

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2 mg pitavastatínu a 10 mg ezetimibu.

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg pitavastatínu a 10 mg ezetimibu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 153,34 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 151,35 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety

Biele až takmer biele, oválne, bikonvexné tablety s označením B2 na jednej strane tablety.

Rozmer tablety: približne 13 mm x 6 mm.

Pitezenib 4 mg/10 mg tablety

Biele až takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s označením B4 na jednej strane tablety.

Rozmer tablety: priemer približne 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pitezenib je indikovaný ako substitučná liečba ako doplnok k diéte a iným nefarmakologickým liečbam u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou, vrátane heterozygotnej familiárnej a nefamiliárnej hypercholesterolémie alebo kombinovanej (zmiešanej) dyslipidémie, ktorí sú adekvátne kontrolovaní pitavastatínom a ezetimibom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako vo fixnej kombinácii, ale vo forme samostatných liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pacient má pred liečbou dodržiavať diétu na zníženie cholesterolu. Je dôležité, aby všetci pacienti pokračovali v tejto diéte aj počas liečby.

Odporúčaná denná dávka Pitezenibu je jedna tableta denne.

Pred zmenou na Pitezenib majú byť pacienti kontrolovaní stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných samostatne v rovnakom čase. Dávka Pitezenibu má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny na Pitezenib.

Pitezenib nie je vhodný na začiatočnú liečbu. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať iba s monokomponentmi a po nastavení vhodných dávok je možné prejsť na fixnú kombináciu dávok v príslušnej sile.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky, avšak pitavastatín sa má používať s opatrnosťou. Údaje o dávke 4 mg sú obmedzené pre všetky stupne poruchy funkcie obličiek. Preto sa dávka Pitezenibu 4 mg/10 mg má používať LEN s dôkladným sledovaním po stupňovitej titracii dávky. U pacientov so závažnou poruchou obličiek sa dávka 4 mg/10 mg neodporúča (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky ezetimibu (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa dávka 4 mg/10 mg neodporúča. Pri dôkladnom sledovaní sa môže podať maximálna denná dávka 2 mg/10 mg (pozri časť 4.4 a časť 5.2). Liečba Pitezenibom sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou funkciou pečene. Pitezenib je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Pitezenibu u detí mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Pitezenib sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2 ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Spôsob podania je perorálny. Pitezenib sa môže užívať kedykoľvek v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa má prehltnúť a zapíť pohárom vody každý deň v rovnakom čase. Liečba statínmi je vo všeobecnosti účinnejšia večer kvôli cirkadiánnemu rytmu metabolizmu lipidov.

4.3 Kontraindikácie

Pitezenib je kontraindikovaný:

- u pacientov so známou precitlivosťou na pitavastatín, ezetimib alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na iné statíny
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, aktívnym ochorením pečene alebo s nevysvetliteľným pretrvávajúcim zvýšením sérových transamináz (nad trojnásobok hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN))
- u pacientov s myopatiou
- u pacientov, ktorí súbežne užívajú cyklosporín (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2)
- v gravidite, počas dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepcné metódy (pozri časť 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na kostrové svalstvo

Tak ako s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy (statínmi), existuje možnosť rozvoja myalgie, myopatie a zriedkavo rabdomyolýzy. Pacientov treba požiadať, aby hlásili akékoľvek svalové

príznaky. Hladiny kreatínkinázy (CK) sa majú merať u každého pacienta, ktorý hlási bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť svalov, najmä ak sú sprevádzané malátnosťou alebo horúčkou.

Pri použití ezetimibu po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súbežne s ezetimibom. Ak existuje podozrenie na myopatiu na základe svalových príznakov alebo je potvrdená hladinou kreatínfosfokinázy (CPK) viac ako 10-násobne presahujúcou ULN, liečba Pitezenibom sa má okamžite prerušiť. Všetci pacienti, ktorí začínajú liečbu Pitezenibom, majú byť informovaní o riziku myopatie a poučení, aby bezodkladne hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov, citlivosť alebo slabosť svalov (pozri časť 4.8).

Kreatínkináza sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prítomnosti akejkoľvek inej pravdepodobnej príčiny zvýšenia CK, ktorá by mohla skresliť interpretáciu výsledku. Ak sa zaznamenajú zvýšené hodnoty CK (> 5 -krát ULN), má sa v priebehu 5 – 7 dní vykonať potvrdzujúci test.

