

VI.2 Elementy streszczenia przeznaczonego do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pitawastatyna należy do grupy produktów leczniczych określanych mianem statyn, które są stosowane w celu korygowania stężenia lipidów (tłuszczów) we krwi. Statyny działają poprzez obniżanie stężenia cholesterolu we krwi i mogą również wspomagać zwrotne wchłanianie cholesterolu, który nagromadził się w ścianach naczyń krwionośnych, zapobiegając dalszej blokadzie naczyń krwionośnych i wystąpieniu zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu. Wysokie stężenie cholesterolu to najważniejszy modyfikowalny czynnik ryzyka miażdżycy, choroby układu sercowo-naczyniowego (w tym choroby wieńcowej) oraz innych powikłań sercowo-naczyniowych. Statyny są wykorzystywane u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, złożoną dyslipidemią (zaburzeniem gospodarki tłuszczami), gdy odpowiedź na kontrolę diety i inne nefarmakologiczne metody leczenia jest niedostateczna. Pierwotna hipercholesterolemia oraz złożona dyslipidemia mogą wystąpić u niektórych dzieci, w szczególności u dzieci ze znacznymi obciążeniami w wywiadzie rodzinnym. Hipercholesterolemia występuje nawet u połowy osób dorosłych, natomiast rodzinna hipercholesterolemia jest stwierdzana u około 1 na 200 osób.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia

Stosowanie pitawastatyny było oceniane w kompleksowym programie klinicznych prac rozwojowych, obejmującym około 77 badań. Pierwszorzędową miarą oceny skuteczności w badaniach klinicznych było obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL („złego cholesterolu”), zgodnie z powszechnie przyjętymi wytycznymi międzynarodowymi. Skuteczność w odniesieniu do wszystkich parametrów gospodarki lipidowej (cholesterolu całkowitego [TC], trójglicerydów [TG] i cholesterolu frakcji HDL) była porównywalna do skuteczności obserwowanej w przypadku innych statyn dostępnych aktualnie na rynku, chociaż w tych badaniach nie stosowano maksymalnych dawek innych statyn. Po 12 tygodniach leczenia pitawastatyną zakresy docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL wynosiły, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, odpowiednio 70–83% i 60–81% dla 3 dawek pitawastatyny.

Skuteczność obserwowano w przypadku wszystkich pierwotnych zaburzeń gospodarki lipidowej (hipercholesterolemii, złożonej dyslipidemii oraz dziedzicznej hipercholesterolemii rodzinnej, a także w różnych podgrupach). Stwierdzono utrzymanie skuteczności w okresie 1 roku leczenia, co ustalono na podstawie parametrów gospodarki lipidowej (obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL) oraz utrzymania wartości docelowej stężenia cholesterolu frakcji LDL, i nie odnotowano dowodów na wystąpienie nietolerancji. Dodatkowo podawanie pitawastatyny skutkowało obniżeniem stężenia innych parametrów gospodarki lipidowej: stężenia cholesterolu całkowitego (TC), trójglicerydów (TG), cholesterolu nie-HDL oraz Apo-B, a także wzrostem stężenia cholesterolu frakcji HDL (określanego mianem „dobrego cholesterolu”). Obniżenie stężenia TG oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL wywierają również korzystny wpływ w odniesieniu do zapobiegania wystąpieniu choroby wieńcowej (ChW). Profil bezpieczeństwa pitawastatyny (w dawkach klinicznych wynoszących 1 mg, 2 mg i 4 mg) był zgodny z profilem innych statyn.

W przypadku dzieci z hiperlipidemią związaną z wysokim ryzykiem podawanie pitawastatyny skutkowało obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 37,8% po 52 tygodniach. Większość dzieci otrzymywała pitawastatynę w dawce 4 mg na dobę.

