

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety
Pitezenib 4 mg/10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 2 mg pitavastatinu a 10 mg ezetimibu.

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 4 mg pitavastatinu a 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 153,34 mg laktosy (jako monohydrát).

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 151,35 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety
Bílé nebo téměř bílé, oválné, bikonvexní tablety s vyrytou značkou B2 na jedné straně tablety.
Rozměr tablety: přibližně 13×6 mm.

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety
Bílé nebo téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyrytou značkou B4 na jedné straně tablety.
Rozměr tablety: průměr přibližně 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pitezenib je indikován jako substituční terapie doplňující dietu a další nefarmakologickou léčbu u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií, včetně heterozygotní familiární a nefamiliární hypercholesterolemie nebo kombinované (smíšené) dyslipidémie, kteří jsou dostatečně kompenzováni pitavastatinem a ezetimibem podávanými současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci dávek, ale jako samostatné přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pacienti mají před léčbou držet dietu snižující hladinu cholesterolu. Je důležité, aby všichni pacienti dodržovali dietní režim po celou dobu léčby.

Doporučená dávka přípravku Pitezenib je jedna tableta denně.

Před přechodem na přípravek Pitezenib mají být pacienti kontrolováni stabilními dávkami jednotlivých složek užívaných současně. Dávka přípravku Pitezenib má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době změny.

Přípravek Pitezenib není vhodný pro počáteční léčbu. Zahájení léčby nebo v případě potřeby úprava dávky se má provádět pouze jednotlivými složkami a po nastavení vhodných dávek je možný přechod na fixní kombinaci dávek odpovídající síly.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U mírné poruchy funkce ledvin není nutná úprava dávkování, ale pitavastatin má být používán s opatrností. Údaje o dávce 4 mg jsou omezené u všech stupňů poruchy funkce ledvin. Proto má být přípravek Pitezenib v dávce 4 mg/10 mg používán POUZE za pečlivého monitorování po stupňované titraci dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka 4 mg/10 mg nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku ezetimibu nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není doporučena dávka 4 mg/10 mg. Má být podávána maximální denní dávka 2 mg/10 mg za pečlivého monitorování (viz body 4.4. a 5.2). Léčba přípravkem Pitezenib není u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater doporučena. Přípravek Pitezenib je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Pitezenib u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Přípravek Pitezenib se nedoporučuje používat u pacientů mladších 18 let. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Cesta podání je perorální. Přípravek Pitezenib se může užívat kdykoli během dne, s jídlem nebo nalačno. Tableta má být spolknuta a zapita sklenicí vody ve stejnou dobu každý den. Léčba statiny je obecně účinnější večer z důvodu cirkadiálního rytmu lipidového metabolismu.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Pitezenib je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na pitavastatin, ezetimib nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1., nebo na jiné statiny
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, aktivním jaterním onemocněním nebo nevysvětleným trvalým zvýšením sérových aminotrasferáz (převyšujícím trojnásobek horní hranice normy [ULN])
- u pacientů s myopatií
- u pacientů užívajících souběžně cyklosporin (viz body 4.4, 4.5 a 5.2)
- v průběhu těhotenství, kojení a u žen, které mohou otěhotnět a neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na svalstvo

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy (statinů) existuje zde možnost rozvoje myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýzy. Pacienti mají být požádáni, aby hlásili jakékoli svalové příznaky.

Hladiny kreatinkinázy (CK) mají být měřeny u každého pacienta, který udává bolest svalů, svalovou citlivost nebo slabost, zvláště pokud jsou doprovázeny malátností nebo horečkou.

Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala spolu s ezetimibem i statin. Pokud existuje podezření na myopatii na základě svalových příznaků nebo je diagnóza myopatie potvrzena zvýšením hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) na více než 10násobek horní hranice normálu (ULN), je nutno přípravek Pitezenib okamžitě vysadit. Všechny pacienty, u nichž se zahajuje léčba přípravkem Pitezenib, je nutno upozornit na riziko myopatie a požádat je, aby bezodkladně hlásili jakoukoli nevysvětlitelnou bolest, citlivost nebo slabost svalů (viz bod 4.8).

Hladina kreatinkinázy nemá být stanovována po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti jakékoli jiné pravděpodobné příčiny jejího zvýšení, která by mohla zkreslit interpretaci výsledku. Pokud jsou zaznamenány zvýšené koncentrace CK ($>5 \times$ ULN), má být do 5 až 7 dnů proveden potvrzující test.

Velmi vzácně byly hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) během léčby nebo po léčbě některými statiny. IMNM je klinicky charakterizována přetrvávající slabostí proximálních svalů a zvýšenou hladinou sérové kreatinkinázy, které přetrvávají i přes přerušování léčby statiny.

Pitavastatin nesmí být podáván současně se systémovými lékovými formami kyseliny fusidové nebo do 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je podávání systémové kyseliny fusidové považováno za nezbytné, má být léčba statiny po celou dobu léčby kyselinou fusidovou přerušena. U pacientů užívajících kyselinu fusidovou a statiny v kombinaci byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně některých úmrtí) (viz bod 4.5). Pacientům je třeba doporučit, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolest nebo citlivost svalů.

Léčba statiny může být znovu zahájena sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je zapotřebí dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. k léčbě závažných infekcí, musí být potřeba současného podávání přípravku Pitezenib a kyseliny fusidové zvažována pouze případ od případu a pod přísným lékařským dohledem.

V několika případech bylo hlášeno, že statiny indukují de novo nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Pitezenib má být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Před léčbou

Stejně jako u jiných statinů má být pitavastatin předepisován s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Hladina kreatinkinázy má být stanovena, pro stanovení referenční výchozí hodnoty, v následujících situacích:

- porucha funkce ledvin,
- hypothyreóza,
- hereditární postižení svalů v osobní nebo rodinné anamnéze,
- anamnéza svalové toxicity při léčbě fibrátem nebo jiným statinem,
- anamnéza jaterního onemocnění nebo abúzu alkoholu,
- u starších pacientů (nad 70 let) s jinými predisponujícími rizikovými faktory pro rhabdomyolýzu.

V takových případech se doporučuje klinické monitorování a riziko léčby je třeba zvážit ve vztahu k možnému přínosu. Léčba přípravkem Pitezenib nemá být zahájena, pokud jsou hodnoty CK $>5 \times$ ULN.

Během léčby

Pacienti musí být vyzváni, aby okamžitě hlásili bolest svalů, slabost nebo křeče. Hladiny kreatinkinázy

mají být změřeny a léčba má být ukončena, pokud jsou hladiny CK zvýšené ($>5 \times$ ULN). Pokud jsou svalové příznaky závažné, i když jsou hladiny CK $\leq 5 \times$ ULN, je třeba zvážit ukončení léčby. Pokud příznaky odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné zahájení léčby pitavastatinem v dávce 1 mg a za pečlivého sledování.