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

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

Liečba statínmi sa môže znovu začať 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Za výnimočných okolností, keď je potrebné dlhodobé systémové podávanie kyseliny fusidovej, napr. na liečbu závažných infekcií, sa má potreba súbežného podávania Pitezenibu a kyseliny fusidovej zvážiť len individuálne a pod prísny lekársky dohľadom.

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

Pred liečbou

Pitavastatin, tak ako iné statíny, sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozíciou na rabdomyolýzu. Hodnota kreatínkinázy sa má vyšetriť na stanovenie referenčnej východiskovej hodnoty v nasledujúcich prípadoch:

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

V takýchto prípadoch sa odporúča klinické monitorovanie a riziko liečby sa má zvážiť vo vzťahu k možnému prínosu liečby. Ak sú hodnoty CK 5-krát ULN, liečba Pitezenibom sa nemá začať.

Počas liečby

Pacientov musíte požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, slabosť alebo kŕče. Hladiny kreatínkinázy majú byť stanovené a liečba sa má ukončiť, ak sú hladiny CK zvýšené (> 5 -krát ULN).

Ak sú svalové symptómy závažné, aj keď sú hladiny CK ≤ 5 -krát, má sa zvažiť ukončenie liečby. Po odznení symptómov a úprave hodnôt CK, je možné zvažiť opätovné podávanie pitavastatínu v dávke 1 mg a za dôkladného sledovania.

Účinky na pečeň

Pitezenib je kontraindikovaný pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

V dôsledku neznámych účinkov zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa Pitezenib u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 5.2).

Podobne ako pri iných statínoch, pitavastatín má byť používaný s opatnosťou u pacientov s anamnézou ochorenia pečene alebo u pacientov, ktorí pravidelne konzumujú nadmerné množstvo alkoholu. Pred začiatkom liečby a potom pravidelne počas liečby sa majú vykonať funkčné testy pečene. Liečba sa má ukončiť u pacientov, ktorí majú trvalé zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT a AST) presahujúce 3-krát ULN. V kontrolovaných skúšaniach súbežného podávania u pacientov užívajúcich ezetimib so statínom sa pozorovali opakované zvýšenia transamináz (≥ 3 -násobok hornej hranice normy [ULN]).

Účinky na obličky

Pitavastatín sa má používať s opatnosťou u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Zvyšovanie dávky sa má začať len pri dôkladnom sledovaní. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa dávka 4 mg/10 mg neodporúča (pozri časť 4.2).

Diabetes mellitus

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Iné účinky

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

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené.

Ak je u pacienta užívajúceho Pitezenib a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

Cyklosporín

Ak sa začína podávať Pitezenib počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatnosť. U pacientov užívajúcich Pitezenib a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulancia

Ak je Pitezenib pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (*International Normalized Ratio*, INR) (pozri časť 4.5).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Laktóza

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s pitavastatínom

Pitavastatín je aktívne transportovaný do ľudských hepatocytov viacerými hepatálnymi transportérmi (vrátane transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP)), ktoré sa môžu podieľať na niektorých z nasledujúcich interakcií.

Cyklosporín: Súbežné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu s pitavastatínom v rovnovážnom stave viedlo k 4,6-násobnému zvýšeniu AUC pitavastatínu. Účinok cyklosporínu v rovnovážnom stave na pitavastatín v rovnovážnom stave nie je známy. Pitavastatín je kontraindikovaný u pacientov liečených cyklosporínom (pozri časť 4.3).

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

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

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

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

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

Inhibitory proteázy a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy: Súbežné podávanie lopinavíru/ritonavíru, darunavíru/ritonavíru, atazanavíru alebo efavirenzu s pitavastatínom v rovnakom čase môže viesť k malým zmenám v AUC pitavastatínu.

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

Inhibitory CYP3A4: Interakčné štúdie s itakonazolom a grapefruitovou šťavou, známymi inhibítormi CYP3A4, nemali klinicky významný vplyv na plazmatické koncentrácie pitavastatínu.

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

Warfarín: Farmakokinetika a farmakodynamika v rovnovážnom stave (INR a PT) warfarínu u zdravých dobrovoľníkov nebola ovplyvnená súbežným podávaním 4 mg pitavastatínu denne. Avšak, rovnako ako pri iných statínoch, u pacientov užívajúcich warfarín má byť monitorovaný protrombínový čas alebo INR, keď sa k ich liečbe pridá pitavastatín.