W przypadku osób dorosłych będących nosicielami wirusa HIV podawanie pitawastatyny w dawce 4 mg na dobę skutkowało obniżeniem stężenia cholesterolu frakcji LDL o 29,7% po 52 tygodniach, a 82,3% pacjentów osiągnęło docelową wartość stężenia LDL-C.

W badaniu JAPAN-ACS wykazano, że po 8–12 miesiącach leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg obserwowano zmniejszenie ilości blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych (zwężenia

tętnic wieńcowych) u osób dorosłych, u których doszło do ostrej choroby wieńcowej, co było porównywalne z obserwacjami podczas podawania atorwastatyny w dawce 20 mg.

W badaniu REPRIEVE wykazano, że u tych osób dorosłych będących nosicielami wirusa HIV ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych było istotnie klinicznie niższe po 5 latach leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg.

Zasadniczo wynik oceny stosunku korzyści do ryzyka w przypadku pitawastatyny był pozytywny.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL z wykorzystaniem statyn u pacjentów z hipercholesterolemią wiąże się z obniżeniem umieralności oraz chorobowości z przyczyn sercowych, natomiast pitawastatyna jest skuteczna w odniesieniu do obniżania stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz zmniejszania ilości blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, podczas gdy wyniki badania REPRIEVE wskazują, że długoterminowe leczenie pitawastatyną może również zmniejszać umieralność i chorobowość z przyczyn sercowych.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko (z uwzględnieniem grupy leków)

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowy rozpad mięśni, który może prowadzić do problemów z nerkami wraz z osłabieniem i bólem mięśni (rabdomioliza, w tym ból mięśni, zaburzenia mięśni, miopatia i powiązana choroba nerek).	Przypadki rozpadu mięśni jamy brzusznej, przebiegające z osłabieniem i bólem mięśni, obserwowano podczas stosowania wszystkich statyn, w tym pitawastatyny. Częstość występowania bólu mięśni i rabdomiolizy u pacjentów przyjmujących statyny wyniosła odpowiednio 6% i 0,44 przypadku na 10 000 pacjentolat (szacuje się, że podstawowa częstość występowania w populacji ogólnej wynosi około 0,002%). Większość zdarzeń miała postać łagodnego wzrostu aktywności kinazy kreatynowej. Zdarzenia mają charakter przejściowy i ustępują samoistnie lub wymagają przerwania podawania leku na pewien czas bądź zakończenia leczenia. Niezwykle rzadko obserwowano przypadki rabdomiolizy z zajęciem nerek, prowadzącej do zgonu.	Tak, w drodze niestosowania pitawastatyny u pacjentów z miopatią i podawania z zachowaniem ostrożności u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy, stopniowego zwiększania dawki od 1 mg do skutecznej dawki klinicznej, sprawdzania aktywności CK u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy przed leczeniem i jej monitorowania w trakcie terapii, informowania pacjentów o konieczności zgłaszania wszystkich objawów ze strony mięśni, wstrzymania leczenia, gdy aktywność CK przekroczy 5-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych lub gdy wystąpią ciężkie objawy ze strony mięśni, niestosowania wraz z kwasem fusydowym i stosowania z zachowaniem ostrożności w sytuacji równoczesnego podawania z niacyną i fibratami.
Zaburzenia wątroby (w tym wzrost aktywności aminotransferaz, nieprawidłowa czynność wątroby i żółtaczką).	Podobnie jak w przypadku innych statyn, istnieje możliwość wystąpienia wzrostu aktywności aminotransferaz, żółtaczki oraz nieprawidłowej czynności wątroby. Wzrost aktywności aminotransferaz był obserwowany u 0,1–0,5% pacjentów przyjmujących statyny. Zwykle miał on przejściowy charakter i ustępował samoistnie. W przypadku występującej wcześniej choroby wątroby i czynników towarzyszących (stosowania wielu leków) może wystąpić ostre zapalenie wątroby lub żółtaczką cholestatyczna. Zwykle ustępują one po wdrożeniu leczenia i zaprzestaniu podawania statyn.	Tak, w drodze niestosowania pitawastatyny u pacjentów z ciężką lub czynną chorobą wątroby bądź z utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferaz, ograniczenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, stosowania z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub spożywających regularnie znaczne ilości alkoholu, wykonywania badań czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia i ich okresowego powtarzania w trakcie terapii, a także przerwania leczenia u pacjentów z utrzymującą się aktywnością aminotransferaz przekraczającą 3-krotność górnej granicy zakresu wartości prawidłowych.

