

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pitipix 1 mg comprimate filmate
Pitipix 2 mg comprimate filmate
Pitipix 4 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pitipix 1 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține pitavastatin 1 mg (sub formă de pitavastatin calcic).

Pitipix 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține pitavastatin 2 mg (sub formă de pitavastatin calcic).

Pitipix 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține pitavastatin 4 mg (sub formă de pitavastatin calcic).

Excipienți cu efect cunoscut:

	comprimate filmate 1 mg	comprimate filmate 2 mg	comprimate filmate 4 mg
Lactoză (mg/comprimat)	61,7	122,5	246,0

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimatele filmate de 1 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare galben brun, gravate cu marca 1 pe o parte a comprimatului, cu diametru aproximativ 6 mm.

Comprimatele filmate de 2 mg: comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu brun, gravate cu marca 2 pe o parte a comprimatului, cu diametru aproximativ 7 mm.

Comprimatele filmate de 4 mg: comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare rosu brun, gravate cu marca 4 pe o parte a comprimatului, cu diametru de aproximativ 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pitipix este indicat pentru scăderea valorilor crescute ale colesterolului total (C-total) și LDL-colesterolului (LDL-C) la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă și dislipidemie combinată (mixtă), atunci când răspunsul la dietă și la alte măsuri non-farmacologice este inadecvat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de inițierea tratamentului, pacientul trebuie să înceapă o dietă hipolipemiantă. Este important ca toți pacienții să își continue regimul alimentar în timpul tratamentului.

Doza inițială uzuală este de 1 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult. Dozele se stabilesc individual, corespunzător valorilor inițiale ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei și răspunsul terapeutic al fiecărui pacient. Doza maximă zilnică este de 4 mg.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 70 de ani (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste:

Utilizarea Pitipix la copii trebuie efectuată doar de către medici cu experiență în tratarea hiperlipidemiei, iar pacienții trebuie re-evaluați în mod periodic pentru a se aprecia progresul.

La copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, doza inițială recomandată este de 1 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei trebuie făcută la interval de 4 săptămâni sau mai mult. Dozele se stabilesc individual, corespunzător valorilor inițiale ale LDL-colesterolului, obiectivului terapiei și răspunsul terapeutic al fiecărui pacient. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani doza maximă zilnică este de 2 mg. La copiii cu vârsta de 10 ani sau peste, doza maximă zilnică este de 4 mg (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2).

Copii cu vârsta sub 6 ani:

Siguranța și eficacitatea administrării Pitipix la copiii mai mici de 6 ani nu au fost stabilite și nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, dar pitavastatin trebuie utilizat cu prudență. Datele cu doza de 4 mg sunt limitate la toate grupurile cu insuficiență renală. Prin urmare, doza de 4 mg trebuie utilizată DOAR cu o monitorizare atentă după o mărire treptată a dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă nu este recomandată doza de 4 mg (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată

Doza de 4 mg nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. O doză zilnică maximă de 2 mg poate fi administrată cu o monitorizare atentă a pacientului (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Comprimatul se administrează doar oral și se înghite întreg. Pitipix poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Este de dorit ca pacientul să ia comprimatul la aceeași oră în fiecare zi. Tratamentul cu statine este, în general, mai eficient seara, datorită ritmului circadian al metabolismului lipidic.

Dacă un copil sau un adolescent nu poate înghiți comprimatul, atunci când este necesar, comprimatul

poate fi dispersat într-un pahar cu apă și luat imediat. Pentru a asigura o dozare precisă, un al doilea volum de apă va fi utilizat pentru a clăti paharul și va trebui înghițit imediat. Comprimatele nu trebuie dispersate nici în sucuri de fructe acide, și nici în lapte.

4.3 Contraindicații

Pitipix este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la pitavastatin sau la oricare dintre excipienți (enumerați la pct. 6.1) sau la alte statine
- la pacienții cu insuficiență hepatică severă, boli hepatice active sau creștere inexplicabilă și persistentă a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN))
- la pacienții cu miopatie
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei (statine), există potențialul de dezvoltare a mialgiei, miopatiei și, rar, a rabdomiolizei. Pacienții sunt sfătuiți să raporteze orice simptome musculare. Nivelurile creatinkinazei (CK) trebuie măsurate la orice pacient care raportează durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, mai ales dacă este însoțită de o stare generală de rău sau febră.