Účinky na játra

Přípravek Pitezenib je u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater se přípravek Pitezenib u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

Stejně jako ostatní statiny má být pitavastatin používán s opatrností u pacientů s onemocněním jater v anamnéze nebo u pacientů, kteří pravidelně konzumují nadměrné množství alkoholu. Před zahájením léčby pitavastatinem a poté pravidelně během léčby je třeba provést jaterní testy. Léčba má být přerušena u pacientů, kteří mají trvalé zvýšení sérových aminotransferáz (ALT a AST) přesahující $3 \times$ ULN. V kontrolovaných studiích současného podávání u pacientů užívajících ezetimib se statinem bylo pozorováno následné zvýšení transamináz (≥ 3 násobek horní hranice normálu [ULN]).

Účinky na ledviny

Pitavastatin má být používán s opatrností u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Navyšování dávky má být prováděno pouze za pečlivého monitorování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se přípravek Pitezenib v dávce 4 mg/10 mg nedoporučuje (viz bod 4.2).

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny jako třída zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem budoucího diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo snížením vaskulárního rizika, a proto nemá být důvodem k ukončení léčby statiny. Pacienti s rizikem hyperglykémie (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními. Ve studiích bezpečnosti po uvedení přípravku na trh ani v prospektivních studiích však nebyl potvrzen žádný signál rizika diabetu pro pitavastatin (viz bod 5.1)

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie statiny přerušena.

Jiné účinky

Po dobu léčby erythromycinem, jinými makrolidovými antibiotiky nebo kyselinou fusidovou se doporučuje dočasné pozastavení léčby pitavastatinem (viz bod 4.5). Pitavastatin má být používán s opatrností u pacientů užívajících léky, o kterých je známo, že způsobují myopatii (např. fibráty nebo niacin viz bod 4.5).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného spolu s fibráty nebyly stanoveny.

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím přípravek Pitezenib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz body 4.5 a 4.8).

Cyklosporin

Pokud je užíván cyklosporin, je třeba dbát opatrnosti při zahájení podávání přípravku Pitezenib. U pacientů užívajících přípravek Pitezenib a cyklosporin je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Pitezenib přidá k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluindionu, je nutno odpovídajícím způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International

Normalized Ratio, INR) (viz bod 4.5).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s pitavastatinem

Pitavastatin je aktivně transportován do lidských hepatocytů mnoha hepatickými transportéry (včetně transportního polypeptidu organických aniontů, OATP), které se mohou podílet na některých z následujících interakcí.

Cyklosporin: Současné podání jedné dávky cyklosporinu s pitavastatinem v ustáleném stavu vedlo ke 4,6násobnému zvýšení AUC pitavastatinu. Vliv cyklosporinu v ustáleném stavu na pitavastatin v ustáleném stavu není znám. Pitavastatin je kontraindikován u pacientů léčených cyklosporinem (viz bod 4.3).

Erythromycin: Současné podávání s pitavastatinem vedlo k 2,8násobnému zvýšení AUC pitavastatinu. Po dobu léčby erythromycinem nebo jinými makrolidovými antibiotiky se doporučuje dočasné pozastavení léčby pitavastatinem.

Gemfibrozil a jiné fibráty: Použití fibrátů samotných je občas spojováno s myopatií. Současné podávání fibrátů se statiny bylo spojeno se zvýšeným výskytem myopatie a rhabdomyolýzy. Pitavastatin má být podáván s opatrností, pokud je užíván současně s fibráty (viz bod 4.4). Ve farmakokinetických studiích vedlo současné podávání pitavastatinu s gemfibrozilem k 1,4násobnému zvýšení AUC pitavastatinu, při podání s fenofibrátem ke zvýšení AUC 1,2násobně.

Niacin: Studie interakcí s pitavastatinem a niacinem nebyly provedeny. Užívání samotného niacinu bylo spojeno s myopatií a rhabdomyolýzou, pokud byl použit jako monoterapie. Proto má být pitavastatin podáván s opatrností, pokud je užíván současně s niacinem.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním systémové kyseliny fusidové se statiny. Mechanismus této interakce (zda jde o farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů užívajících tuto kombinaci byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, léčba pitavastatinem má být přerušena po celou dobu trvání léčby kyselinou fusidovou (viz bod 4.4).

Rifampicin: Současné podávání s pitavastatinem ve stejnou dobu vedlo k 1,3násobnému zvýšení AUC pitavastatinu v důsledku sníženého vychytávání v játrech

Inhibitory proteázy a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy: Současné podávání lopinaviru/ritonaviru, darunaviru/ritonaviru, atazanaviru nebo efavirenzu s pitavastatinem ve stejnou dobu může vést k menším změnám v AUC pitavastatinu.

Ezetimib a jeho glukuronidový metabolit inhibují absorpci cholesterolu ze stravy i ze žluči. Současné podávání pitavastatinu nemělo žádný vliv na plazmatické koncentrace ezetimibu nebo jeho glukuronidového metabolitu a ezetimib neměl žádný vliv na plazmatické koncentrace pitavastatinu.

Inhibitory CYP3A4: Studie interakcí s itraconazolem a grapefruitovou šťávou, známými inhibitory

CYP3A4, neměly žádný klinicky významný účinek na plazmatické koncentrace pitavastatinu.

Digoxin, známý substrát P-gp, s pitavastatinem neinteragoval. Během současného podávání nedošlo k žádné významné změně v koncentracích pitavastatinu ani digoxinu.

Warfarin: Farmakokinetika a farmakodynamika v ustáleném stavu (INR a PT) warfarinu u zdravých dobrovolníků nebyla ovlivněna současným podáváním pitavastatinu 4 mg denně. Stejně jako u jiných statinů však má být u pacientů užívajících warfarin monitorován protrombinový čas nebo INR, pokud je k léčbě přidán pitavastatin.

Glekaprevir a pibrentasvir: Současné podávání inhibitorů HMG-COA reductázy a glekapreviru/pibrentasviru může zvýšit plazmatické koncentrace inhibitoru HMG-COA reductázy. Pitavastatin nebyl studován, ale je pravděpodobné, že dojde ke stejné interakci. Na začátku léčby glekaprevirem/pibrentasvirem se doporučuje nejnižší dávka pitavastatinu a klinické monitorování pacientů užívajících tuto kombinaci.

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Rozsah interakcí u pediatrické populace není znám.

Související s ezetimibem

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

V klinických studiích zaměřených na interakce neměl ezetimib při současném podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin podávaný současně s ezetimibem neměl na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Antacida

Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv. Snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin

Současné podávání kolestyraminu snížilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) z důvodu přidání přípravku Pitezenib ke kolestyraminu může být touto interakcí oslabeno (viz bod 4.2).

Fibráty

U pacientů dostávajících fenofibrát a přípravek Pitezenib si lékaři musí být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Při podezření na cholelitiázu se pacientům dostávajícím přípravek Pitezenib a fenofibrát indikují vyšetření žlučníku a léčba musí být přerušena (viz bod 4.8).

Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát v uvedeném pořadí).

Současné podávání přípravku Pitezenib s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči vedoucí k cholelitiáze. Ve studiích prováděných na zvířatech ezetimib někdy zvýšil hladiny cholesterolu ve žlučnickové žluči (viz bod 5.3), ne však u všech druhů. Litogenní riziko spojené s terapeutickým použitím přípravku Pitezenib nelze vyloučit.

Statiny

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, simvastatinem, pravastatinem, lovastatinem, fluvastatinem nebo rosuvastatinem nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické

interakce.

Cyklosporin

Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu >50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednorázové 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3–7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n=17). V odlišné studii, vedené u pacienta po transplantaci ledvin se závažnou poruchou funkce ledvin, který dostával cyklosporin a další mnohočetnou terapii, se projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve studii se zkríženým uspořádáním (crossover) ve dvou obdobích, která byla provedena s 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvýšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla provedena. Při přidání přípravku Pitezenib k terapii cyklosporinem je třeba dbát opatrnosti. Koncentrace cyklosporinu musí být sledovány u pacientů užívajících přípravek Pitezenib a cyklosporin (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii s 12 zdravými dospělými muži. Po uvedení ezetimibu na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů užívajících ezetimib přidáný k warfarinu nebo fluindionu. Pokud je přípravek Pitezenib přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, musí být INR patřičně sledován (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Pitezenib je v průběhu těhotenství a kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Těhotenství

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Pitezenib používat vhodná antikoncepční opatření. Protože cholesterol a další produkty biosyntézy cholesterolu jsou nezbytné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reductázy převažuje nad výhodou léčby během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, ale žádný teratogenní potenciál (viz bod 5.3). Pokud pacientka plánuje otěhotnět, léčba má být ukončena nejméně jeden měsíc před početím. Pokud pacientka během užívání přípravku Pitezenib otěhotní, musí být léčba okamžitě ukončena.

Kojení

Pitavastatin se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se vylučuje do lidského mléka. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Plodnost

V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu pitavastatinu na fertilitu u lidí. Pitavastatin neměl v preklinických studiích žádný vliv na fertilitu ani reprodukční výkonnost. Ezetimib neměl žádný vliv na fertilitu samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Neexistuje žádný vzorec nežádoucích účinků, který by naznačoval zhoršení schopnosti řídit a obsluhovat nebezpečné stroje u pacientů užívajících pitavastatin, ale je třeba vzít v úvahu, že byly během

léčby pitavastatinem a ezetimibem hlášeny závratě a somnolence, a somnolence během léčby samotným pitavastatinem.

4.8 Nežádoucí účinky

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Souhrn bezpečnostního profilu

Méně než 4 % pacientů léčených pitavastatinem v kontrolovaných klinických studiích při doporučených dávkách léčbu vysadilo z důvodu nežádoucích účinků. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem souvisejícím s pitavastatinem v kontrolovaných klinických studiích byla myalgie.

V klinických studiích, které trvaly až 112 týdnů, byl ezetimib v dávce 10 mg denně podáván samostatně 2 396 pacientům, spolu se statinem 11 308 pacientům nebo s fenofibrátem 185 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Celková incidence nežádoucích účinků byla u ezetimibu podobná jako u placebo. Podobně četnost vysazení pro nežádoucí účinky ezetimibu a placebo byla srovnatelná.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence	
		Pitavastatin	Ezetimib
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	anemie	Méně časté	-
	trombocytopenie	-	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>	přecitlivělost, anafylaxe	-	Není známo
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	anorexie	Méně časté	-
	snížená chuť k jídlu	-	Méně časté
<i>Psychiatrické poruchy</i>	insomnie	Méně časté	-
	deprese	-	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>	bolest hlavy	Časté	Časté
	parestezie	-	Méně časté
	závrať	Méně časté	Není známo
	dysgeuzie, somnolence, hypestézie	Méně časté	-
	myasthenia gravis	Není známo	-
<i>Poruchy oka</i>	snížená zraková ostrost	Vzácné	-
	oční myastenie	Není známo	-
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	tinitus	Méně časté	-
<i>Cévní poruchy</i>	návaly horka; hypertenze	-	Méně časté
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	kašel	-	Méně časté
	dyspnoe	-	Není známo
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	průjem	Časté	Časté
	flatulence	-	Časté
	bolest břicha	Méně časté	Časté
	dyspepsie, nauzea	Časté	Méně časté
	gastroezofageální refluxní nemoc, gastritida	-	Méně časté
	zácpa	Časté	Není známo
	sucho v ústech	Méně časté	Méně časté

	zvracení	Méně časté	-
	bolest jazyka, břišní diskomfort	Vzácné	-
	pankreatitida	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	zvýšená hladina aminotransferáz (aspartátaminotransferáza, alaninaminotrasferáza)	Méně časté	-
	cholestatická žloutenka, abnormální funkce jater, jaterní onemocnění	vzácné	-
	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida	-	Není známo
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	pruritus, vyrážka	Méně časté	Méně časté
	kopřivka	Vzácné	Méně časté
	erythema multiforme	-	Není známo
	erytém	Vzácné	-
	angioedém	Není známo	Není známo
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	myalgie	Časté	Časté
	artralgie	Časté	Méně časté
	svalové spasmus	Méně časté	Méně časté
	bolest krku; bolest zad; svalová slabost; bolest končetin	-	Méně časté
	myopatie/rhabdomyolýza (viz bod 4.4)	Vzácné	Není známo
	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4), lupus-like syndrom	Není známo	-
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	polakisurie	Méně časté	-
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	gynekomastie	Vzácné	-
	astenie, periferní edém	Méně časté	Méně časté
	malátnost	Méně časté	-
	únava	Méně časté	Časté
	bolest na hrudi; bolest	-	Méně časté
<i>Vyšetření</i>	zvýšení ALT a/nebo AST	-	Časté
	zvýšení krevní CPK; zvýšení gamma-glutamyltransferázy; abnormální hodnoty testu jaterních funkcí	-	Méně časté

Laboratorní hodnoty

Zvýšená hladina kreatinkinázy v krvi na >3násobek horní hranice normálu (ULN) se vyskytla u 49 z 2 800 (1,8 %) pacientů užívajících pitavastatin v kontrolovaných klinických studiích. Hladiny ≥ 10 krát ULN se současnými svalovými příznaky byly vzácné a byly pozorovány pouze u jednoho pacienta z 2 406 léčených 4 mg pitavastatinu (0,04 %) v programu klinické studie.

V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení hladin sérových aminotransferáz (ALT a/nebo AST ≥ 3 násobek ULN, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placebo (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem současně se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).

V klinických studiích byla hladina CPK >10násobek ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placebo, a u 1 z 917 (0,1 %)

pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rhabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4.).

