

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pitavador 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Pitavador 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Pitavador 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Pitavador 1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1 mg πιταβαστατίνης (ως ασβεστιούχος πιταβαστατίνη).

Pitavador 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg πιταβαστατίνης (ως ασβεστιούχος πιταβαστατίνη).

Pitavador 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg πιταβαστατίνης (ως ασβεστιούχος πιταβαστατίνη).

Έκδοχο με γνωστή δράση

	1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία	4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Λακτόζη μονοϋδρική	65 mg	129 mg	259 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

1 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Καστανοκίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 1 στη μια όψη του δισκίου. Διάσταση δισκίου: διάμετρος περίπου 6 mm

2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Καστανοπορτοκαλί, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 2 στη μια όψη του δισκίου. Διάσταση δισκίου: διάμετρος περίπου 7 mm

4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία: Καστανοκόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία χαραγμένα με την ένδειξη 4 στη μια όψη του δισκίου. Διάσταση δισκίου: διάμετρος περίπου 9 mm

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pitavador ενδείκνυται για τη μείωση της αυξημένης ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-C, σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερα με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, και της συνδυασμένης

(μικτής) δυσλιπιδαιμίας, όταν η ανταπόκριση στη δίαιτα και άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν είναι επαρκής.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης πριν από τη θεραπεία. Είναι σημαντικό όλοι οι ασθενείς να συνεχίζουν τον έλεγχο της διατροφής τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η συνήθης δόση έναρξης είναι 1 mg μία φορά ημερησίως. Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, το στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 mg.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών (βλ. παράγραφο 5.1 και παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών και άνω:

Η χρήση του Pitavador σε παιδιά θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας και η πρόοδος θα πρέπει να επανεξετάζεται σε τακτική βάση.

Σε παιδιά και εφήβους με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η συνήθης δόση έναρξης είναι 1 mg μία φορά ημερησίως. Η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων ή περισσότερο. Οι δόσεις θα πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με τα επίπεδα της LDL-C, το στόχο της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Σε παιδιά ηλικίας 6 έως 9 ετών, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 2 mg. Σε παιδιά ηλικίας 10 ετών ή μεγαλύτερα, η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 4 mg (βλ. παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Pitavador σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ήπια νεφρική δυσλειτουργία, αλλά η πιταβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Τα δεδομένα σχετικά με τη δόση των 4 mg σε όλους τους βαθμούς της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας είναι περιορισμένα. Ως εκ τούτου, η δόση των 4 mg θα πρέπει να χρησιμοποιείται ΜΟΝΟ υπό στενή παρακολούθηση μετά από βαθμιαία τιτλοποίηση της δόσης. Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με ήπια έως μετρίου βαθμού μειωμένη ηπατική λειτουργία. Μπορεί να χορηγηθεί μέγιστη ημερήσια δόση 2 mg υπό στενή παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για από του στόματος χρήση και πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το Pitavador μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας με ή χωρίς τροφή. Είναι επιθυμητό ο ασθενής να παίρνει το δισκίο την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Η θεραπεία με στατίνες είναι γενικά πιο αποτελεσματική το βράδυ λόγω του κιρκάδιου ρυθμού του μεταβολισμού των λιπιδίων.

Εάν ένα παιδί ή ένας έφηβος αδυνατεί να καταπιεί το δισκίο, όπου είναι απαραίτητο, το δισκίο μπορεί να διαλυθεί σε ένα ποτήρι νερό και να ληφθεί αμέσως. Για να διασφαλιστεί η ακριβής δοσολογία, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια δεύτερη ποσότητα νερού για να ξεπλυθεί το ποτήρι και να καταποθεί αμέσως. Τα δισκία δεν πρέπει να διαλύονται σε όξινους χυμούς φρούτων ή σε γάλα.

4.3 Αντενδείξεις

Το Pitavador αντενδείκνυται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην πιταβαστατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε άλλες στατίνες
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού (που υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο [ΑΦΟ])
- σε ασθενείς με μυοπάθεια
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη
- κατά τη διάρκεια της κύησης, του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα αντισύλληψης.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μυϊκές Επιδράσεις

Όπως και για άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (στατίνες), υπάρχει το ενδεχόμενο εμφάνισης μυαλγίας, μυοπάθειας και, σπανίως, ραβδομύολυσης. Θα πρέπει να ζητηθεί από τους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε μυϊκά συμπτώματα. Τα επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης (CK) πρέπει να μετρώνται σε οποιοδήποτε ασθενή αναφέρει μυϊκό πόνο, μυϊκή ευαισθησία ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν αυτό συνοδεύεται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

Η κινάση της κρεατινίνης δεν πρέπει να μετράται μετά από έντονη άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK, η οποία ενδέχεται να προκαλέσει σύγχυση στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Όταν παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις της CK (>5x ΑΦΟ), πρέπει να διενεργείται μια δοκιμή επιβεβαίωσης εντός 5 έως 7 ημερών.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με ορισμένες στατίνες. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία των εγγύς μυών και από αυξημένη κινάση της κρεατινίνης στον ορό, τα οποία επιμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες.