Creatinkinaza nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a CK, care ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă concentrația plasmatică a CK este semnificativ mai mare decât valorile normale ($> 5 \times \text{LSVN}$), determinarea se repetă după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

Pitipix nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic sub formă sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea acidului fusidic sub formă sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cu evoluție letală) la pacienții care primeau acid fusidic și statine administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie instruit să solicite imediat asistență medicală în eventualitatea în care prezintă simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic. În cazurile excepționale, în care este necesară administrarea prelungită a acidului fusidic sub formă sistemică de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Pitipix și a acidului fusidic trebuie avută în vedere în funcție de caz și sub strictă supraveghere medicală.

Înainte de tratament

Similar altor statine, Pitipix trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru rabdomioliză. Valoarea concentrațiilor plasmatice ale creatinkinazei trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- insuficiență renală,
- hipotiroidism,

- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară la fibrați sau la alte statine,
- antecedente de afecțiuni hepatice și/sau consum excesiv de alcool,
- la persoanele vârstnice (cu vârsta > 70 de ani) în funcție de prezența altor factori de risc pentru rabdomioliză.

În aceste situații, trebuie evaluate cu atenție riscurile posibile ale tratamentului comparativ cu beneficiile urmărite. Tratamentul cu Pitipix nu trebuie inițiat în cazul în care valorile CK sunt > 5 x LSVN.

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie încurajați să raporteze imediat durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune. Trebuie determinate valorile concentrațiilor plasmatice ale CK și, dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 x LSVN), tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele musculare sunt severe, chiar dacă valoarea CK $\leq$ 5 x LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Dacă simptomele se remit și concentrația CK revine la normal, se poate lua în considerare reînceperea tratamentului cu Pitipix cu utilizarea dozei de 1 mg și monitorizarea atentă a pacientului.

Efecte hepatice

Similar altor statine, Pitipix trebuie utilizat cu prudență la pacienții care au antecedente de boli hepatice sau care consumă cantități excesive de alcool. Înainte de începerea tratamentului și, apoi periodic pe durata tratamentului cu pitavastatin, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. La pacienții la care în timpul tratamentului se constată semne sau simptome ale unei posibile afecțiuni hepatice, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Tratamentul cu Pitipix va fi întrerupt la pacienții la care se observă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) de peste 3 x LSVN.

Efecte renale

Pitipix trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Creșterile de doză trebuie instituite numai sub o monitorizare atentă. La pacienții cu insuficiență renală severă doza de 4 mg nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți, cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, acest risc de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați clinic și biochimic în acord cu ghidurile naționale. Cu toate acestea, nu a existat niciun semnal confirmat de risc de diabet pentru pitavastatin, nici în studiile de supraveghere a siguranței de după punerea pe piață, nici în studiile prospective (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială în asociere cu tratamentul cu unele statine, în special la administrarea pe termen lung (vezi pct. 4.8). Manifestările prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează apariția unei boli pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine va fi întrerupt.

Copii și adolescenți

Există date limitate cu privire la efectul pe termen lung asupra creșterii și maturizării sexuale la adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani sau peste care utilizează Pitipix. Adolescențele trebuie consiliate cu privire la opțiunile contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Pitipix (vezi pct. 4.3, pct. 4.6).

Alte efecte

Se recomandă o întrerupere temporară a utilizării Pitipix pe durata tratamentului cu eritromicin, alte antibiotice macrolide sau acid fusidic (vezi pct. 4.5). Pitipix trebuie utilizat cu prudență la pacienții care utilizează medicamente despre care se știe că provoacă miopatie (de exemplu, fibrați sau niacin vezi pct. 4.5).

Excipienți

Pitipix conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

În câteva cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Pitipix trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pitavastatinul este transportat în mod activ în hepatocitele umane de către mai mulți transportatori hepatici (inclusiv polipeptidul de transport al anionilor organici, OATP), care pot fi implicați în unele dintre următoarele interacțiuni.

Ciclosporină: Administrarea concomitentă a unei doze unice de ciclosporină cu pitavastatin la starea de echilibru a dus la o creștere de 4,6 ori a ASC a pitavastatinei. Efectul ciclosporinei la starea de echilibru asupra pitavastatinei la starea de echilibru nu este cunoscut. Pitipix este contraindicat la pacienții tratați cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Eritromicin: Administrarea concomitentă cu pitavastatin a dus la o creștere de 2,8 ori a ASC a pitavastatinei. Se recomandă o întrerupere temporară a utilizării Pitipix pe durata tratamentului cu eritromicin sau alte antibiotice macrolide.