Pediatrická populace

Klinická databáze bezpečnosti zahrnuje údaje o bezpečnosti u 142 pediatrických pacientů, kteří dostávali pitavastatin, z nichž 87 pacientů bylo ve věkovém rozmezí 6 až 11 let a 55 pacientů bylo ve věkovém rozmezí 12 až 17 let. Celkem 91 pacientů dostávalo pitavastatin po dobu 1 roku, přičemž 12 pacientů dostávalo pitavastatin po dobu 2,5 roku a 2 pacienti po dobu 3 let. U méně než 3 % pacientů léčených pitavastatinem byla léčba vysazena kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s pitavastatinem v klinickém programu byly bolest hlavy (4,9 %), myalgie (2,1 %) a bolest břicha (4,9 %). Na základě dostupných údajů se očekává, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků budou u dětí a dospívajících podobné jako u dospělých.

Ve studii zahrnující pediatrické (6 až 10 let věku) pacienty s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (n=138) bylo zvýšení hladin ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) pozorováno u 1,1 % (1 pacient) pacientů léčených ezetimibem ve srovnání s 0 % ve skupině léčené placebem. Neobjevilo se žádné zvýšení hladiny CPK (≥ 10 násobek ULN). Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. V samostatné studii zahrnující dospívající (ve věku 10 až 17 let) pacienty s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (n=248) byla u 3 % (4 pacienti) pacientů léčených kombinací ezetimib/simvastatin pozorována zvýšení hladin ALT a/nebo AST (≥ 3 násobek ULN, několikrát po sobě) v porovnání se 2 % (2 pacienti) ve skupině léčené simvastatinem v monoterapii; ohledně zvýšení hladiny CPK (≥ 10 násobek ULN) byla tato čísla v uvedeném pořadí 2 % (2 pacienti) a 0 %. Nebyly hlášeny žádné případy myopatie. Tyto studie nebyly uspořádány k porovnání vzácných nežádoucích účinků.

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Dvouletá prospektivní postmarketingová sledovací studie byla provedena u téměř 20 000 pacientů v Japonsku. Převážná většina z 20 000 pacientů ve studii byla léčena 1 mg nebo 2 mg pitavastatinu a nikoli 4 mg. Nežádoucí účinky, u kterých nebylo možné vyloučit příčinnou souvislost s pitavastatinem, hlásilo 10,4 % pacientů a 7,4 % pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Myalgie se vyskytla u 1,08 % pacientů. Většina nežádoucích účinků byla mírná. Četnost nežádoucích příhod byla v průběhu 2 let vyšší u pacientů s anamnézou lékové alergie (20,4 %) nebo onemocněním jater či ledvin (13,5 %).

V postmarketingové sledovací studii se vyskytla dvě hlášení rhabdomyolýzy vyžadující hospitalizaci (0,01 % pacientů).

Kromě toho existují po uvedení přípravku na trh nevyžádaná hlášení o účincích na kosterní svaly včetně myalgie a myopatie u pacientů léčených pitavastatinem ve všech doporučených dávkách. Rovněž byla obdržena hlášení rhabdomyolýzy s akutním selháním ledvin a bez něj, včetně fatální rhabdomyolýzy.

Nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh byly odvozeny z hlášení obsahujících ezetimib podávaný samostatně nebo se statinem. Nežádoucí účinky pro ezetimib uvedené v tabulce výše byly u pacientů léčených ezetimibem (n=2 396) pozorovány s častějším výskytem než u placebo (n=1 159), nebo byly u pacientů léčených ezetimibem současně se statinem (n=11 308) pozorovány s častějším výskytem než u statinu podávaného samostatně (n=9 361).

Účinky statinů jako třídy

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- poruchy spánku, včetně nočních můr
- ztráta paměti
- sexuální dysfunkce
- deprese
- výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- diabetes mellitus: frekvence bude záviset na přítomnosti nebo nepřítomnosti rizikových faktorů

(glykemie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšené triglyceridy, anamnéza hypertenze)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky, případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

Související s pitavastatinem

V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. Pacient má být léčen symptomaticky a podle potřeby mají být zahájena podpůrná opatření. Je třeba sledovat jaterní funkce a hladiny CK. Hemodialýza pravděpodobně nebude přínosem.

Související s ezetimibem

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dní, nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní, bylo celkově dobře snášeno. U zvířat nebyla po jednorázových perorálních dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg psům pozorována žádná toxicita.

Bylo hlášeno několik případů předávkování ezetimibem. Většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné. V případě předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, ATC kód: C10BA13

Mechanismus účinku

Pitavastatin kompetitivně inhibuje HMG-CoA reduktázu, enzym omezující rychlost biosyntézy cholesterolu, a inhibuje syntézu cholesterolu v játrech. Výsledkem je zvýšená exprese LDL receptorů v játrech, což podporuje vychytávání cirkulujícího LDL z krve, snižuje koncentrace celkového cholesterolu (TC) a LDL-cholesterolu (LDLC) v krvi. Jeho trvalá inhibice syntézy cholesterolu v játrech snižuje sekreci VLDL do krve a snižuje hladiny plazmatických triglyceridů (TG).

Ezetimib patří mezi hypolipidemické látky nové skupiny, které selektivně inhibují intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib se lokalizuje v kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a dohromady tyto rozdílné mechanismy zajišťují vzájemně se doplňující snížení hladiny cholesterolu. Ve dvoutýdenní klinické studii u 18 pacientů s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Farmakodynamický účinek

Pitavastatin snižuje hladiny zvýšeného LDL-C, celkového cholesterolu a triglyceridů a zvyšuje hladinu HDL-cholesterolu (HDL-C). Snižuje hladinu Apo-B a vytváří variabilní zvýšení hladiny Apo-A1 (viz tabulka 1). Také snižuje hladinu non-HDL-C a zvýšené poměry TC/HDL-C a Apo-B/Apo-A1.

Tabulka 1. Odpověď na dávku u pacientů s primární hypercholesterolemií (upravená průměrná procentní změna oproti výchozí hodnotě za 12 týdnů)

Dávka	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

*neupraveno

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triacylglycerolů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitamínů A a D.

Epidemiologické studie prokázaly, že kardiovaskulární morbidita a mortalita se mění přímo úměrně s hladinou celkového cholesterolu a LDL-C, a nepřímo úměrně s hladinou HDL-C.

