečbe ďalšie 3 roky (celková liečba 5 rokov). Počas tejto 5-ročnej štúdie sa zníženie LDL-C (-30,5 %) udržalo od 3 mesiacov počas trvania štúdie, hodnoty HDL-C sa zvýšili o 1,7 % po 3 mesiacoch na 5,7 % po 5 rokoch, s vyšším HDL-C zvýšením pozorovaným u pacientov s nižšími východiskovými hodnotami HDL-C (< 40 mg/dl), napr. sérové hladiny sa zvýšili o 11,9 % po 3 mesiacoch na 28,9 % po 5 rokoch.

Ateroskleróza

Štúdia JAPAN-ACS porovnávala účinky 8 až 12-mesačnej liečby pitavastatínom 4 mg alebo atorvastatínom 20 mg na objem koronárneho plaku u 251 pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu pre akútny koronárny syndróm, riadenú intravaskulárnym ultrazvukom. Táto štúdia preukázala približne 17 % zníženie objemu plakov pri oboch spôsoboch liečby (-16,9 ± 13,9 % s pitavastatínom a -18,1 ± 14,2 % s atorvastatínom). Non-inferiorita bola preukázaná medzi pitavastatínom a atorvastatínom a naopak. V oboch prípadoch bola regresia plaku spojená s negatívnou remodeláciou cievy (113,0 až 105,4 mm³). V tejto štúdii nebola žiadna významná korelácia medzi znížením LDL-C a regresiou plakov, na rozdiel od zistení v placebom kontrolovaných štúdiách.

Priaznivé účinky na mortalitu a morbiditu ešte neboli vyhodnotené.

Diabetes mellitus

V otvorenej prospektívnej kontrolovanej štúdii u 1 269 japonských pacientov s poruchou glukózovej tolerancie randomizovaných na úpravu životného štýlu s pitavastatínom alebo bez pitavastatínu 1 mg alebo 2 mg denne sa u 45,7 % pacientov v kontrolnej skupine vyvinul diabetes v porovnaní s 39,9 % pacientov v pitavastatínovej skupine počas obdobia 2,8 roka, pomer rizika 0,82 [95 % IS 0,68 – 0,99].

Metaanalýza 4 815 nediabetických pacientov zaradených do randomizovaných kontrolovaných dvojito zaslepených štúdií v trvaní najmenej 12 týždňov (priemer sledovania 17,3 týždňa [SD 17,7 týždňa]) preukázala neutrálny účinok pitavastatínu na riziko nových - nástup cukrovky (0,98 % pacientov v kontrolnej skupine a 0,50 % pacientov s pitavastatínom sa rozvinul diabetes, relatívne riziko 0,70 [95 % IS 0,30-1,61]), zatiaľ čo 6,5 % (103/1 579) kontrolných pacientov bolo liečených placebom; zvyšok bol liečený statínmi vrátane atorvastatínu, pravastatínu a simvastatínu.

Pediatrická populácia

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii NK-104-4.01EU (n = 106; 48 mužov a 58 žien) detských a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 6 rokov a < 17 rokov) s vysoko rizikovou hyperlipidémiou (plazmatické hladiny LDL-C nalačno ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) alebo LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) s ďalšími rizikovými faktormi) dostávali pitavastatín 1 mg, 2 mg, 4 mg alebo placebo denne počas 12 týždňov.

Pri vstupe do štúdie bola u väčšiny pacientov diagnostikovaná heterozygotná familiárna hypercholesterolémia, približne 41 % pacientov bolo vo veku 6 až < 10 rokov a približne 20 %, 9 %, 12 % a 9 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV, V, v uvedenom poradí. Priemerný LDL-C sa znížil o 23,5 %, 30,1 % a 39,3 % pitavastatínom 1, 2 a 4 mg, v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,0 % pri placebe.

V 52-týždňovej otvorenej predĺženej a bezpečnostnej štúdii NK-104-4.02EU (n = 113, vrátane 87 pacientov z 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie; 55 mužov a 58 žien) detí a dospievajúcich pacientov (≥ 6 rokov vo veku a < 17 rokov) s vysokorizikovou hyperlipidémiou dostávali pitavastatín počas 52 týždňov. Všetci pacienti začali liečbu pitavastatínom v dávke 1 mg denne a dávka pitavastatínu sa mohla titrovať na 2 mg a 4 mg, aby sa dosiahol optimálny cieľ liečby LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na základe LDL -C hodnoty v 4. a 8. týždni. Pri vstupe do štúdie bolo približne 37 % pacientov vo veku 6 až < 10 rokov a približne 22 %, 11 %, 12 % a 13 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV, a V, v uvedenom poradí. Všetci pacienti začali liečbu pitavastatínom v dávke 1 mg denne a dávka pitavastatínu sa mohla titrovať na 2 mg a 4 mg, aby sa dosiahol optimálny cieľ liečby LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na základe LDL -C hodnoty v 4. a 8. týždni. Pri vstupe do štúdie bolo približne 37 % pacientov vo veku 6 až < 10 rokov a približne 22 %, 11 %, 12 % a 13 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV, a V, v uvedenom poradí.