Gemfibrozil și alți fibrați: Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu miopatia. Administrarea concomitentă de fibrați cu statine a fost asociată cu riscuri crescute de miopatie și rabdomioliză. Pitipix trebuie administrat cu precauție atunci când este utilizat concomitent cu fibrați (vezi pct. 4.4). În studiile farmacocinetice cu administrare concomitentă de pitavastatin cu gemfibrozil s-a observat o creștere de 1,4 ori a ASC pentru pitavastatin și de 1,2 ori a ASC pentru fenofibrat.

Niacin: Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă dintre pitavastatin și niacin. Utilizarea singură a niacinului a fost asociată cu miopatie și rabdomioliză atunci când a fost utilizată ca monoterapie. Astfel, Pitipix trebuie administrat cu prudență atunci când este utilizat concomitent cu niacinul.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate crește o dată cu administrarea concomitentă de acid fusidic sub formă sistemică cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cu evoluție letală) la pacienții care au primit această combinație. Dacă tratamentul cu acid fusidic sub formă sistemică este necesar, tratamentul cu Pitipix trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

Rifampicin: Administrarea concomitentă cu pitavastatin a determinat o creștere de 1,3 ori a ASC a pitavastatinei datorită reducerii absorbției hepatice.

Inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse: Administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir sau efavirenz cu Pitipix în același timp poate avea ca rezultat modificări minore ale ASC a pitavastatinei.

Ezetimibul și metabolitul său glucuronoconjugat inhibă absorbția colesterolului alimentar și biliar. Administrarea concomitentă de pitavastatin nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de ezetimib sau metabolitului său glucuronoconjugat, iar ezetimibul nu a avut nici un impact asupra

concentrațiilor plasmatice de pitavastatin.

Inhibitori ai CYP3A4: Studiile de interacțiune cu itraconazol și suc de grepfrut, inhibitori cunoscuți ai CYP3A4, nu au avut un efect semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice de pitavastatin.

Digoxinul, un substrat cunoscut de P-gp, nu a interacționat cu pitavastatina. În timpul administrării concomitente nu au existat modificări semnificative ale concentrațiilor de pitavastatin sau digoxin.

Warfarin: La voluntarii sănătoși, farmacocinetica și farmacodinamica warfarinei la starea de echilibru (INR și PT) nu au fost influențate de administrarea concomitentă de pitavastatin 4 mg pe zi. Cu toate acestea, ca și în cazul altor statine, la pacienții cărora li se administrează warfarin trebuie să li se monitorizeze timpul de protrombină sau INR-ul atunci când Pitipix este adăugat în terapie.

Glecaprevir și pibrentasvir: Administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA-reductază și glecaprevir/pibrentasvir poate crește concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de HMG-CoA reductază. Pitavastatina nu a fost studiată, dar este probabil să apară aceeași interacțiune. Cea mai mică doză de Pitipix este recomandată la începutul tratamentului cu glecaprevir/pibrentasvir și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților cărora li se administrează această combinație.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune medicamentoasă au fost realizate doar la adulți. Nu se cunoaște extinderea interacțiunilor la copii și adolescenți

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pitipix este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare în timpul tratamentului cu pitavastatin. Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiale pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial de inhibare a HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale au arătat dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu pot avea potențial teratogen (vezi pct. 5.3). Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă, tratamentul trebuie întrerupt cu cel puțin o lună înainte de concepție. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării pitavastatinei, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Alăptarea

Pitipix este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3). Pitavastatin este excretat în laptele de șobolan. Nu se cunoaște dacă este excretat în laptele uman.

Fertilitatea

Nu există date actualizate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există un profil de evenimente adverse care să sugereze că pacienții care utilizează Pitipix vor avea vreo afectare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje periculoase, dar trebuie luat în considerare faptul că au existat raportări de amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu Pitipix.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate, la dozele recomandate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu pitavastatin au fost retrași din cauza evenimentelor adverse. Cea mai frecvent raportată reacție adversă legată de pitavastatin în studiile clinice controlate a fost mialgia.