Podávání ezetimibu zároveň se statinem účinně snižuje riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a akutním koronárním syndromem v anamnéze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Související s pitavastatinem/ezetimibem

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace pitavastatinu a ezetimibu ve srovnání s monoterapií pitavastatinem u pacientů s hypercholesterolemií. Celkem 293 pacientů bylo náhodně rozděleno do skupin, kterým byl po dobu 12 týdnů podáván buď pitavastatin 2 mg, pitavastatin 4 mg, pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg, nebo pitavastatin 4 mg/ezetimib 10 mg. Kombinovaná terapie vedla k významně většímu snížení LDL-C, celkového cholesterolu a non-HDL cholesterolu ve srovnání se samotným pitavastatinem, přičemž snížení LDL-C dosáhlo 51,4 % u pitavastatinu 2 mg/ezetimibu 10 mg a 57,8 % u pitavastatinu 4 mg/ezetimibu 10 mg, ve srovnání s 39,5 % a 45,2 % u pitavastatinu 2 mg a pitavastatinu 4 mg, v uvedeném pořadí. Výskyt nežádoucích příhod byl mezi skupinami podobný a laboratorní markery související s jaterními funkcemi a myopatií zůstaly v normálním rozmezí.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie hodnotila účinnost a bezpečnost kombinace pitavastatinu (2 mg nebo 4 mg) s ezetimibem (10 mg) ve srovnání s monoterapií pitavastatinem (2 mg nebo 4 mg) u 283 pacientů s primární hypercholesterolemií. Screeningové období se skládalo ze 4týdenního vymývacího období a úvodního období s placebem (4–8 týdnů), po kterém byli způsobilí pacienti randomizováni do léčebných skupin. Po 8 týdnech dvojitě zaslepené léčby se hladiny LDL-C snížily o 52,8 % ve skupině s kombinovanou léčbou oproti 37,1 % ve skupině s monoterapií (P < 0,001), přičemž 94,2 % dosáhlo cílové hodnoty LDL-C ve srovnání s 69,1 %. Nežádoucí příhody byly ve skupinách podobné.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávala účinnost a bezpečnost kombinace

pitavastatinu 2 mg/ezetimibu 10 mg s monoterapií pitavastatinem 2 mg a monoterapií ezetimibem 10 mg u pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií. Celkem bylo randomizováno 388 pacientů a léčeno denně po dobu 12 týdnů. Skupina s kombinovanou léčbou vykázala významně větší snížení hladin LDL-C (-50,5 %) ve srovnání se skupinami s pitavastatinem (-36,1 %) a ezetimibem (-19,9 %) ($P < 0,001$). Léčba kombinací pitavastatinu 2 mg/ezetimibu 10 mg navíc vedla k významnému zlepšení hladin celkového cholesterolu, non-HDL-C a apolipoproteinu B. Vyšší procento pacientů ve skupině s kombinovanou léčbou dosáhlo cílové hodnoty LDL-C < 100 mg/dl ve srovnání s oběma skupinami s monoterapií ($P < 0,001$). Mezi skupinami nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod, což naznačuje podobné bezpečnostní profily.

Související s pitavastatinem

V kontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno celkem 1 687 pacientů s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií, včetně 1 239 pacientů léčených terapeutickými dávkami (průměrná výchozí hodnota LDL-C asi 4,8 mmol/l), pitavastatin trvale snižoval koncentrace LDL-C, TC, non-HDL-C, TG a Apo-B a zvyšoval koncentrace HDL-C a Apo-A1. Poměry TC/HDL-C a Apo-B/Apo-A1 byly sníženy. Koncentrace LDL-C se snížila o 38 až 39 % při léčbě pitavastatinem 2 mg a o 44 až 45 % při dávce pitavastatinu 4 mg. Většina pacientů užívajících dávku 2 mg dosáhla léčebného cíle Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) pro LDL-C (< 3 mmol/l).

V kontrolované klinické studii u 942 pacientů ve věku ≥ 65 let (434 léčených pitavastatinem 1 mg, 2 mg nebo 4 mg) s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií (průměrná výchozí hodnota LDL-C asi 4,2 mmol/l) byly hodnoty LDL-C sníženy o 31 %, 39,0 % a 44,3 %, v uvedeném pořadí, a přibližně 90 % pacientů dosáhlo cíle léčby EAS. Více než 80 % pacientů užívalo současně léky, ale výskyt nežádoucích účinků byl podobný ve všech léčebných skupinách a méně než 5 % pacientů ze studie kvůli nežádoucím účinkům odstoupilo. Zjištění bezpečnosti a účinnosti byla podobná u pacientů v různých věkových podskupinách (65–69, 70–74 a ≥ 75 let).

V kontrolovaných klinických studiích, do kterých bylo zařazeno celkem 761 pacientů (507 léčených pitavastatinem 4 mg), kteří měli primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, se 2 nebo více kardiovaskulárními rizikovými faktory (průměrná výchozí hodnota LDL-C asi 4,1 mmol/l) nebo smíšenou dyslipidemií s diabetem 2. typu (průměrná výchozí hodnota LDL-C asi 3,6 mmol/l) přibližně 80 % dosáhlo příslušného cíle EAS (buď 3 nebo 2,5 mmol/l, v závislosti na riziku). Koncentrace LDL-C se ve skupinách pacientů snížila o 44 % a 41 %, v uvedeném pořadí.

V dlouhodobých studiích s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií trvajících až 60 týdnů bylo dosažení cíle EAS udržováno trvalým a stabilním snižováním LDL-C a koncentrace HDL-C se nadále zvyšovaly. Ve studii s 1 346 pacienty, kteří dokončili 12týdenní léčbu statinem (snížení LDL-C o 42,3 %, dosažení cíle EAS u 69 %, zvýšení HDL-C o 5,6 %) byly po dalších 52 týdnech léčby 4 mg pitavastatinu hodnoty snížení LDL-C 42,9 %, dosažení cíle EAS 74 %, zvýšení HDL-C 14,3 %.

V prodloužení dvouleté sledovací studie provedené v Japonsku (LIVES-01, viz bod 4.8) pokračovalo 6 582 pacientů s hypercholesterolemií, kteří byli léčeni pitavastatinem v dávce 1, 2 nebo 4 mg po dobu 2 let, v léčbě další 3 roky (celková délka léčby 5 let). Během této 5leté studie se snížení koncentrace LDL-C (-30,5 %) udrželo od 3 měsíců po dobu trvání studie, hodnoty HDL-C se zvýšily od 1,7 % po 3 měsících do 5,7 % po 5 letech, s vyšším zvýšením HDL-C pozorovaným u pacientů s nižšími výchozími hodnotami HDL-C (< 40 mg/dl), např. bylo pozorováno zvýšení sérových hladin o 11,9 % po 3 měsících až po 28,9 % po 5 letech.

Ateroskleróza

Studie JAPAN-ACS porovnávala účinky 8 až 12měsíční léčby pitavastatinem 4 mg nebo atorvastatinem 20 mg na objem koronárního plaku u 251 pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci pro akutní koronární syndrom, řízenou intravaskulárním ultrazvukem. Tato studie prokázala přibližně 17% snížení objemu plaku pro obě léčby ($-16,9 \pm 13,9$ % s pitavastatinem a $-18,1 \pm 14,2$ % s atorvastatinem). Mezi pitavastatinem a atorvastatinem byla prokázána non-inferiorita a naopak. V obou případech byla regrese plaku spojena s negativní remodelací cévy (113,0 až 105,4 mm³). V této studii nebyla žádná významná korelace mezi snížením LDL-C a regresí plaku, na rozdíl od zjištění v placebem kontrolovaných studiích.

Príznivé účinky na mortalitu a morbiditu nebyly dosud hodnoceny.