12 % a 13 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV a V, v uvedenom poradí. Väčšina pacientov (n = 103) bola titrovaná na 4 mg pitavastatínu denne. Priemerný LDL-C bol znížený o 37,8 % na konci 52. týždňa. Celkovo 47 pacientov (42,0 %) dosiahlo AHA (American Heart Association) minimálny cieľ LDL-C <130 mg/dl a 23 pacientov (20,5 %) dosiahlo AHA ideálny cieľ LDL-C <110 mg/dl v 52. týždni. Zníženie priemerného LDL-C na konci 52. týždňa bolo 40,2 % u pacientov vo veku ≥ 6 až <10 rokov (n = 42), 36,7 % u pacientov vo veku ≥ 10 až <16 rokov (n = 61) a 34,5 % u pacientov vo veku ≥ 16 až <17 rokov (n = 9). Nezdá sa, že by pohlavie pacienta malo vplyv na odpoveď. Okrem toho sa priemerná hodnota TC znížila o 29,5 % a priemerná hodnota TG sa znížila o 7,6 % na konci 52. týždňa.

Pediatrický výbor Európskej liekovej agentúry udelil výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií u detí mladších ako 6 rokov a pri liečbe detí všetkých vekových skupín s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou.

HIV populácia

Účinnosť pitavastatínu a iných statínov na LDL-C je znížená u pacientov s hypercholesterolémiou spojenou s infekciou HIV alebo jej liečbou v porovnaní s pacientmi s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou bez HIV.

V štúdií INTREPID celkovo 252 HIV-infikovaných pacientov s dyslipidémiou (n = 126 v skupine) vstúpilo do 4-týždňového vymývacieho/diétneho úvodného obdobia a potom boli randomizovaní na pitavastatín v dávke 4 mg jedenkrát denne alebo pravastatín 40 mg počas 52 týždňov. Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bol hodnotený v 12. týždni.

Sérový LDL-C nalačno sa znížil o 31 % a 30 % v skupine liečenej pitavastatínom a o 21 % a 20 % v skupine liečenej pravastatínom počas 12 a 52 týždňov (priemerný rozdiel v liečbe LS -9,8 %, $P < 0,0001$ v 12. týždni a -8,4 % $P = 0,0007$ v 52. týždni). Bol štatisticky významný rozdiel v liečbe v priemernej percentuálnej zmene oproti východiskovej hodnote do 12. a 52. týždňa pre sekundárne koncové ukazovatele účinnosti TC, non-HDL-C a ApoB, s väčším poklesom v skupine liečenej pitavastatínom ako v skupine liečenej pravastatínom pre každý parameter. Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály alebo nežiaduce skúsenosti s pitavastatínom 4 mg. V 52. týždni bolo hlásené virologické zlyhanie (definované ako hodnota vírusovej záťaže HIV-1 RNA > 200 kópií/ml a > 0,3-log nárast oproti východiskovej hodnote) u 4 jedincov (3,2 %) v skupine pitavastatínu a 6 jedincov (4,8 % v skupine s pravastatínom, bez štatisticky významných rozdielov medzi liečbami).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pitavastatín sa rýchlo absorbuje z horného gastrointestinálneho traktu a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu jednej hodiny po perorálnom podaní. Absorpcia nie je ovplyvnená jedlom. Nezmenený liek prechádza enterohepatálnou cirkuláciou a je dobre absorbovaný z jejuna a ilea. Absolútna biologická dostupnosť pitavastatínu je 51 %.

Distribúcia

Pitavastatín sa z viac ako 99 % viaže na bielkoviny v ľudskej plazme, hlavne na albumín a α_1 -kyslý glykoproteín, a priemerný distribučný objem je približne 133 l. Pitavastatín sa aktívne transportuje do hepatocytov, miesta účinku a metabolizmu, viacerými pečeňovými transportérmi vrátane OATP1B1 a OATP1B3. Plazmatická AUC je variabilná s približne 4-násobným rozsahom medzi najvyššou a najnižšou hodnotou. Štúdie s SLCO1B1 (gén, ktorý kóduje OATP1B1) naznačujú, že polymorfizmus tohto génu by mohol zodpovedať za veľkú časť variability v AUC. Pitavastatín nie je substrátom pre P-glykoproteín.

Biotransformácia

Nezmenený pitavastatín je prevládajúca časť lieku v plazme. Hlavným metabolitom je inaktívny laktón, ktorý sa tvorí prostredníctvom konjugátu pitavastatín-glukuronidu esterového typu prostredníctvom UDP glukuronozyltransferázy (UGT1A3 a 2B7). Štúdie *in vitro* s použitím

13 izoformiem ľudského cytochrómu P450 (CYP) naznačujú, že metabolizmus pitavastatínu prostredníctvom CYP je minimálny; CYP2C9 (a v menšej miere CYP2C8) je zodpovedný za metabolizmus pitavastatínu na menšie metabolity.