Rezumatul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse și frecvențele observate în studiile clinice controlate la nivel mondial și în studiile extinse la dozele recomandate sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi evaluată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: Anemie

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Anorexie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Insomnie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: Cefalee

Mai puțin frecvente: Amețeală, Disgeuzie, Somnolență

Cu frecvență necunoscută: Miastenia gravis

Tulburări oculare

Rare: Scăderea acuității vizuale

Cu frecvență necunoscută: Miastenie oculară

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Tinitus

Tulburări gastrointestinale

Frecvente: Constipație, Diaree, Dispepsie, Greață

Mai puțin frecvente: Durere abdominală, Xerostemie, Vărsături

Rare: Glosodinie, Pancreatită acută

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: Creșterea transaminazelor (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza)

Rare: Icter colestatic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Prurit, Erupție cutanată tranzitorie

Rare: Urticarie, Eritem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv și osos

Frecvente: Mialgie, Artralgie

Mai puțin frecvente: Spasme musculare

Cu frecvență necunoscută: Miopatie necrotică mediată imun (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Polakiurie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Astenie, Stare generală de rău, Fatigabilitate, Edem periferic

Creșterea creatininkinazei serice de >3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) a apărut la 49 din 2 800 (1,8%) de pacienți cărora li s-a administrat pitavastatin în studiile clinice controlate. Nivelurile de ≥ 10 ori LSVN cu simptome musculare concomitente au fost rare și au fost observate doar la un singur pacient din 2 406 tratați cu 4 mg pitavastatin (0,04%) în cadrul programului de studii clinice.

Copii și adolescenți

Baza de date privind siguranța clinică include date de siguranță pentru 142 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat pitavastatin, dintre care 87 de pacienți au avut vârste cuprinse între 6 și 11 ani și 55 de pacienți au avut vârste cuprinse între 12 și 17 ani. În total, 91 de pacienți au primit pitavastatin timp de 1 an, iar 12 pacienți au primit pitavastatin timp de 2,5 ani și 2 pacienți timp de 3 ani. Mai puțin de 3% dintre pacienții tratați cu pitavastatin au fost retrași din cauza evenimentelor adverse. Cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de pitavastatin în cadrul programului clinic au fost cefaleea (4,9%), mialgia (2,1%) și durerile abdominale (4,9%). Pe baza datelor disponibile, se așteaptă ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse să fie similare la copii și adolescenți cu cele de la adulți.

Experiența după punerea pe piață

Un studiu prospectiv de supraveghere după punerea pe piață cu durata de doi ani a fost efectuat pe aproape 20 000 de pacienți din Japonia. Majoritatea covârșitoare a celor 20 000 de pacienți din studiu au fost tratați cu pitavastatin 1 mg sau 2 mg, și nu cu 4 mg. 10,4% dintre pacienți au raportat evenimente adverse pentru care nu a putut fi exclusă o relație cauzală cu pitavastatina și 7,4% dintre pacienți s-au retras din tratament din cauza evenimentelor adverse. Rata mialgiei a fost de 1,08%. Majoritatea evenimentelor adverse au fost ușoare. Ratele evenimentelor adverse au fost mai mari pe parcursul celor 2 ani la pacienții cu antecedente de alergii la medicamente (20,4%) sau cu afecțiuni hepatice sau renale (13,5%).

Reacțiile adverse și frecvențele observate în cadrul studiului prospectiv de supraveghere după punerea pe piață, dar nu și în studiile clinice controlate la nivel mondial, la dozele recomandate, sunt enumerate mai jos.

Tulburări hepato-biliare

Rare: Funcție hepatică anormală, Tulburări hepatice

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: Miopatie, Rabdomioliză

În studiul de supraveghere după punerea pe piață au existat două raportări de rabdomioliză, care au necesitat spitalizare (0,01% dintre pacienți).

În plus, există raportări nesolicitate după punerea pe piață privind efectele asupra mușchilor scheletici, inclusiv mialgie și miopatie la pacienții tratați cu pitavastatin la toate dozele recomandate. S-au primit, de asemenea, raportări de rabdomioliză, cu și fără insuficiență renală acută, inclusiv rabdomioliză letală. Au fost primite, de asemenea, raportări nesolicitate privind următoarele evenimente (frecvența se bazează pe cea observată în studiile ulterioare introducerii pe piață):

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Hipoestezie

Tulburări gastro-intestinale

Rare: Disconfort abdominal

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: Angioedem

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: Sindrom asemănător lupusului

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: Ginecomastie

Efectele clasei de statine

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu unele statine:

- Tulburări de somn, inclusiv coșmaruri
- Pierderi de memorie
- Disfuncție sexuală
- Depresie
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.4)
- Diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceridemie crescută, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există tratament specific în cazul supradozajului. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile plasmatice ale CK. Este puțin probabil ca hemodializa să fie benefică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente modificatoare ale profilului lipidic, inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, codul ATC: C10AA08.