Diabetes mellitus

V otvorené prospektívnej kontrolovanej štúdií u 1 269 japonských pacientů s poruchou glukózovej tolerance randomizovaných k úprave životního stylu s pitavastatinem alebo bez pitavastatinu 1 mg alebo 2 mg denne sa u 45,7 % pacientů v kontrolnej skupině rozvinul diabetes ve srovnání s 39,9 % pacientů ve skupině s pitavastatinem během 2,8 roku, poměr rizik 0,82 [95% CI 0,68–0,99].

Metaanalýza 4 815 nediabetických pacientů zařazených do randomizovaných kontrolovaných dvojité zaslepených štúdií trvajících alespoň 12 týdnů (vážený průměr sledování 17,3 týdně [SD 17,7 týdně]) prokázala neutrální účinek pitavastatinu na riziko nově vzniklého diabetu (u 0,98 % pacientů v kontrolní skupině a 0,50 % pacientů s pitavastatinem se rozvinul diabetes, relativní riziko 0,70 [95% CI 0,30–1,61]), zatímco 6,5 % (103/1 579) kontrolních pacientů bylo léčeno placebem; zbytek byl léčen statiny včetně atorvastatinu, pravastatinu a simvastatinu.

HIV pozitivní populace

Účinnost pitavastatinu a dalších statinů na LDL-C je u pacientů s hypercholesterolemií spojenou s infekcí HIV nebo její léčbou snížena ve srovnání s pacienty s primární hypercholesterolemií a smíšenou dyslipidemií bez HIV.

Ve štúdií INTREPID celkem 252 pacientů infikovaných HIV s dyslipidemií (n=126 na rameno) vstoupilo do 4týdenního období vymývání/zavedení diety a poté byli randomizováni k podávání pitavastatinu v dávce 4 mg jednou denne nebo pravastatinu 40 mg po dobu 52 týdnů. Primární cílový parametr účinnosti byl hodnocen ve 12. týdně.

Hladina LDL-C v séru nalačno se snížila o 31 % a 30 % ve skupině léčené pitavastatinem a o 21 % a 20 % ve skupině léčené pravastatinem během 12 a 52 týdnů (průměrný rozdíl v léčbě LS -9,8 %, P <0,0001 v týdně 12 a -8,4 % P=0,0007 v týdně 52). U sekundárních cílových parametrů účinnosti léčby, TC, non-HDL-C a Apo B, byl statisticky významný rozdíl v průměrné procentuální změně od výchozí hodnoty do 12. a 52. týdně, s větším poklesem ve skupině léčené pitavastatinem než ve skupině léčené pravastatinem u každého parametru. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály nebo nežádoucí zkušenosti s pitavastatinem v dávce 4 mg. V 52. týdně bylo hlášeno virologické selhání (definované jako hodnota virové nálože HIV-1 RNA >200 kopií/ml a >0,3-log zvýšení oproti výchozí hodnotě) u 4 subjektů (3,2 %) ve skupině s pitavastatinem a 6 subjektů (4,8 %) ve skupině s pravastatinem, bez statisticky významných rozdílů mezi léčbami.

Související s ezetimibem

V kontrolovaných klinických štúdiích ezetimib podávaný jako monoterapie alebo spolu se statinem významně snižoval hladinu celkového cholesterolu (total-C), cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (LDL-C), apolipoproteinu B (Apo B) a triacylglycerolů (TG) a zvyšoval hladinu cholesterolu vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované, 8týdenní štúdií bylo 769 pacientů s hypercholesterolemií, kteří již dostávali statin v monoterapii, a nedosáhli cílové hodnoty LDL-C podle Národního programu pro osvětu ve snižování hladin cholesterolu (National Cholesterol Education Program – NCEP) (2,6–4,1 mmol/l [100–160 mg/dl], podle výchozích charakteristik) randomizováno do skupin, které dostávaly buď ezetimib v dávce 10 mg, nebo placebo navíc k již probíhající léčbě statiny.

U pacientů, kteří byli léčeni statiny a neměli při výchozím vyšetření cílovou hodnotu LDL-C (přibližně 82 %), dosáhlo významně více pacientů randomizovaných do skupiny s podáváním ezetimibu svých cílových hodnot LDL-C v závěru štúdie, ve srovnání s pacienty randomizovanými do skupiny s placebem, a to 72 % (skupina s ezetimibem) a 19 % (skupina s placebem). Odpovídající snížení hladin LDL-C byla značně odlišná (25 % a 4 % ezetimib versus placebo). Navíc ezetimib, přidaný k již probíhající terapii statinem, značně snižuje hladinu celkového cholesterolu, Apo B, TG a zvyšuje hladinu HDL-C, ve srovnání s placebem. Ezetimib nebo placebo přidané ke statinové terapii snížily

medián hodnoty C-reaktivního proteinu o 10 % nebo 0 % vůči výchozí hodnotě, v uvedeném pořadí.

Ve dvou dvojitě zaslepených, randomizovaných, placebem kontrolovaných, 12týdenních studiích u 1 719 pacientů s primární hypercholesterolemií, ezetimib v dávce 10 mg značně snížil, ve srovnání s placebem, hladinu celkového cholesterolu (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %), a zvýšil hladinu HDL-C (3 %). Navíc nemá ezetimib žádný vliv na plazmatické koncentrace v tukích rozpustných vitamínů A, D a E, nemá žádný vliv na protrombinový čas a stejně jako ostatní látky snižující hladiny lipidů, nenarušuje produkci adrenokortikálního steroidního hormonu.

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované klinické studii (ENHANCE) bylo randomizováno 720 pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií do skupiny léčené po dobu 2 let ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg (n=357) nebo samotným simvastatinem v dávce 80 mg (n=363). Primárním cílem studie bylo zjištění účinku léčby kombinací ezetimib/simvastatin na tloušťku intimy-medie (intima-media thickness – IMT) karotidy v porovnání s monoterapií simvastatinem. Vliv tohoto náhradního markeru na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu stále není prokázán.

Primární cílový parametr, změna průměrné hodnoty IMT ve všech šesti segmentech karotidy, se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišil (p=0,29), jak bylo změřeno pomocí ultrazvuku v B-modu. U ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg nebo u samotného simvastatinu v dávce 80 mg se za 2 roky trvání studie tloušťka intimy-medie zvětšila o 0,0111 mm, respektive o 0,0058 mm (výchozí průměrná hodnota IMT karotidy 0,68 mm, respektive 0,69 mm).

Ezetimib v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg snižoval hladinu LDL-C, celkového cholesterolu, Apo B a TG významně více než samotný simvastatin v dávce 80 mg. Procentuální vzestup hladiny HDL-C byl v obou léčených skupinách podobný. Nežádoucí účinky hlášené u ezetimibu v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem v dávce 80 mg byly konzistentní s jeho známým bezpečnostním profilem.