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

Pediatrická populácia

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

Súvisiace s ezetimibom

V predklinických štúdiách sa preukázalo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450, ktoré metabolizujú lieky. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liekmi, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

V klinických štúdiách interakcií nemal ezetimib žiadny vplyv na farmakokinetiku súbežne podávaného dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiolu a levonorgestrelu), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín súbežne podávaný s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

Antacidá

Súbežné podávanie antacid znížilo mieru absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie miery absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

Kolestyramín

Súbežné podávanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + glukuronid ezetimibu) približne o 55 %. Prírastok zníženia LDL cholesterolu (LDL-C) v dôsledku pridania Pitezenibu k kolestyramínu môže byť touto interakciou znížený (pozri časť 4.2).

Fibráty

U pacientov užívajúcich fenofibrát a Pitezenib si má byť lekár vedomý možného rizika cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta užívajúceho Pitezenib a fenofibrát podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.8).

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu (približne 1,5- a 1,7-násobne v uvedenom poradí).

Súbežné podávanie Pitezenibu s inými fibrátmi sa neštudovalo.

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče a tým viesť k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvýšil cholesterol v žlčnikovej žlči, nie však u všetkých druhov (pozri časť 5.3). Litogénne riziko spojené s terapeutickým použitím Pitezenibu nie je možné vylúčiť.

Statíny

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom, simvastatínom, pravastatínom, lovastatínom, fluvastatínom alebo rosuvastatínom sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Cyklosporín

V štúdií s ôsmimi pacientmi po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu mala jednorazová 10 mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie, ktorá dostávala ezetimib samotný (n = 17). V inej štúdií u pacienta po transplantácii obličky so závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorý dostával cyklosporín a viacero ďalších liekov, sa preukázala 12-násobne väčšia expozícia celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V skríženej štúdií s dvoma obdobiami s dvanástimi zdravými osobami viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonala. Ak sa pridá Pitezenib k liečbe cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Pitezenib a cyklosporín sa majú monitorovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Antikoagulancia

V štúdií s dvanástimi zdravými dospelými mužmi nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia o zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo fluindiónu. Ak je Pitezenib pridaný k warfarínu, inému kumarínovému antikoagulantu alebo fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pitezenib je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

Gravidita

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

Dojčenie

U potkanov sa pitavastatín vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje o pitavastatíne a fertilitu u ľudí. Pitavastatín nemal v predklinických štúdiách žiadny vplyv na plodnosť ani reprodukčnú schopnosť. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nezaznamenal sa žiadny profil nežiaducich udalostí, ktorý by naznačoval, že pacienti užívajúci pitavastatín budú mať akékoľvek zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať nebezpečné stroje,

ale treba vziať do úvahy, že počas liečby pitavastatínom a ezetimibom boli hlásené závraty a somnolencia, ako aj somnolencia počas liečby samotným pitavastatínom.

4.8 Nežiaduce účinky

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V klinických štúdiách trvajúcich až 112 týždňov bol denne podávaný ezetimib 10 mg samostatne 2 396 pacientom, so statínom 11 308 pacientom alebo s fenofibrátom 185 pacientom. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné. Celková incidencia nežiaducich účinkov bola pri ezetimibe a placebe podobná. Podobne bol počet ukončení liečby z dôvodu nežiaducich účinkov pre ezetimib a placebo porovnateľný.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia	
		Pitavastatín	Ezetimib
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	menej časté	–
	trombocytopénia	–	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivosť, anafylaxia	–	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia	menej časté	–
	znížená chuť do jedla	–	menej časté
Psychiatrické poruchy	insomnia	menej časté	–
	depresia	–	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté	časté
	parestézia	–	menej časté
	závrat	menej časté	neznáme
	dysgeúzia, somnolencia, hypestézia	menej časté	–
	myasténia gravis	neznáme	–
Poruchy oka	znížená zraková ostrosť	zriedkavé	–
	očná myasténia	neznáme	–
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	menej časté	–
Poruchy ciev	návaly horúčavy, hypertenzia	–	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	–	menej časté
	dyspnoe	–	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	časté	časté
	plynatosť	–	časté
	bolesť brucha	menej časté	časté
	dyspepsia, nauzea	časté	menej časté
	gastroezofágová refluxová choroba, gastritída	–	menej časté