Eliminácia

Nezmenený pitavastatín sa rýchlo vylučuje z pečene žľou, ale podlieha enterohepatálnej recirkulácii, čo prispieva k trvaniu jeho účinku. Menej ako 5 % pitavastatínu sa vylučuje močom. Plazmatický eliminačný polčas sa pohybuje od 5,7 hodín (jednorazová dávka) do 8,9 hodín (ustálený stav) a zdanlivý geometrický priemer perorálneho klírensu je 43,4 l/h po jednorazovej dávke.

Účinok jedla

Maximálna plazmatická koncentrácia pitavastatínu sa znížila o 43 %, keď sa pitavastatín užíval s jedlom s vysokým obsahom tukov, ale AUC sa nezmenila.

Osobitné populácie

Starší: Vo farmakokinetickej štúdii, ktorá porovnávala zdravých mladých a starších dobrovoľníkov (≥ 65 rokov), bol AUC pitavastatínu 1,3-krát vyšší u starších jedincov. Toto nemá žiadny vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť pitavastatínu u starších pacientov v klinických skúšaniach.

Pohlavie: Vo farmakokinetickej štúdii, ktorá porovnávala zdravých dobrovoľníkov mužského a ženského pohlavia, sa AUC pitavastatínu u žien zvýšil 1,6-násobne. Toto nemá žiadny vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť pitavastatínu u žien v klinických skúšaniach.

Rasa: Nezistil sa žiadny rozdiel vo farmakokinetickom profile pitavastatínu medzi japonskými a beloškými (kaukazská rasa) zdravými dobrovoľníkmi, keď sa vzal do úvahy vek a telesná hmotnosť.

Pediatrická populácia: K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich. V štúdii NK-104-4.01EU (pozri časť 5.1) malý počet vzoriek odhalil od dávky závislý účinok na plazmatické koncentrácie pitavastatínu 1 hodinu po dávke. Existujú aj náznaky, že koncentrácia 1 hodinu po dávke súvisela (nepriamo) s telesnou hmotnosťou a môže byť vyššia u detí ako u dospelých.

Renálna insuficiencia: U pacientov so stredne závažným ochorením obličiek a u pacientov na hemodialýze boli hodnoty AUC zvýšené 1,8-násobne a 1,7-násobne, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2).

Hepatálna insuficiencia: U pacientov s miernou (Child-Pugh A) poruchou funkcie pečene bola AUC 1,6-krát vyššia ako u zdravých jedincov, zatiaľ čo u pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene bola AUC 3,9-krát vyššia. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2). Pitipix je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe výsledkov konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Indikácie renálnej toxicity sa pozorovali u opíc pri expozíciách vyšších ako u dospelých ľudí, ktorým sa podávala maximálna denná dávka 4 mg a vylučovanie močom hrá oveľa väčšiu úlohu u opíc ako u iných živočíšnych druhov. Štúdie *in vitro* s pečenevými mikrozómami naznačujú, že môže ísť o špecifický metabolit pre opice. Je nepravdepodobné, že by účinky na obličky pozorované u opíc mali klinický význam pre ľudí, avšak možnosť nežiaducich reakcií na obličky nemožno úplne vylúčiť. Je nepravdepodobné, že by účinky na obličky pozorované u opíc mali klinický význam pre ľudí, avšak možnosť nežiaducich reakcií na obličky nemožno úplne vylúčiť.

Pitavastatín nemal žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť a nepreukázal sa ani

teratogénny potenciál. Pri vysokých dávkach sa však pozorovala materská toxicita. Štúdia na potkanoch naznačila úmrtnosť matiek v termíne alebo v blízkosti termínu sprevádzaná úmrtiami plodu a novonarodených zvierat pri dávkach 1 mg/kg/deň (približne 4-krát vyššie ako najvyššia dávka u ľudí na základe AUC). Neuskutočnili sa žiadne štúdie na mláďatách zvierat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laktóza, monohydrát

hypromelóza 5 cP

hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná

stearát horečnatý

Obalová vrstva

hypromelóza 6 cP

oxid titaničitý (E171)

mastenec

propylénglykol (E1520)

oxid železitý, žltý (E172) – *len pre 1 mg a 2 mg tablety*

oxid železitý, červený (E172) – *len pre 2 mg a 4 mg tablety*

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC//Alu): 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Blister (PVC/PVDC//Alu) kalendárne balenie: 7, 28, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Blister (perforované jednodávkové blistre, PVC/PVDC//Alu): 7×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1 alebo 100×1 filmom obalená tableta v škatuľke.

Blister (perforované jednodávkové blistre, PVC/PVDC//Alu) kalendárne balenie: 7×1, 28×1, 56×1 alebo 84×1 filmom obalená tableta v škatuľke.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Pitipix 1 mg filmom obalené tablety: 31/0170/25-S
Pitipix 2 mg filmom obalené tablety: 31/0171/25-S
Pitipix 4 mg filmom obalené tablety: 31/0172/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).