Η πιταβαστατίνη δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά σκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η χρήση συστηματικού φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύολυσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν φουσιδικό οξύ και στατίνες σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.5). Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται ώστε να αναζητήσει αμέσως ιατρική συμβουλή εάν εκδηλώσει οποιαδήποτε συμπτώματα μυϊκής αδυναμίας, πόνου ή ευαισθησίας.

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να ξαναξεκινήσει επτά ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος, π.χ., για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη συγχορήγησης του Pitavador και φουσιδικού οξέος θα πρέπει να εξετάζεται μόνο κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική επίβλεψη.

Σε λίγες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυασθένεια gravis ή μυασθένεια των οφθαλμών (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση επιδείνωσης των συμπτωμάτων, το Pitavador πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί υποτροπές κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

Πριν από τη Θεραπεία

Όπως και άλλες στατίνες, η πιταβαστατίνη πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για ραβδομύλυση. Θα πρέπει να μετράται το επίπεδο της κινάσης της κρεατινίνης, για τον καθορισμό ενός αρχικού επιπέδου αναφοράς, στις ακόλουθες καταστάσεις:

- νεφρική δυσλειτουργία,
- υποθυρεοειδισμός,
- ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών,
- προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με φιβράτη ή άλλη στατίνη,
- ιστορικό ηπατικής νόσου ή κατάχρησης οινόπνευματων,
- ηλικιωμένοι ασθενείς (άνω των 70 ετών) με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για ραβδομύλυση.

Σε τέτοιες καταστάσεις, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και ο κίνδυνος της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε σχέση με το πιθανό όφελος. Η θεραπεία με πιταβαστατίνη δεν πρέπει να ξεκινήσει εάν οι τιμές της CK είναι $>5x$ ΑΦΟ.

Κατά τη διάρκεια της Θεραπείας

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν αμέσως μυϊκό πόνο, αδυναμία ή κράμπες. Τα επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης θα πρέπει να μετρώνται και η θεραπεία να διακόπτεται εάν τα επίπεδα της CK είναι αυξημένα ($>5x$ ΑΦΟ). Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά, ακόμα και εάν τα επίπεδα της CK είναι $\leq 5x$ ΑΦΟ. Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί η επαναχορήγηση της πιταβαστατίνης σε δόση 1 mg και υπό στενή παρακολούθηση.

Ηπατικές Επιδράσεις

Όπως και άλλες στατίνες, η πιταβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή σε ασθενείς που καταναλώνουν σε τακτική βάση υπερβολικές ποσότητες οινόπνευματων. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με πιταβαστατίνη και ακολούθως, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με πιταβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν επίμονη αύξηση στις τρανσαμινάσες του ορού (ALT και AST) που υπερβαίνει κατά $3x$ ΑΦΟ.

Νεφρικές Επιδράσεις

Η πιταβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι αυξήσεις της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο υπό στενή παρακολούθηση. Η δόση των 4 mg δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες ως κατηγορία αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα και σε ορισμένους ασθενείς, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον, μπορεί να παράγουν ένα επίπεδο υπεργλυκαιμίας όπου η τυπική αγωγή για διαβήτη είναι κατάλληλη. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος αντισταθμίζεται από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με στατίνες και επομένως, δεν θα πρέπει να αποτελεί αιτία για τη διακοπή της θεραπείας με στατίνες. Οι ασθενείς σε κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) θα πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά όσο και βιοχημικά σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, δεν έχει υπάρξει επιβεβαιωμένη ένδειξη κινδύνου εμφάνισης διαβήτη με την πιταβαστατίνη είτε σε μελέτες παρακολούθησης της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία είτε σε προοπτικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1).

Διάμεση Πνευμονοπάθεια

Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας έχουν αναφερθεί με ορισμένες στατίνες, ιδίως με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Τα εμφανιζόμενα χαρακτηριστικά μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικότερης υγείας (κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους και πυρετό). Εάν υπάρχει υποψία ότι ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες θα πρέπει να διακοπεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών ή μεγαλύτερους που λαμβάνουν πιταβαστατίνη. Οι έφηβες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τις κατάλληλες προφυλάξεις αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3, παράγραφο 4.6).

Άλλες επιδράσεις

Συνιστάται προσωρινή διακοπή της πιταβαστατίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη, άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά ή φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5). Η πιταβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν μυοπάθεια (π.χ. φιβράτες ή νιασίνη, βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Το Pitavador περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η πιταβαστατίνη μεταφέρεται ενεργά στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα με πολλαπλούς ηπατικούς μεταφορείς (συμπεριλαμβανομένου του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP), οι οποίοι ενδέχεται να εμπλέκονται σε κάποιες από τις ακόλουθες αλληλεπιδράσεις.

Κυκλοσπορίνη: Η συγχορήγηση εφάπαξ δόσης κυκλοσπορίνης με πιταβαστατίνη σε σταθεροποιημένη κατάσταση οδήγησε σε αύξηση κατά 4,6 φορές στην AUC της πιταβαστατίνης. Η επίδραση της σταθεροποιημένης κατάστασης της κυκλοσπορίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση της πιταβαστατίνης δεν είναι γνωστή. Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 4.3).

Ερυθρομυκίνη: Η συγχορήγηση με πιταβαστατίνη οδήγησε σε αύξηση κατά 2,8 φορές στην AUC της πιταβαστατίνης. Συνιστάται προσωρινή διακοπή της πιταβαστατίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ερυθρομυκίνη ή με άλλα μακρολιδικά αντιβιοτικά.