Pediatrická populace

Související s pitavastatinem

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované studii NK-104-4.01EU (n=106; 48 chlapců a 58 dívek) děti a dospívající pacienti (ve věku ≥ 6 let a < 17 let) s vysoce rizikovou hyperlipidemií (plazmatické hladiny LDL-C nalačno ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) nebo LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) s dalšími rizikovými faktory) dostávali pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg nebo placebo denně po dobu 12 týdnů. Při vstupu do studie byla u většiny pacientů diagnostikována heterozygotní familiární hypercholesterolemie, přibližně 41 % pacientů bylo ve věku 6 až < 10 let a přibližně 20 % bylo ve stadiu II podle Tannerovy stupnice, 9 % ve stadiu III, 12 % ve stadiu IV a 9 % ve stadiu V. Průměrný LDL-C byl snížen o 23,5 % dávky pitavastatinu 1 mg, 30,1 % u dávky 2 mg a 39,3 % u dávky 4 mg, ve srovnání s 1,0 % u placeba.

V 52týdenní otevřené navazující a bezpečnostní studii NK-104-4.02EU (n=113, včetně 87 pacientů z 12týdenní placebem kontrolované studie; 55 chlapců a 58 dívek) dostávali děti a dospívající pacienti (≥ 6 let věku a < 17 let) s vysoce rizikovou hyperlipidemií pitavastatin po dobu 52 týdnů. Všichni pacienti zahájili léčbu pitavastatinem v dávce 1 mg denně a dávka pitavastatinu mohla být titrována na 2 mg a 4 mg, aby bylo dosaženo optimálního cíle léčby LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na základě hodnoty LDL-C ve 4. a 8. týdnu. Při vstupu do studie bylo přibližně 37 % pacientů ve věku 6 až < 10 let a přibližně 22 % bylo ve stadiu II podle Tannerovy stupnice, 11 % ve stadiu III, 12 % ve stadiu IV a 13 % ve stadiu V. U většiny pacientů (n=103) byla dávka zvýšena na 4 mg pitavastatinu denně. Průměrný LDL-C byl v cílovém parametru 52. týdne snížen o 37,8 %. Celkem 47 pacientů (42,0 %) dosáhlo v 52. týdnu AHA minimálního cíle LDL-C < 130 mg/dl a 23 pacientů (20,5 %) dosáhlo AHA ideálního cíle LDL-C < 110 mg/dl. Průměrný LDL-C byl v cílovém parametru 52. týdne snížen o 40,2 % u pacientů ve věku ≥ 6 až < 10 let (n=42), o 36,7 % u pacientů ve věku ≥ 10 až < 16 let (n=61) a o 34,5 % u pacientů ve věku ≥ 16 až < 17 let (n=9). Nezdálo se, že by pohlaví pacienta mělo vliv na odpověď. Kromě toho byl v cílovém parametru 52. týdne průměrný TC snížen o 29,5 % a průměrná hladina TG o 7,6 %.

Související s ezetimibem

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 138 pacientů (59 chlapců a 79 dívek) ve věku 6 až 10 let (průměrná hodnota věku 8,3 roku) s heterozygotní familiární nebo nefamiliární hypercholesterolemií (HeFH, Heterozygous familial hypercholesterolaemia) s výchozími hladinami LDL-C mezi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem 10 mg, nebo placebem po dobu 12 týdnů.

Ve 12. týdnu ezetimib v porovnání s placebem významně snižoval hladinu celkového cholesterolu (-21 % vs. 0 %), LDL-C (-28 % vs. -1 %), Apo-B (-22 % vs. -1 %) a non-HDL-C (-26 % vs. 0 %). Výsledky obou léčebných skupin byly pro TG a HDL-C podobné (-6 % vs. +8 %, a +2 % vs. +1 %, v uvedeném pořadí).

V multicentrické, dvojitě zaslepené, kontrolované studii bylo 142 chlapců (Tannerův stupeň II a vyšší) a 106 dívek po první menstruaci, ve věku 10 až 17 let (průměrná hodnota věku 14,2 roku) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) s výchozími hodnotami LDL-C mezi 4,1 a 10,4 mmol/l, randomizováno buď do skupiny léčené ezetimibem v dávce 10 mg v kombinaci se simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg), nebo do skupiny léčené simvastatinem (10, 20 nebo 40 mg) samotným po dobu 6 týdnů, do skupiny léčené kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu, nebo do skupiny léčené 40 mg simvastatinu samotného po dobu dalších 27 týdnů a do skupiny léčené v otevřeném uspořádání ezetimibem a simvastatinem (10 mg, 20 mg nebo 40 mg) po následujících 20 týdnů.

V 6. týdnu ezetimib v kombinaci se simvastatinem (všechny dávky) v porovnání se simvastatinem (všechny dávky) samotným významně snižoval hladinu celkového cholesterolu (38 % vs. 26 %), LDL-C (49 % vs. 34 %), Apo-B (39 % vs. 27 %) a non-HDL-C (47 % vs. 33 %). Výsledky byly ohledně TG a HDL-C (-17 % vs. -12 % a +7 % vs. +6 %, v uvedeném pořadí) u obou skupin podobné. Ve 33. týdnu byly výsledky konzistentní s výsledky v 6. týdnu, přičemž významně více pacientů léčených kombinací ezetimibu a 40 mg simvastatinu (62 %) dosáhlo ideálního cíle NCEP AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými 40 mg simvastatinu (25 %). V 53. týdnu, což je konec otevřeného prodloužení studie, byly účinky na parametry lipidů zachovány.

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s dávkami simvastatinu vyššími než 40 mg denně nebyla u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let studována. Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného současně se simvastatinem nebyla u pediatrických pacientů ve věku <10 let studována.

Dlouhodobá účinnost léčby ezetimibem u pacientů mladších 17 let věku ohledně snižování morbidit a mortality v dospělosti nebyla studována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pitavastatin se rychle vstřebává z horní části gastrointestinálního traktu a maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během jedné hodiny po perorálním podání. Absorpce není ovlivněna potravou. Nezměněné léčivo prochází enterohepatální cirkulací a je dobře absorbováno z jejunu a ilea. Absolutní biologická dostupnost pitavastatinu je 51 %.

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a ve velké míře se váže na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných k injekčnímu podání.

Distribuce

Pitavastatin je z více než 99 % vázán na proteiny v lidské plazmě, především na albumin a alfa 1-kyselý glykoprotein, a průměrný distribuční objem je přibližně 133 l. Pitavastatin je aktivně transportován do hepatocytů, místa účinku a metabolismu mnoha hepatickými transportéry, včetně OATP1B1 a OATP1B3. Plazmatická AUC je variabilní s přibližně 4násobným rozsahem mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou. Studie s SLCO1B1 (gen, který kóduje OATP1B1) naznačují, že polymorfismus tohoto genu

by mohl být odpovědný za velkou variabilitu AUC. Pitavastatin není substrátem pro p-glykoprotein.