Mecanism de acțiune

Pitavastatin inhibă competitiv HMG-CoA reductaza, enzimă care controlează viteza de biosinteză a colesterolului și inhibă sinteza colesterolului în ficat. Prin urmare, afinitatea receptorilor LDL din ficat este crescută, favorizând absorbția lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) circulante din sânge, scăzând concentrațiile de colesterol total (CT) și LDL-colesterol (LDL-C) din sânge. Inhibarea sa susținută a sintezei hepatice a colesterolului reduce secreția de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în sânge, reducând nivelul trigliceridelor (TG) plasmatice.

Efecte farmacodinamice

Pitavastatin reduce nivelul LDL-C, colesterolul total și trigliceridele și crește HDL-colesterolul (HDL-C). Reduce Apo-B și produce creșteri variabile ale Apo-A1 (vezi Tabelul 1). De asemenea, reduce non-HDL-C și crește raportul TC/HDL-C, precum și raportul Apo-B/Apo-A1.

Tabelul 1. Răspunsul în funcție de doza administrată la pacienții cu hipercolesterolemie primară (Modificare medie procentuală ajustată față de valoarea inițială pe parcursul a 12 săptămâni)

Doză	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
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

*neajustat

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate care au inclus un total de 1 687 pacienți cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, inclusiv 1 239 pacienți tratați cu doze terapeutice (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,8 mmol/l), pitavastatina a redus în mod constant concentrațiile de LDL-C, TC, non-HDL-C, TG și Apo-B și a crescut concentrațiile de HDL-C și Apo-A1. Raporturile TC/HDL-C și Apo-B/Apo-A1 au fost reduse. LDL-C a fost redus cu 38 până la 39% cu pitavastatin 2 mg și cu 44 până la 45% cu pitavastatin 4 mg. Majoritatea pacienților care au luat 2 mg au atins ținta de tratament a Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu clinic controlat la 942 pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani (434 tratați cu pitavastatin 1 mg, 2 mg sau 4 mg) cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,2 mmol/l), valorile LDL-C au fost reduse cu 31%, 39,0% și, respectiv 44,3%, iar aproximativ 90% dintre pacienți au atins ținta de tratament a EAS. Mai mult de 80% dintre pacienți luau medicație concomitentă, dar incidența evenimentelor adverse a fost similară în toate grupurile de tratament și mai puțin de 5% dintre pacienți s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse. Constatările privind siguranța și eficacitatea au fost similare la pacienții din diferitele subgrupuri de vârstă (65-69, 70-74 și ≥ 75 de ani).

În studiile clinice controlate care au inclus un total de 761 pacienți (507 tratați cu pitavastatin 4 mg) care aveau hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, cu 2 sau mai mulți factori de risc cardiovascular (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,1 mmol/l) sau dislipidemie mixtă cu diabet zaharat de tip 2 (LDL-C mediu inițial de aproximativ 3,6 mmol/l), aproximativ 80% au atins ținta EAS relevantă (fie 3, fie 2,5 mmol/l, în funcție de risc). LDL-C a fost redus cu 44%, respectiv, 41%, în grupurile de pacienți.

În studiile pe termen lung cu o durată de până la 60 săptămâni în hipercolesterolemia primară și dislipidemia mixtă, atingerea țintei EAS a fost menținută prin reduceri persistente și stabile ale LDL-C, iar concentrațiile HDL-C au continuat să crească. Într-un studiu pe 1 346 de pacienți care au finalizat 12 săptămâni de tratament cu statine (reducere LDL-C 42,3%, atingerea țintei EAS 69%, creșterea HDL-C 5,6%), valorile după încă 52 săptămâni de tratament cu pitavastatin 4 mg au fost reducerea LDL-C 42,9%, atingerea țintei EAS 74%, creșterea HDL-C 14,3%.

Într-o extensie a studiului de supraveghere de doi ani efectuat în Japonia (LIVES-01, vezi pct. 4.8), 6 582 de pacienți cu hipercolesterolemie care au primit tratament cu pitavastatin 1, 2 sau 4 mg timp de 2 ani au continuat tratamentul timp de încă 3 ani (în total, 5 ani de tratament). Pe parcursul acestui studiu de 5 ani, reducerea LDL-C (-30,5%) a fost menținută după 3 luni pe toată durata studiului, valorile HDL-C au crescut cu 1,7% la 3 luni până la 5,7% la 5 ani, fiind observate creșteri mai mari ale HDL-C la pacienții cu valori inițiale mai mici ale HDL-C (<40 mg/dl), de exemplu, au fost observate niveluri serice crescute cu 11,9% la 3 luni, până la 28,9%, după 5 ani.