Γεμφιβροζίλη και άλλες φιβράτες: Η χρήση των φιβρατών ως μονοθεραπεία συσχετίζεται περιστασιακά με μυοπάθεια. Η συγχορήγηση φιβρατών με στατίνες έχει συσχετιστεί με αυξημένη μυοπάθεια και ραβδομύλωση. Η πιταβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με φιβράτες (βλ. παράγραφο 4.4). Σε φαρμακοκινητικές μελέτες η συγχορήγηση πιταβαστατίνης με γεμφιβροζίλη οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4 φορές στην AUC της πιταβαστατίνης ενώ με φαινοφιβράτη η AUC αυξήθηκε κατά 1,2 φορές.

Νιασίνη: Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με πιταβαστατίνη και νιασίνη. Η χρήση της νιασίνης έχει συσχετιστεί με μυοπάθεια και ραβδομύλωση όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Ως εκ τούτου, η πιταβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με νιασίνη.

Φουσιδικό οξύ: Ο κίνδυνος μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύλωσης, ενδέχεται να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικού φουσιδικού οξέος με στατίνες. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός, ή και τα δύο) είναι ακόμη άγνωστος. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων θανάτων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικό φουσιδικό οξύ είναι απαραίτητη, η θεραπεία με πιταβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

Ριφαμπικίνη: Η συγχορήγηση με πιταβαστατίνη την ίδια χρονική στιγμή οδήγησε σε αύξηση κατά 1,3 φορές στην AUC της πιταβαστατίνης λόγω της μειωμένης ηπατικής πρόσληψης.

Αναστολείς πρωτεάσης και μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης: Η συγχορήγηση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης, δαρουναβίρης/ριτοναβίρης, αταζαναβίρης, ή εφαβιρένζης με πιταβαστατίνη την ίδια χρονική στιγμή ενδεχομένως να οδηγήσει σε μικρές μεταβολές στην AUC της πιταβαστατίνης.

Η *εξετιμίμψη* και ο γλυκουρονιδικός μεταβολίτης της αναστέλλουν την απορρόφηση της διατροφικής και της χολικής χοληστερόλης. Η συγχορήγηση της πιταβαστατίνης δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της εξετιμίμψης ή του γλυκουρονιδικού μεταβολίτη στο πλάσμα και η εξετιμίμψη δεν είχε καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα.

Αναστολείς του CYP3A4: Μελέτες αλληλεπίδρασης με ιτρακοναζόλη και χυμό γκρέιπφρουτ, που είναι γνωστοί αναστολείς του CYP3A4, δεν είχαν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα.

Η *διγοξίνη*, ένα γνωστό υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν αλληλεπίδρασε με την πιταβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στις συγκεντρώσεις είτε της πιταβαστατίνης είτε της διγοξίνης.

Βαρφαρίνη: Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική (INR και PT) της βαρφαρίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιείς εθελοντές δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως. Ωστόσο, όπως και για άλλες στατίνες, οι ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη πρέπει να έχουν τον χρόνο προθρομβίνης ή το INR υπό παρακολούθηση όταν προστίθεται πιταβαστατίνη στη θεραπεία τους.

Γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη: Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης και γκλεκαπρεβίρης/πιμπρεντασβίρης ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης στο πλάσμα. Η πιταβαστατίνη δεν έχει μελετηθεί, αλλά είναι πιθανό να εμφανιστεί η ίδια αλληλεπίδραση. Συνιστάται η χαμηλότερη δόση πιταβαστατίνης κατά την έναρξη της θεραπείας με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη και συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτό τον συνδυασμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες. Η έκταση των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλες αντισυλληπτικές προφυλάξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη. Δεδομένου ότι η χοληστερόλη και τα άλλα προϊόντα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εμβρύου, ο δυνητικός κίνδυνος από την αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης υπερτερεί του πλεονεκτήματος της θεραπείας κατά τη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, αλλά όχι ενδεχόμενη τερατογόνο δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον ένα μήνα πριν από τη σύλληψη. Εάν μια ασθενής μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια χρήσης της πιταβαστατίνης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Θηλασμός

Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3). Η πιταβαστατίνη απεκκρίνεται στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα επί του παρόντος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχει επαναλαμβανόμενη εικόνα ανεπιθύμητων συμβάντων που να υποδηλώνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν πιταβαστατίνη θα εμφανίσουν οποιαδήποτε έκπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού επικίνδυνων μηχανημάτων, αλλά θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι έχουν υπάρξει αναφορές ζάλης και υπνηλίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πιταβαστατίνη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, στις συνιστώμενες δόσεις, λιγότερο από το 4% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιταβαστατίνη αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Η πιο συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετίζεται με την πιταβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές ήταν η μυαλγία.

Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές και σε μελέτες επέκτασης σε παγκόσμιο επίπεδο, στις συνιστώμενες δόσεις, παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Οχι συχνές: Αναιμία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Οχι συχνές: Ανορεξία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Οχι συχνές: Αϋπνία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Κεφαλαλγία

Οχι συχνές: Ζάλη, Δυσγευσία, Υπνηλία

Μη γνωστές: Μυασθένεια gravis

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Οπτική οξύτητα μειωμένη

Μη γνωστές: Μυασθένεια των οφθαλμών

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Οχι συχνές: Εμβοές

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Δυσκοιλιότητα, Διάρροια, Δυσπεψία, Ναυτία

Οχι συχνές: Κοιλιακό Άλγος, Ξηροστομία, Έμετος

Σπάνιες: Γλωσσοδυνία, Οξεία παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Οχι συχνές: Αυξημένες τρανσαμινάσες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)

Σπάνιες: Χολοστατικός ίκτερος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Οχι συχνές: Κνησμός, Εξάνθημα

Σπάνιες: Κνίδωση, Ερύθημα

Άγνωστη συχνότητα: Αγγειοοίδημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και οστικές διαταραχές

Συχνές: Μυαλγία, Αρθραλγία

Όχι συχνές: Μυϊκοί σπασμοί

Άγνωστη συχνότητα: Ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλ. παράγραφο 4.4),
Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Συχνουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Εξασθένιση, Αίσθημα κακουχίας, Κόπωση, Περιφερικό Οίδημα

Αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατινίνης του αίματος >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ΑΦΟ) προέκυψαν σε 49 από τους 2800 (1,8%) ασθενείς που λάμβαναν πιταβαστατίνη σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Επίπεδα ≥ 10 φορές το ΑΦΟ με συνυφασμένα μυϊκά συμπτώματα ήταν σπάνια και παρατηρήθηκαν μόνο σε έναν ασθενή από τους 2406 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 4 mg πιταβαστατίνης (0,04%) στο πρόγραμμα των κλινικών δοκιμών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η βάση δεδομένων κλινικής ασφάλειας περιλαμβάνει δεδομένα ασφάλειας για 142 παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν πιταβαστατίνη, μεταξύ των οποίων 87 ασθενείς ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών, και 55 ασθενείς ήταν ηλικίας 12 έως 17 ετών. Συνολικά, 91 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 1 έτος, 12 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 2,5 έτη και 2 ασθενείς έλαβαν πιταβαστατίνη για 3 έτη. Λιγότερο από το 3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πιταβαστατίνη αποσύρθηκαν λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την πιταβαστατίνη στο κλινικό πρόγραμμα ήταν κεφαλαλγία (4,9%), μυαλγία (2,1%) και κοιλιακό άλγος (4,9%). Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η συχνότητα, το είδος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους αναμένονται να είναι παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων.

Εμπειρία Μετά την Κυκλοφορία

Μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία διάρκειας δύο ετών διεξήχθη σε περίπου 20.000 ασθενείς στην Ιαπωνία. Η συντριπτική πλειονότητα των 20.000 ασθενών στη μελέτη υπεβλήθη σε θεραπεία με 1 mg ή 2 mg πιταβαστατίνης και όχι με 4 mg. Το 10,4% των ασθενών ανέφερε ανεπιθύμητα συμβάντα για τα οποία δεν μπορούσε να αποκλειστεί αιτιολογική συσχέτιση με την πιταβαστατίνη και το 7,4% των ασθενών απεσύρθη από τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Το ποσοστό μυαλγίας ήταν 1,08%. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν στην πλειονότητά τους ήπια. Τα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερα στα 2 έτη σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα (20,4%), ή ηπατικής ή νεφρικής νόσου (13,5%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητες με τις οποίες παρατηρήθηκαν στην προοπτική μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, αλλά όχι στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές σε παγκόσμιο επίπεδο, στις συνιστώμενες δόσεις, παρατίθενται παρακάτω.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, Ηπατική διαταραχή

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Σπάνιες: Μυοπάθεια, Ραβδομύλυση

Στη μελέτη παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, υπήρξαν δύο αναφορές ραβδομύλυσης που έρχονταν νοσηλείας (0,01% των ασθενών).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν αυθόρμητες αναφορές μετά την κυκλοφορία σχετικά με επιδράσεις στους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένων μυαλγίας και μυοπάθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με

πιταβαστατίνη, σε όλες τις συνιστώμενες δόσεις. Έχουν επίσης ληφθεί αναφορές ραβδομυόλυσης, με και χωρίς οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου ραβδομυόλυσης. Έχουν επίσης ληφθεί αυθόρμητες αναφορές των ακόλουθων συμβάντων (η συχνότητα βασίζεται σε αυτή που παρατηρήθηκε στις μελέτες μετά την κυκλοφορία):

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Υπαισθησία

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Σπάνιες: Κοιλιακή δυσφορία

Επιδράσεις της κατηγορίας των στατινών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- Διαταραχές ύπνου, συμπεριλαμβανομένων εφιαλτών
- Απώλεια μνήμης
- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Κατάθλιψη
- Εξαιρετικές περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4)
- Σακχαρώδης Διαβήτης: Η συχνότητα θα εξαρτηθεί από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη νηστείας αίματος $\geq 5,6$ mmol/L, Δείκτης Μάζας Σώματος >30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitrinikarta.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία στην περίπτωση υπερδοσολογίας. Ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται. Θα πρέπει να παρακολουθούνται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CK. Η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να επιφέρει κάποιο όφελος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων, αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, κωδικός ATC: C10AA08.