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 % a 88–92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Biotransformace

V plazmě převládá nezměněný pitavastatin. Hlavním metabolitem je inaktivní lakton, který se tvoří prostřednictvím konjugátu pitavastatin-glukuronidu esterového typu pomocí UDP glukuronosyltransferázy (UGT1A3 a 2B7). Studie *in vitro* s použitím 13 izoforem lidského cytochromu P450 (CYP) ukazují, že metabolismus pitavastatinu prostřednictvím CYP je minimální; CYP2C9 (a v menší míře CYP2C8) je zodpovědný za metabolismus pitavastatinu na méně významné metabolity.

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léku, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10–20 % a 80–90 % celkového množství léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Jak ezetimib, tak i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatální recirkulací. Poločas pro ezetimib a ezetimib-glukuronid je přibližně 22 hodin.

Eliminace

Nezměněný pitavastatin je rychle odstraňován z jater žlučí, ale podléhá enterohepatální recirkulaci, což přispívá k trvání jeho účinku. Méně než 5 % pitavastatinu se vylučuje močí. Plazmatický eliminační poločas se pohybuje od 5,7 hodin (jednorázová dávka) do 8,9 hodin (ustálený stav) a zdánlivý geometrický průměr perorální clearance je 43,4 l/h po jedné dávce.

Po perorálním podání ¹⁴C-ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Vliv potravy

Maximální plazmatická koncentrace pitavastatinu byla snížena o 43 %, když byl pitavastatin podáván s jídlem s vysokým obsahem tuků, avšak AUC se nezměnila.

Současné podávání jídla (jídla s vysokým obsahem tuků nebo bez tuku) nemělo ve srovnání se stavem nalačno na perorální biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv, pokud se podal ve formě tablet obsahujících 10 mg ezetimibu.

Přípravek Pitezenib lze podávat s jídlem nebo bez něj.

Linearita/non-linearita

C_{max} a AUC pitavastatinu se lineárně zvyšovaly s dávkou a lineární vztah byl potvrzen. Pitavastatin má terapeutické dávkové rozmezí 1 až 4 mg, zatímco ezetimib se klinicky podává ve fixní dávce 10 mg.

Zvláštní populace

Starší osoby

Ve farmakinetické studii, která srovnávala zdravé mladé a starší dobrovolníky (≥ 65 let), byla AUC pitavastatinu u starších subjektů 1,3krát vyšší. To nemá žádný vliv na bezpečnost nebo účinnost pitavastatinu u starších pacientů v klinických studiích.

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších pacientů (≥ 65 let věku) přibližně dvakrát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let věku). Snížení hladiny LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné. Proto není nutno dávku u starších jedinců nijak upravovat.

Pohlaví

Ve farmakokinetické studii, která srovnávala zdravé mužské a ženské dobrovolníky, byla AUC pitavastatinu u žen zvýšena 1,6krát. To nemá žádný vliv na bezpečnost nebo účinnost pitavastatinu u žen v klinických studiích.

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně 20 %) než u mužů. Snížení hladiny LDL-C a profil bezpečnosti jsou u mužů i žen léčených ezetimibem srovnatelné. Proto není nutno dávku podle pohlaví nijak upravovat.

Rasa

Nebyl žádný rozdíl ve farmakokinetickém profilu pitavastatinu mezi japonskými a kavkazskými zdravými dobrovolníky, když se vzal v úvahu věk a tělesná hmotnost.

Pediatrická populace

U dětí a dospívajících jsou k dispozici omezené farmakokinetické údaje. Ve studii NK-104-4.01EU (viz bod 5.1) řídký odběr vzorků odhalil na dávce závislý účinek na plazmatické koncentrace pitavastatinu 1 hodinu po dávce. Objevily se také náznaky, že koncentrace 1 hodinu po dávce byly (nepřímo) úměrné tělesné hmotnosti a mohou být vyšší u dětí než u dospělých.

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ≥ 6 let věku i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci < 6 let věku nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH, HeFH nebo sitosterolemii.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkým onemocněním ledvin byla hodnota AUC zvýšena 1,8krát a u pacientů na hemodialýze 1,7krát (viz bod 4.2).

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n=8$; průměrná hodnota $\text{CrCl} \leq 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$ ($30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)), byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n=9$) zvětšená přibližně 1,5krát. Tento výsledek není považován za klinicky významný. Další pacient v této studii (po transplantaci ledvin, který dostával více přípravků, včetně cyklosporinu) vykazoval 12násobně větší expozici celkovému ezetimibu.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (skóre A dle Child a Pugh) poruchou funkce jater byla AUC 1,6krát vyšší než u zdravých jedinců, zatímco u pacientů se středně těžkou (skóre B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater byla AUC 3,9krát vyšší. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje omezení dávkování (viz bod 4.2). Přípravek Pitezenib je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se průměrná AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre 5–6 dle Childa a Pugh) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve 14denní studii s opakovaným podáváním (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre 7–9 dle Childa a Pugh) byla 1. a 14. den průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci přibližně čtyřnásobná. Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (skóre > 9 dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater se nedoporučuje těmto pacientům ezetimib podávat (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Související s pitavastatinem

Neklinické údaje neodhalily na základě výsledků konvenčních studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu žádné zvláštní riziko pro člověka. Příznaky renální toxicity byly pozorovány u opic při expozicích vyšších než u dospělých lidí, kterým byla podávána maximální denní dávka 4 mg, a vylučování močí hraje u opic mnohem větší roli než u jiných druhů zvířat. Studie *in vitro* s jaterními mikrozomy naznačují, že může jít o metabolit specifický

pro opice. Je nepravděpodobné, že by renální účinky pozorované u opic měly klinický význam pro člověka, nicméně možnost renálních nežádoucích účinků nelze zcela vyloučit.

Pitavastatin neměl žádný vliv na fertilitu nebo reprodukční schopnost a nebyl prokázán teratogenní potenciál. Při vysokých dávkách však byla pozorována toxicita pro matku. Studie na potkanech ukázala mortalitu matek v termínu nebo blízkou termínu porodu doprovázenou fetálními a neonatálními úmrtími při dávkách 1 mg/kg/den (přibližně 4krát vyšší než nejvyšší dávka u lidí na základě AUC). U mladých zvířat nebyly provedeny žádné studie.

Související s ezetimibem

Studie na zvířatech hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii na psech, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto údajů pro člověka není znám. Litogenní riziko v souvislosti s terapeutickým používáním ezetimibu nelze vyloučit.

Ve studiích souběžného podávání ezetimibu a statinů byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2 000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity).

V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Dlouhodobé studie kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety and 4 mg/10 mg tablety

Intragraulární:

Natrium-lauryl-sulfát

Povidon

Monohydrát laktosy

Sodná sůl kroskarmelosy

Extragraulární:

Monohydrát laktosy

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC/Al fólie): 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 100 tablet, v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PVC/Al fólie), kalendářní balení: 28, 56 a 84 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety: 31/508/24-C

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety: 31/509/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 1. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 1. 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.gov.cz).