Ateroscleroză

Studiul JAPAN-ACS a comparat efectele unui tratament de 8 până la 12 luni cu pitavastatin 4 mg sau atorvastatină 20 mg asupra volumului plăcii coronariene la 251 de pacienți supuși unei intervenții coronariene percutanate pentru sindromul coronarian acut, ghidată prin ecografie intravasculară. Acest studiu a demonstrat o reducere de aproximativ 17% a volumului plăcii pentru ambele tratamente ($-16,9 \pm 13,9\%$ cu pitavastatin și $-18,1 \pm 14,2\%$ cu atorvastatină). A fost dovedită non-inferioritatea între pitavastatin și atorvastatină și viceversa. În ambele cazuri, regresia plăcii a fost asociată cu remodelarea negativă a vaselor (de la 113,0 la 105,4 mm³). Nu a existat o corelație semnificativă între reducerea LDL-C și regresia plăcii în acest studiu, spre deosebire de constatările din studiile controlate cu placebo.

Efectele benefice asupra mortalității și morbidității nu au fost încă evaluate.

Diabet zaharat

Într-un studiu prospectiv, deschis, controlat, efectuat la 1 269 de pacienți japonezi cu toleranță deficitară la glucoză, randomizați la modificarea stilului de viață cu sau fără pitavastatin 1 mg sau 2 mg pe zi, 45,7% dintre pacienții din grupul de control au dezvoltat diabet, în comparație cu 39,9% dintre pacienții din grupul pitavastatin, pe o perioadă de 2,8 ani, raportul de risc 0,82 [II 95% 0,68-0,99].

O meta-analiză asupra a 4 815 pacienți non-diabetici incluși în studii controlate, randomizate, dublu-orb, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni (urmărire medie ponderată 17,3 săptămâni [SD 17,7 săptămâni]) a demonstrat un efect neutru al pitavastatinei asupra riscului de diabet cu debut nou (0,98% dintre pacienții de control și 0,50% dintre pacienții cu pitavastatin au dezvoltat diabet, risc relativ 0,70 [II 95% 0,30-1,61]), în timp ce 6,5% (103/1 579) dintre pacienții din grupul de control au fost tratați cu placebo; restul au fost tratați cu statine, inclusiv atorvastatină, pravastatin și simvastatină.

Copii și adolescenți

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multicentric, controlat cu placebo NK-104-4.01EU (n=106; 48 de sex masculin și 58 de sex feminin) cu pacienți copii și adolescenți (≥ 6 ani și < 17 ani) cu hiperlipidemie cu risc ridicat (niveluri plasmatice de LDL-C la jeun ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) sau LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) cu factori de risc suplimentari) au primit zilnic pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. La intrarea în studiu, majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, aproximativ 41% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani, și aproximativ 20%, 9%, 12% și 9% erau în stadiile Tanner II, III, IV, respectiv, Tanner V. LDL-C mediu a fost redus cu 23,5%, 30,1% și 39,3% cu pitavastatin 1, 2 și, respectiv, 4 mg, comparativ cu 1,0% pentru placebo.

Într-un studiu de extensie și siguranță în regim deschis, cu durata de 52 de săptămâni NK-104-4.02EU (n=113, incluzând 87 de pacienți din studiul controlat cu placebo de 12 săptămâni; 55 de sex masculin și 58 de sex feminin), pacienți copii și adolescenți (interval de vârstă ≥ 6 ani și < 17 ani) cu hiperlipidemie cu risc crescut au primit pitavastatin timp de 52 de săptămâni. Toți pacienții au început tratamentul cu pitavastatin 1 mg pe zi, iar doza de pitavastatin a putut fi crescută la 2 mg și 4 mg pentru a atinge o țintă optimă de tratament cu LDL-C de < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) pe baza valorilor LDL-C la Săptămâna 4 și Săptămâna 8. La intrarea în studiu, aproximativ 37% dintre pacienți aveau vârsta de 6 până la < 10 ani și aproximativ 22%, 11%, 12% și 13% erau în stadiul II, III, IV Tanner, respectiv, stadiul V. Majoritatea pacienților (n=103) au fost trecuți la 4 mg pitavastatin pe zi. LDL-C mediu a fost redus cu 37,8% la obiectivul final din Săptămâna 52. În total, 47 de pacienți (42,0%) au atins ținta de LDL-C minim conform AHA de < 130 mg/dl și 23 de pacienți (20,5%) au atins ținta ideală a AHA de LDL-C de < 110 mg/dl în Săptămâna 52. Reducerea LDL-C mediu la obiectivul final din Săptămâna 52 a fost de 40,2% pentru pacienții cu vârsta ≥ 6 până la < 10 ani (n=42), 36,7% pentru pacienții cu vârsta ≥ 10 până la < 16 ani (n=61) și 34,5% pentru pacienții cu vârsta ≥ 16 până la < 17 ani (n=9). Sexul pacientului pare să nu aibă niciun efect asupra răspunsului. În plus, TC medie a fost scăzută cu 29,5% și TG medie a scăzut cu 7,6% la obiectivul final din săptămâna 52.