Μηχανισμός δράσης

Η πιταβαστατίνη αναστέλλει ανταγωνιστικά την HMG-CoA αναγωγάση, το ένζυμο που περιορίζει το ρυθμό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και έτσι αναστέλλει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ. Ως αποτέλεσμα, η έκφραση των υποδοχέων LDL στο ήπαρ είναι αυξημένη, προάγοντας την πρόσληψη της κυκλοφορούσας LDL από το αίμα, μειώνοντας έτσι τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης (TC) και της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) στο αίμα. Η παρατεταμένη αναστολή της σύνθεσης της ηπατικής χοληστερόλης μειώνει την έκκριση της VLDL στο αίμα, μειώνοντας τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) στο πλάσμα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η πιταβαστατίνη μειώνει την αυξημένη LDL-C, την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια και αυξάνει την HDL-χοληστερόλη (HDL-C). Μειώνει την Apo-B, και προκαλεί ποικίλες αυξήσεις στην Apo-A1 (βλ. Πίνακα 1). Μειώνει επίσης τη μη-HDL-C και τις αυξημένες αναλογίες TC/HDL-C, και Apo-B/Apo-A1.

Πίνακας 1. Ανταπόκριση στη δόση σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (Προσαρμοσμένη μέση εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας για 12 εβδομάδες)

Δόση	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Εικονικό φάρμακο	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

*μη προσαρμοσμένη

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 1.687 ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων 1.239 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις θεραπευτικές δόσεις (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,8 mmol/L), η πιταβαστατίνη μείωσε σταθερά τις συγκεντρώσεις LDL-C, TC, μη-HDL-C, TG και Apo-B και αύξησε τις συγκεντρώσεις HDL-C και Apo-A1. Οι αναλογίες TC/HDL-C και Apo-B/Apo-A1 μειώθηκαν. Η LDL-C μειώθηκε κατά 38 έως 39% με πιταβαστατίνη 2 mg και κατά 44 έως 45% με πιταβαστατίνη 4 mg. Η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν 2 mg πέτυχε το στόχο θεραπείας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης (EAS) για την LDL-C (<3 mmol/L).

Σε μια ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε 942 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (434 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιταβαστατίνη 1 mg, 2 mg ή 4 mg) με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,2 mmol/L), οι τιμές LDL-C μειώθηκαν κατά 31%, 39,0% και 44,3%, αντίστοιχα, και περίπου το 90% των ασθενών πέτυχε το στόχο θεραπείας της EAS. Περισσότερο από το 80% των ασθενών λάμβαναν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή, όμως η επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες θεραπείας και λιγότεροι από το 5% των ασθενών αποσύρθηκαν από τη μελέτη λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων. Τα ευρήματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια σε ασθενείς στις διαφορετικές ηλικιακές υποομάδες (65-69, 70-74 και ≥ 75 ετών).

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 761 ασθενείς (507 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πιταβαστατίνη 4 mg), οι οποίοι είχαν πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία, με 2 ή περισσότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 4,1 mmol/L), ή μικτή δυσλιπιδαιμία με διαβήτη τύπου 2 (μέση LDL-C κατά την έναρξη της θεραπείας περίπου 3,6 mmol/L), περίπου το 80% πέτυχε το σχετικό στόχο της EAS (είτε 3 είτε 2,5 mmol/L, ανάλογα με τον κίνδυνο). Η LDL-C μειώθηκε κατά 44% και 41%, αντίστοιχα, στις ομάδες ασθενών.

Σε μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας έως 60 εβδομάδων σε πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία, η επίτευξη του στόχου της EAS διατηρήθηκε μέσω επίμονων και σταθερών μειώσεων της LDL-C, και οι συγκεντρώσεις της HDL-C συνέχισαν να αυξάνονται. Σε μια μελέτη 1.346 ασθενών που ολοκλήρωσαν 12 εβδομάδες θεραπείας με στατίνη (μείωση LDL-C 42,3%, επίτευξη στόχου της EAS 69%, αύξηση HDL-C 5,6%), οι τιμές μετά από 52 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με πιταβαστατίνη 4 mg ήταν μείωση της LDL-C 42,9%, επίτευξη του στόχου της EAS 74%, αύξηση της HDL-C 14,3%.

Σε μια επέκταση της μελέτης παρακολούθησης διάρκειας δύο ετών που διεξήχθη στην Ιαπωνία (LIVES-01, βλ. παράγραφο 4.8), 6.582 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που είχαν λάβει θεραπεία με πιταβαστατίνη 1, 2 ή 4 mg για 2 έτη, συνέχισαν τη θεραπεία για επιπλέον 3 έτη (5 έτη συνολικής θεραπείας). Κατά τη διάρκεια αυτής της 5ετούς μελέτης, η μείωση της LDL-C (-30,5%) διατηρήθηκε από τους 3 μήνες και για όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι τιμές της HDL-C αυξήθηκαν κατά 1,7% στους 3 μήνες έως 5,7% στα 5 έτη, με τις μεγαλύτερες αυξήσεις της HDL-C να παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλότερες τιμές της HDL-C (<40 mg/dL) κατά την έναρξη της θεραπείας, π.χ. παρατηρήθηκαν αυξήσεις στα επίπεδα στον ορό κατά 11,9% στους 3 μήνες έως 28,9% μετά από 5 έτη.