Istotne potencjalne ryzyko (z uwzględnieniem grupy leków)

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania za potencjalne ryzyko)
Istotne potencjalne ryzyko	
Obniżenie liczby płytek krwi zwiększające ryzyko wystąpienia krwawienia lub zasinień (małopłytkowość/obniżenie liczby płytek krwi)	Małopłytkowość jest uznawana za rzadkie lub bardzo rzadkie zagrożenie związane ze stosowaniem niektórych statyn (atorwastatyny, fluwastatyny i rozuwastatyny). W głównych badaniach randomizowanych nie odnotowano przypadków małopłytkowości.

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyna uznania za potencjalne ryzyko)
	W badaniu przeprowadzonym w Japonii w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w którym uczestniczyło około 20 000 pacjentów, nie odnotowano przypadków małopłytkowości; zaobserwowano 17 działań niepożądanych leku w postaci nieciężkiego obniżenia liczby płytek krwi (0,09%). Wydaje się, że czynnikiem ryzyka jest polipragmazja. Stosowanie leków z określonych grup jest związane z polekową małopłytkowością o podłożu immunologicznym, jednak nie jest ona uznawana za efekt klasy w przypadku statyn. Wczesne rozpoznanie przypadków daje największą szansę na wdrożenie interwencji w celu zapobieżenia wystąpieniu krwotoku. Przerwanie podawania leków podejrzewanych o wywołanie zdarzenia powinno doprowadzić do szybkiej normalizacji liczby płytek krwi.
Śródmiąższowa choroba płuc (ang. Interstitial Lung Disease, ILD)	Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza w sytuacji długoterminowego leczenia, obserwowano rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Objawy choroby mogą obejmować problemy z oddychaniem, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Nie stwierdzono grupy ryzyka ani czynników ryzyka rozwoju tej choroby podczas stosowania statyn.

Brakujące informacje

Długoterminowe stosowanie u dzieci poniżej 18. roku życia, stosowanie u dzieci poniżej 6. roku życia	Dane dotyczące stosowania pitawastatyny u dzieci poniżej 18. roku życia przez okres przekraczający 1 rok są ograniczone. Jednak opublikowane dane dotyczące stosowania innych statyn nie wskazują na szczególne zagrożenia w związku z długoterminowym stosowaniem statyn u dzieci. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pitawastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.
--	--

VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla każdego leku opracowywana jest Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), w której znajdują się informacje szczegółowe dla lekarzy, osób przepisujących lek, farmaceutów i innych osób należących do fachowego personelu medycznego dotyczące sposobu stosowania leku, a także zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich minimalizację. Dostarczana jest skrócona wersja tego dokumentu, sformułowana językiem niespecjalistycznym, w postaci ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania leku. Środki uwzględnione w tych dokumentach są określane mianem rutynowych środków minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta dotyczące pitawastatyny można znaleźć w witrynie internetowej organów rejestracyjnych UE, które dopuszczają produkty lecznicze do obrotu.

W przypadku tego leku nie istnieją dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

Nie planuje się przeprowadzenia ani kontynuacji dodatkowych badań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, podjęcia dodatkowych czynności w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności wynikających ze szczególnych zobowiązań i (lub) warunków w związku z wydaniem pozwolenia na wprowadzenie do obrotu ani innych badań dotyczących skuteczności klinicznej/rzeczywistej.

Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak dodatkowych badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu w UE.