Comitetul Pediatric al Agenției Europene a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor la copiii cu vârsta sub 6 ani și în tratamentul copiilor de toate vârstele cu hipercolesterolemie familială homozigotă.

Pacienți cu HIV

Eficacitatea pitavastatinei și a altor statine asupra LDL-C este redusă la pacienții cu hipercolesterolemie asociată cu infecția HIV sau tratamentul acesteia, comparativ cu pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă fără HIV.

În studiul INTREPID, un total de 252 de pacienți infectați cu HIV cu dislipidemie (n=126 per braț) au intrat într-o perioadă de 4 săptămâni de eliminare/introducere a unui regim alimentar, care au fost ulterior randomizați la o doză zilnică de pitavastatin 4 mg sau pravastatin 40 mg, timp de 52 de săptămâni. Obiectivul principal de eficacitate a fost evaluat în Săptămâna 12.

LDL-C seric à jeun a scăzut cu 31% și 30% în grupul de tratament cu pitavastatin și cu 21% și 20% în grupul de tratament cu pravastatin în 12 și, respectiv, 52 de săptămâni (diferența medie de tratament - 9,8%, $P < 0,0001$ în Săptămâna 12, și -8,4%, $P = 0,0007$ în Săptămâna 52). A existat o diferență de tratament semnificativă statistic în modificarea procentuală medie de la momentul inițial la Săptămânile 12 și 52 pentru obiectivele secundare de eficacitate ale TC, non-HDL-C și Apo B, cu o scădere mai mare în grupul de tratament cu pitavastatin decât în grupul de tratament cu pravastatin pentru fiecare parametru. Nu au fost observate noi semnale de siguranță sau reacții adverse asociate cu pitavastatin 4 mg. În Săptămâna 52, eșecul virusologic (definit ca o valoare a încărcăturii virale ARN HIV-1 > 200 copii/ml și o creștere $> 0,3$ log față de valoarea inițială) a fost raportat pentru 4 subiecți (3,2%) din grupul cu pitavastatin și 6 subiecți (4,8%) în grupul cu pravastatin, fără diferențe semnificative statistic între tratamente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pitavastatina este absorbită rapid din tractul gastrointestinal superior și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de o oră după administrarea orală. Absorbția nu este afectată de alimente. Medicamentul nemodificat este supus circulației enterohepatice și este bine absorbit din jejun și ileon. Biodisponibilitatea absolută a pitavastatinei este de 51%.

Distribuție

Pitavastatin este legat în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice umane, în principal de albumină și de alfa 1 – acid glicoproteină, iar volumul mediu de distribuție este de aproximativ 133 l. Pitavastatin este transportat activ în hepatocite, locul de acțiune și metabolizare, prin mai mulți transportatori hepatici, inclusiv OATP1B1 și OATP1B3. ASC plasmatică este variabilă, cu un interval de aproximativ 4 ori între cele mai mari și cele mai scăzute valori. Studiile cu SLCO1B1 (gena care codifică OATP1B1) sugerează că polimorfismul acestei gene ar putea explica o mare parte din variabilitatea ASC. Pitavastatina nu este un substrat pentru glicoproteina P.

Metabolizare

Pitavastatina nemodificată este fragmentul de medicament predominant în plasmă. Principalul metabolit este lactona inactivă care se formează printr-un conjugat glucuronid de pitavastatin de tip ester de către UDP glucuronil-transferaza (UGT1A3 și 2B7). Studiile *in vitro*, folosind 13 izoforme ale citocromului P450 uman (CYP), indică faptul că metabolizarea pitavastatinei de către CYP este minimă; CYP2C9 (și, într-o măsură mai mică, CYP2C8) este responsabil pentru metabolizarea pitavastatinei la metaboliți minori.