Αθηροσκλήρωση

Η μελέτη JAPAN-ACS σύγκρινε τις επιδράσεις της θεραπείας διάρκειας 8 έως 12 μηνών με πιταβαστατίνη 4 mg ή ατορβαστατίνη 20 mg στον όγκο της στεφανιαίας πλάκας σε 251 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση για Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, καθοδηγούμενη από ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα. Αυτή η μελέτη κατέδειξε μείωση περίπου 17% στον όγκο της πλάκας για αμφοτέρους τις θεραπείες (-16,9 ± 13,9% με πιταβαστατίνη και -18,1 ± 14,2% με ατορβαστατίνη). Αποδείχθηκε μη κατωτερότητα μεταξύ της πιταβαστατίνης και της ατορβαστατίνης και αντίστροφα. Και στις δύο περιπτώσεις, η υποχώρηση της πλάκας σχετίστηκε με αρνητική αναδιαμόρφωση του αγγείου (113,0 έως 105,4 mm³). Δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της LDL-C και της υποχώρησης της πλάκας στην εν λόγω μελέτη, σε αντίθεση με τα ευρήματα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

Οι επωφελείς επιδράσεις στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Σε μια ανοικτής επισήμανσης προοπτική ελεγχόμενη μελέτη σε 1.269 Ιάπωνες ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, τυχαιοποιημένοι σε τροποποίηση του τρόπου ζωής, με ή χωρίς πιταβαστατίνη 1 mg ή 2 mg ημερησίως, το 45,7% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου εμφάνισε διαβήτη σε σύγκριση με το 39,9% των ασθενών στην ομάδα της πιταβαστατίνης σε χρονικό διάστημα 2,8 ετών, λόγος κινδύνου 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Μια μετα-ανάλυση 4.815 μη διαβητικών ασθενών που περιελήφθησαν σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες διπλά-τυφλές μελέτες διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων (σταθμισμένη μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,3 εβδομάδες [SD 17,7 εβδομάδες]), κατέδειξε ουδέτερη επίδραση της πιταβαστατίνης στον κίνδυνο νεοεμφανιζόμενου διαβήτη (το 0,98% των ασθενών στην ομάδα ελέγχου και το 0,50% των ασθενών στην ομάδα της πιταβαστατίνης εμφάνισαν διαβήτη, σχετικός κίνδυνος 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), ενώ το 6,5% (103/1.579) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο και οι υπόλοιποι έλαβαν θεραπεία με στατίνες, συμπεριλαμβανομένων των ατορβαστατίνης, πραβαστατίνης και σιμβαστατίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη NK-104-4.01EU (n=106, 48 άνδρες και 58 γυναίκες), παιδιά και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας ≥6 ετών και <17 ετών) με υψηλού κινδύνου υπερλιπιδαιμία (επίπεδα LDL-C στο πλάσμα σε κατάσταση νηστείας ≥160 mg/dL (4,1 mmol/L), ή LDL-C ≥130 mg/dL (3,4 mmol/L) με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου) έλαβαν πιταβαστατίνη 1 mg, 2 mg, 4 mg ή εικονικό φάρμακο ημερησίως για 12 εβδομάδες. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, η πλειονότητα των ασθενών είχε διαγνωστεί με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, περίπου το 41% των ασθενών ήταν ηλικίας 6 έως <10 ετών και περίπου το 20%, 9%, 12%, και 9% ήταν σταδίου II, III, IV, και V κατά Tanner, αντίστοιχα. Η μέση LDL-C μειώθηκε κατά 23,5%, 30,1%, και 39,3% από την πιταβαστατίνη 1, 2 και 4 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 1,0% για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης και ασφάλειας NK-104-4.02EU διάρκειας 52 εβδομάδων (n=113, συμπεριλαμβανομένων 87 ασθενών από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων, 55 άνδρες και 58 γυναίκες), παιδιά και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας ≥6 ετών και <17 ετών) με υψηλού κινδύνου υπερλιπιδαιμία έλαβαν πιταβαστατίνη για 52 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με πιταβαστατίνη 1 mg ημερησίως, και η δόση της πιταβαστατίνης θα

μπορούσε να έχει τιτλοποιηθεί προς τα πάνω στα 2 mg και 4 mg προκειμένου να επιτευχθεί ο στόχος της θεραπείας για βέλτιστη LDL-C <110 mg/dL (2,8 mmol/L) με βάση τις τιμές της LDL-C τις Εβδομάδες 4 και 8. Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, περίπου το 37% των ασθενών ήταν ηλικίας 6 έως <10 ετών και περίπου το 22%, 11%, 12%, και 13% ήταν σταδίου II, III, IV, και V κατά Tanner, αντίστοιχα. Η πλειονότητα των ασθενών (n=103) τιτλοποιήθηκαν προς τα πάνω στα 4 mg πιταβαστατίνης ημερησίως. Η μέση LDL-C μειώθηκε κατά 37,8% στο καταληκτικό σημείο της Εβδομάδας 52. Συνολικά, σε 47 ασθενείς (42,0%) επιτεύχθηκε ο ελάχιστος στόχος της LDL-C κατά AHA (Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας) <130 mg/dL και σε 23 ασθενείς (20,5%) επιτεύχθηκε ο ιδανικός στόχος της LDL-C κατά AHA <110 mg/dL την Εβδομάδα 52. Η μείωση στη μέση LDL-C στο καταληκτικό σημείο της Εβδομάδας 52 ήταν 40,2% για ασθενείς ηλικίας ≥6 έως <10 ετών (n=42), 36,7% για ασθενείς ηλικίας ≥10 έως <16 ετών (n=61), και 34,5% για ασθενείς ηλικίας ≥16 έως <17 ετών (n=9). Το φύλο του ασθενούς δεν φάνηκε να έχει επίδραση στην ανταπόκριση. Επιπλέον, η μέση TC μειώθηκε κατά 29,5% και η μέση TG μειώθηκε κατά 7,6% στο καταληκτικό σημείο της Εβδομάδας 52.