Eliminarea

Pitavastatina nemodificată este eliminată rapid din ficat în bilă, dar suferă o recirculare enterohepatică, ceea ce contribuie la durata sa de acțiune. Mai puțin de 5% din pitavastatin este excretat prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la 5,7 ore (doză unică) la 8,9 ore (stare de echilibru), iar media geometrică aparentă a clearance-ului oral este de 43,4 l/oră după administrarea unei doze unice.

Efectul alimentelor

Concentrația plasmatică maximă de pitavastatin a fost redusă cu 43% atunci când a fost administrat în timpul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi, dar ASC a rămas nemodificat.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici: Într-un studiu de farmacocinetică care a comparat voluntari sănătoși tineri și vârstnici (≥ 65 ani), ASC a pitavastatinei a fost de 1,3 ori mai mare la subiecții vârstnici. Acest lucru nu are niciun efect asupra siguranței sau eficacității pitavastatinei la pacienții vârstnici din studiile clinice.

Sex: Într-un studiu farmacocinetic care a comparat voluntari sănătoși de sex masculin și feminin, ASC a pitavastatinului a crescut de 1,6 ori la femei. Acest lucru nu are niciun efect asupra siguranței sau eficacității pitavastatinului la femeile din studiile clinice.

Rasă: Nu a existat nicio diferență în profilul farmacocinetic al pitavastatinei între voluntarii sănătoși japonezi și caucazieni atunci când au fost luate în considerare vârsta și greutatea corporală.

Copii și adolescenți: Există date farmacocinetice limitate la copii și adolescenți. În studiul NK-104-4.01EU (vezi pct 5.1) eșantionarea redusă a evidențiat un efect dependent de doză asupra concentrațiilor plasmatice de pitavastatin la 1 oră după administrarea dozei. A existat, de asemenea, un indiciu că concentrația la 1 oră după administrarea dozei a fost invers proporțională cu greutatea corporală și poate fi mai mare la copii decât la adulți.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală moderată și la cei care efectuează ședințe de hemodializă, creșterile valorilor ASC au fost de 1,8 ori, respectiv de 1,7 ori (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică: Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), ASC a fost de 1,6 ori mai mare decât la subiecții sănătoși, în timp ce pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) ASC a fost de 3,9 ori mai mare. Restricțiile de doză sunt recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (vezi pct.4.2). Pitipix este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza rezultatelor studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. La maimuțe au fost observate indicații de toxicitate renală la expuneri mai mari decât cele atinse la adulții cărora li s-a administrat doza zilnică maximă de 4 mg, iar excreția urinară joacă un rol mult mai important la maimuță decât la alte specii de animale. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici indică faptul că un metabolit specific maimuțelor poate fi implicat. Este puțin probabil ca efectele renale observate la maimuțe să aibă relevanță clinică pentru om, însă potențialul de reacții adverse renale nu poate fi complet exclus.

Pitavastatinul nu a avut niciun efect asupra fertilității sau a performanței reproductive și nu a existat nicio dovadă de potențial teratogen. Cu toate acestea, toxicitatea maternă a fost observată la doze mari. Un studiu efectuat la șobolan a indicat mortalitatea maternă la termen sau aproape de termen, însoțită de decese fetale și neonatale la doze de 1 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât cea mai mare doză administrată la om pe baza ASC). Nu s-au efectuat studii la animale tinere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Hipromeloză 5cP

Hidroxipropilceluloză de joasă substituție

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 6cP

Dioxid de titan (E171)

Talc
Propilenglicol (E1520)
Oxid galben de fer (E172) – doar pentru comprimatele de 1 mg și 2 mg
Oxid roșu de fer (E172) – doar pentru comprimatele de 2 mg și 4 mg

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC-PVdC/Al): cutie cu 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 sau 100 comprimate filmate.

Blister (PVC-PVdC/Al) tip calendar: cutie cu 7, 28, 56 sau 84 comprimate filmate.

Blister (perforat pentru doze unitare, PVC-PVdC/Al): cutie cu 7×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1 sau 100×1 comprimate filmate.

Blister (perforat pentru doze unitare, PVC-PVdC/Al) tip calendar: cutie cu 7×1, 28×1, 56×1 sau 84×1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15741/2024/01-24

15742/2024/01-24

15743/2024/01-24

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro/>.