Η Παιδιατρική Επιτροπή του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και στη θεραπεία παιδιών όλων των ηλικιών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία.

Πληθυσμός με HIV

Η αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης και άλλων στατινών στην LDL-C είναι μειωμένη σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που συσχετίζεται με λοίμωξη από τον HIV ή με τη θεραπεία της σε σύγκριση με ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία χωρίς τον HIV.

Στη δοκιμή INTREPID, συνολικά 252 ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV και με δυσλιπιδαιμία (n=126 ανά σκέλος) εισήλθαν σε μια περίοδο έκπλυσης/εισαγωγική περίοδο διαίτας 4 εβδομάδων, και στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε μια εφάπαξ ημερήσια δόση πιταβαστατίνης 4 mg ή πραβαστατίνης 40 mg για 52 εβδομάδες. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε την Εβδομάδα 12.

Η LDL-C νηστείας στον ορό μειώθηκε κατά 31% και 30% στην ομάδα θεραπείας με πιταβαστατίνη και 21% και 20% στην ομάδα θεραπείας με πραβαστατίνη για 12 και 52 εβδομάδες, αντίστοιχα (μέση διαφορά θεραπείας με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων [LS] -9,8%, P <0,0001 την Εβδομάδα 12, και -8,4% P=0,0007 την Εβδομάδα 52). Υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά θεραπείας στη μέση εκατοστιαία μεταβολή από την έναρξη της θεραπείας έως τις Εβδομάδες 12 και 52 για τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας, τα οποία ήταν η TC, η μη-HDL-C, και η ApoB, με μεγαλύτερη μείωση στην ομάδα θεραπείας με πιταβαστατίνη σε σχέση με την ομάδα θεραπείας με πραβαστατίνη, για κάθε παράμετρο. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφάλειας ή ανεπιθύμητες ενέργειες με την πιταβαστατίνη 4 mg. Την Εβδομάδα 52, αναφέρθηκε ιολογική αποτυχία (οριζόμενη ως τιμή ιικού φορτίου [HIV-1 RNA] >200 αντίγραφα/mL και >0.3-log αύξηση από την έναρξη της θεραπείας) για 4 άτομα (3,2%) στην ομάδα πιταβαστατίνης και για 6 άτομα (4,8%) στην ομάδα πραβαστατίνης, με καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των θεραπειών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η πιταβαστατίνη απορροφάται ταχέως από το ανώτερο γαστρεντερικό και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός μιας ώρας από την από του στόματος χορήγηση. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από την τροφή. Το αμετάβλητο φάρμακο υπόκειται σε εντεροηπατική κυκλοφορία και απορροφάται καλώς από τη νήστιδα και τον ειλέο. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της πιταβαστατίνης είναι 51%.

Κατανομή

Η πιταβαστατίνη είναι περισσότερο από 99% δεσμευμένη με πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα, κυρίως με αλβουμίνη και άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη, και ο μέσος όγκος κατανομής είναι περίπου 133 L. Η

πιταβαστατίνη μεταφέρεται ενεργά στα ηπατοκύτταρα, τη θέση δράσης και μεταβολισμού, από πολλαπλούς ηπατικούς μεταφορείς, συμπεριλαμβανομένων των OATP1B1 και OATP1B3. Η AUC πλάσματος ποικίλλει με περίπου 4-πλάσιο εύρος μεταξύ των υψηλότερων και χαμηλότερων τιμών. Οι μελέτες με SLCO1B1 (το γονίδιο που κωδικοποιεί το OATP1B1) υποδηλώνουν ότι ο πολυμορφισμός αυτού του γονιδίου θα μπορούσε να ευθύνεται για μεγάλο μέρος της μεταβλητότητας της AUC. Η πιταβαστατίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα της p-γλυκοπρωτεΐνης.

Βιομετασχηματισμός

Η αμετάβλητη πιταβαστατίνη είναι το κυρίαρχο τμήμα του φαρμάκου στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης είναι μια αδρανής λακτόνη, η οποία σχηματίζεται μέσω ενός εστερικού τύπου συζευγμένου γλυκουρονιδίου της πιταβαστατίνης από την UDP γλυκουρονική μεταφοράση (UGT1A3 και 2B7). In vitro μελέτες, που χρησιμοποίησαν 13 ισομορφές του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450 (CYP), υποδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της πιταβαστατίνης από το CYP είναι ελάχιστος, το CYP2C9 (και σε μικρότερο βαθμό το CYP2C8) είναι υπεύθυνο για το μεταβολισμό της πιταβαστατίνης σε δευτερεύοντες μεταβολίτες.

Αποβολή

Η αμετάβλητη πιταβαστατίνη απομακρύνεται ταχέως από το ήπαρ στη χολή, αλλά υφίσταται εντεροηπατική επανακυκλοφορία, συμβάλλοντας στη διάρκεια της δράσης της. Λιγότερο από το 5% της πιταβαστατίνης απεκκρίνεται στα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα κυμαίνεται από 5,7 ώρες (εφάπαξ δόση) έως 8,9 ώρες (σταθεροποιημένη κατάσταση) και η φαινόμενη γεωμετρική μέση τιμή της από του στόματος κάθαρσης είναι 43,4 L/h μετά από εφάπαξ δόση.

Επίδραση της τροφής

Η μέγιστη συγκέντρωση της πιταβαστατίνης στο πλάσμα μειώθηκε κατά 43% όταν αυτή ελήφθη με ένα πολύ λιπαρό γεύμα, αλλά η AUC δεν μεταβλήθηκε.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που συνέκρινε υγιείς νέους και ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) εθελοντές, η AUC της πιταβαστατίνης ήταν 1,3 φορές υψηλότερη σε ηλικιωμένα άτομα. Αυτό δεν έχει καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης στους ηλικιωμένους ασθενείς σε κλινικές δοκιμές.

Φύλο: Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη που συνέκρινε υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές, η AUC της πιταβαστατίνης αυξήθηκε κατά 1,6 φορές στις γυναίκες. Αυτό δεν έχει καμία επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της πιταβαστατίνης στις γυναίκες σε κλινικές δοκιμές.

Φυλή: Δεν υπήρξε διαφορά στο φαρμακοκινητικό προφίλ της πιταβαστατίνης μεταξύ Ιαπώνων και Καυκάσιων υγιών εθελοντών όταν ελήφθησαν υπόψη η ηλικία και το σωματικό βάρος.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Υπάρχουν περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιά και εφήβους. Στη μελέτη NK-104-4.01EU (βλ. παράγραφο 5.1), η αραιή δειγματοληψία έδειξε δόσοεξαρτώμενη επίδραση στις συγκεντρώσεις της πιταβαστατίνης στο πλάσμα στη 1 ώρα μετά τη λήψη της δόσης. Υπήρξε επίσης ένδειξη ότι η συγκέντρωση στη 1 ώρα μετά τη λήψη της δόσης ήταν (αντιστρόφως) σχετιζόμενη με το σωματικό βάρος και μπορεί να είναι υψηλότερη στα παιδιά από ό,τι στους ενήλικες.

Νεφρική ανεπάρκεια: Για ασθενείς με μέτρια νεφρική νόσο και εκείνους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, οι αυξήσεις στις τιμές της AUC ήταν 1,8 φορές και 1,7 φορές, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική ανεπάρκεια: Για ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A) ηπατική δυσλειτουργία, η AUC ήταν 1,6 φορές υψηλότερη από εκείνη σε υγιή άτομα, ενώ για ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία, η AUC ήταν 3,9 φορές υψηλότερη. Συνιστώνται περιορισμοί της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τα αποτελέσματα από συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Ενδείξεις νεφρικής τοξικότητας παρατηρήθηκαν σε πθήκους σε εκθέσεις μεγαλύτερες από εκείνες που επιτεύχθηκαν σε ενήλικες ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε μέγιστη ημερήσια δόση 4 mg και η απέκκριση με τα ούρα διαδραματίζει πολύ μεγαλύτερο ρόλο στον πθήκο σε σχέση με άλλα ζωικά είδη. In vitro μελέτες με ηπατικά μικροσωμάτια υποδεικνύουν ότι μπορεί να ενέχεται ένας ειδικός για τον πθήκο μεταβολίτης. Οι νεφρικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε πθήκους είναι απίθανο να έχουν κλινική συσχέτιση για τους ανθρώπους, ωστόσο το ενδεχόμενο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

Η πιταβαστατίνη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική απόδοση και δεν υπήρξε ένδειξη ενδεχόμενης τερατογόνου δράσης. Ωστόσο, σε υψηλές δόσεις παρατηρήθηκε τοξικότητα για τη μητέρα. Μια μελέτη σε αρουραίους κατέδειξε μητρική θνησιμότητα κατά ή κοντά στο τέλος του κύκλου της κύησης, συνοδευόμενη από εμβρυϊκούς και νεογνικούς θανάτους σε δόσεις 1 mg/kg/ημέρα (περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από την υψηλότερη δόση στους ανθρώπους με βάση την AUC). Δεν διεξήχθησαν μελέτες σε νεαρά ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Λακτόζη μονοϋδρική

Υπρομελλόζη 5 cP

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη 6 cP

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Τάλκης

Προπυλενογλυκόλη

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172) – μόνο στα δισκία 1 mg και 2 mg

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172) – μόνο στα δισκία 2 mg και 4 mg

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (PVC/PVDC//Alu): 7, 28, 30, 90 ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε κουτί.

Κυψέλη (διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης, PVC/PVDC//Alu): 7 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 90 x 1 ή 100 x 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σε κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Σλοβενία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pitavador 1 mg: 71745/21-06-2024
Pitavador 2 mg: 71746/21-06-2024
Pitavador 4 mg: 71747/21-06-2024

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαΐου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21 Ιουνίου 2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (<http://www.eof.gr>)