	zápcha	časté	neznáme
	sucho v ústach	menej časté	menej časté
	vracanie	menej časté	–
	glosodýnia, brušný diskomfort	zriedkavé	–
	pankreatitída	zriedkavé	neznáme
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	zvýšené hladiny transamináz (aspartátaminotransferáza, alanínaminotransferáza)	menej časté	–
	cholestatická žltáčka, abnormálna funkcia pečene, porucha funkcie pečene	zriedkavé	–
	hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída	–	neznáme
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	pruritus, vyrážka	menej časté	menej časté
	urtikária	zriedkavé	menej časté
	multiformný erytém	–	neznáme
	erytém	zriedkavé	–
	angioedém	neznáme	neznáme
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	myalgia	časté	časté
	artralgia	časté	menej časté
	Svalové kŕče	menej časté	menej časté
	bolesť krku, bolesť chrbta, svalová slabosť, bolesť v končatinách	–	menej časté
	myopatia/rabdomyolýza (pozri časť 4.4)	zriedkavé	neznáme
	imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (pozri časť 4.4), syndróm podobný lupusu	neznáme	–
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	polakizúria	menej časté	–
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	gynekomastia	zriedkavé	–
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	asténia, periférny edém	menej časté	menej časté
	malátnosť	menej časté	–
	únava	menej časté	časté
	bolesť hrudníka, bolesť	–	menej časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	zvýšenie ALT a/alebo AST	–	časté
	zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, abnormálne výsledky funkčného vyšetrenia pečene	–	menej časté

Laboratórne hodnoty

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

V kontrolovaných klinických skúšaniach monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 x ULN, opakovane) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebo (0,3 %). V skúšaniach súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaniach bola CPK > 10 x ULN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib samotný oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali súbežne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali

samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou skupinou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nezaznamenal nadmerný výskyt myopatie alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti u 142 pediatrických pacientov, ktorí dostávali pitavastatín, z ktorých 87 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 11 rokov a 55 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 12 až 17 rokov. Celkovo 91 pacientov dostávalo pitavastatín počas 1 roka, pričom 12 pacientov dostávalo pitavastatín 2,5 roka a 2 pacienti 3 roky. Menej ako 3 % pacientov liečených pitavastatínom ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s pitavastatínom v klinickom programe boli bolesť hlavy (4,9 %), myalgia (2,1 %) a bolesť brucha (4,9 %). Na základe dostupných údajov sa očakáva, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií bude podobná u detí a dospievajúcich ako u dospelých.

V štúdií zahŕňajúcej pediatrických pacientov (vo veku 6 až 10 rokov) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou ($n = 138$) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, opakovane) pozorovali u 1,1 % pacientov (1 pacient) liečených ezetimibom v porovnaní s 0 % v skupine s placebom. Zvýšenie CPK ($\geq 10 \times \text{ULN}$) sa neobjavilo. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie. V samostatnej štúdií zahŕňajúcej dospievajúcich pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou ($n = 248$) sa zvýšenia ALT a/alebo AST ($\geq 3 \times \text{ULN}$, opakovane) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) v skupine s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; pre zvýšenie CPK (≥ 10 násobok ULN) boli hodnoty v skupine s ezetimibom/simvastatínom 2 % (2 pacienti) a v skupine so simvastatínom v monoterapii 0 %. Nehlásili sa žiadne prípady myopatie. Tieto štúdie neboli navrhnuté na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Dvojročná prospektívna postregistračná observačná štúdia sa uskutočnila u takmer 20 000 pacientov v Japonsku. Prevažná väčšina z 20 000 pacientov v štúdií bola liečená 1 mg alebo 2 mg pitavastatínu a nie 4 mg. 10,4 % pacientov hlásilo nežiaduce udalosti, pri ktorých nebolo možné vylúčiť príčinnú súvislosť s pitavastatínom a 7,4 % pacientov ukončilo liečbu kvôli nežiaducim udalostiam. Miera výskytu myalgie bola 1,08 %. Väčšina nežiaducich účinkov bola mierna. Miera nežiaducich udalostí bola počas 2 rokov vyššia u pacientov s alergiou na lieky v anamnéze (20,4 %) alebo ochorením pečene alebo obličiek (13,5 %). V postregistračnej observačnej štúdií sa vyskytli dve hlásenia rabdomyolýzy vyžadujúcej hospitalizáciu (0,01 % pacientov). Okrem toho existujú spontánne hlásenia po uvedení lieku na trh o účinkoch na kostrové svaly vrátane myalgie a myopatie u pacientov liečených pitavastatínom pri všetkých odporúčaných dávkach. Boli tiež hlásené prípady rabdomyolýzy s akútnym zlyhaním obličiek a bez neho, vrátane fatálnej rabdomyolýzy.

Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh boli odvodené z hlásení obsahujúcich ezetimib podávaný samostatne alebo spolu so statínom. Nežiaduce reakcie pre ezetimib uvedené v tabuľke vyššie sa pozorovali u pacientov liečených ezetimibom ($n = 2\,396$) a vo väčšej miere ako pri placebe ($n = 1\,159$) alebo u pacientov liečených ezetimibom súbežne podávaným so statínom ($n = 11\,308$) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu ($n = 9\,361$).

Skupinové účinky statínov

Pri niektorých statínoch boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- Poruchy spánku zahŕňajúce nočné mory
- Strata pamäti
- Sexuálna dysfunkcia
- Depresia
- Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia v anamnéze).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania treba vykonať symptomatické a podporné opatrenia.

Súvisiace s pitavastatínom

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

Súvisiace s ezetimibom

V klinických skúšaní bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania ezetimibom. Väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. V prípade predávkovania treba použiť symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, kombinácie rôznych liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ATC kód: C10BA13.

Mechanizmus účinku

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

Ezetimib patrí do novej skupiny liečiv znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je účinný po perorálnom podaní a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín liečiv znižujúcich cholesterol (napr. statíny, sekvestranty žľových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulárnym cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženému dodaniu črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spoločne tieto odlišné mechanizmy zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu. V dvojťždňovom klinickom skúšaní u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Farmakodynamické účinky

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

Tabuľka 1. Odpoveď na dávku u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou (upravená priemerná percentuálna zmena od východiskovej hodnoty za 12 týždňov)

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

*neupravené

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonala séria predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [^{14}C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Epidemiologické štúdie preukázali, že kardiovaskulárna morbidita a mortalita sa priamoúmerne mení s hladinou celkového-C a LDL-C a nepriamoúmerne s hladinou HDL-C.

Podávanie ezetimibu so statínom je účinné pri znižovaní rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Súvisiace s pitavastatínom/ezetimibom

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdii sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť kombinácie pitavastatínu a ezetimibu v porovnaní s monoterapiou pitavastatínom u pacientov s hypercholesterolémiou. Celkovo 293 pacientov bolo náhodne zaradených do skupín, ktoré počas 12 týždňov užívali buď pitavastatín 2 mg, pitavastatín 4 mg, pitavastatín 2 mg/ezetimib 10 mg alebo pitavastatín 4 mg/ezetimib 10 mg. Kombinovaná liečba viedla k významne väčšiemu zníženiu LDL-C, celkového cholesterolu a non-HDL cholesterolu v porovnaní s pitavastatínom samotným, pričom zníženie LDL-C bolo 51,4 % pri pitavastatíne 2 mg/ezetimibe 10 mg a 57,8 % pri pitavastatíne 4 mg/ezetimibe 10 mg v porovnaní s 39,5 % a 45,2 % pri pitavastatíne 2 mg a pitavastatíne 4 mg v uvedenom poradí. Výskyt nežiaducich reakcií bol v oboch skupinách podobný a laboratórne markery súvisiace s funkciou pečene a myopatiou zostali v normálnom rozmedzí.

V randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdii sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť kombinácie pitavastatínu (2 mg alebo 4 mg) s ezetimibom (10 mg) v porovnaní s monoterapiou pitavastatínom (2 mg alebo 4 mg) u 283 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou. Skriningové obdobie pozostávalo zo 4-týždňového vymývacieho obdobia a úvodného obdobia s placebom (4–8 týždňov), po ktorom boli vhodní pacienti randomizovaní do liečebných skupín. Po 8 týždňoch dvojito zaslepeného liečebného obdobia hladiny LDL-C klesli o 52,8 % v skupine s kombinovanou liečbou oproti 37,1 % v skupine s monoterapiou ($P < 0,001$), pričom 94,2 % dosiahlo svoj cieľ LDL-C v porovnaní s 69,1 %. Nežiaduce reakcie boli v oboch skupinách podobné.

V multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní sa porovnávala účinnosť a bezpečnosť kombinácie pitavastatínu 2 mg/ezetimibu 10 mg s monoterapiou pitavastatínom 2 mg a monoterapiou ezetimibom 10 mg u pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou. Celkovo bolo randomizovaných 388 pacientov, ktorí boli liečení denne počas 12 týždňov. Skupina s kombinovanou liečbou vykazovala signifikantne väčšie zníženie hladín LDL-C (-50,5 %) v porovnaní so skupinami liečenými pitavastatínom (-36,1 %) a ezetimibom (-19,9 %) ($P < 0,001$). Okrem toho liečba kombináciou pitavastatínu 2 mg/ezetimibu 10 mg viedla k významnému

zlepšení hladín celkového cholesterolu, non-HDL-C a apolipoproteínu B. Vyššie percento pacientov v skupine s kombinovanou liečbou dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C < 100 mg/dl v porovnaní s oboma skupinami s monoterapiou ($P < 0,001$). Medzi skupinami neboli zaznamenané žiadne významné rozdiely v incidencii nežiaducich reakcií, čo svedčí o podobných bezpečnostných profiloch.

Súvisiace s pitavastatínom

V kontrolovaných klinických štúdiách, do ktorých bolo zaradených celkovo 1 687 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou a zmiešanou dyslipidémiou, vrátane 1 239 pacientov liečených terapeutickými dávkami (priemerná východisková hodnota LDL-C približne 4,8 mmol/l), pitavastatín trvalo znižoval koncentrácie LDL-C, TC, non-HDL-C, TG a Apo-B a zvyšoval koncentrácie HDL-C a Apo-A-I.

Pomery TC/HDL-C a ApoB/ApoA-I sa znížili. LDL-C sa znížil o 38 až 39 % pri pitavastatíne 2 mg a o 44 až 45 % pri pitavastatíne 4 mg. Väčšina pacientov užívajúcich 2 mg dosiahla cieľovú hodnotu liečby pre LDL-C (<3 mmol/l) podľa Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (*European Atherosclerosis Society, EAS*).

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

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

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

V predĺžení dvojročnej observačnej štúdie uskutočnenej v Japonsku (LIVES-01, pozri časť 4.8) 6 582 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí dostávali liečbu pitavastatínom 1, 2 alebo 4 mg počas 2 rokov, pokračovalo v liečbe ďalšie 3 roky (celková liečba 5 rokov). Počas tejto 5-ročnej štúdie sa zníženie LDL-C (-30,5 %) udržalo od 3 mesiacov až do konca trvania štúdie, hodnoty HDL-C sa zvýšili o 1,7 % po 3 mesiacoch na 5,7 % po 5 rokoch, pričom vyššie zvýšenie HDL-C sa pozorovalo u pacientov s nižšími východiskovými hodnotami HDL-C (< 40 mg/dl), napr. sérové hladiny sa zvýšili o 11,9 % po 3 mesiacoch na 28,9 % po 5 rokoch.

Ateroskleróza

Štúdia JAPAN-ACS porovnávala účinky 8 až 12-mesačnej liečby pitavastatínom 4 mg alebo atorvastatínom 20 mg na objem koronárneho plaku u 251 pacientov podstupujúcich perkutánnu koronárnu intervenciu pre akútny koronárny syndróm, riadenú intravaskulárnym ultrazvukom. Táto štúdia preukázala približne 17 % zníženie objemu plaku pri oboch spôsoboch liečby (-16,9 $\pm$ 13,9 % s pitavastatínom a -18,1 $\pm$ 14,2 % s atorvastatínom). Non-inferiorita bola preukázaná medzi pitavastatínom a atorvastatínom a naopak. V oboch prípadoch bola regresia plaku spojená s negatívnou remodeláciou cievy (113,0 až 105,4 mm³). V tejto štúdiu nebola

žiadna významná korelácia medzi znížením LDL-C a regresiou plaku, na rozdiel od zistení v placebom kontrolovaných štúdiách.

Priaznivé účinky na mortalitu a morbiditu ešte neboli vyhodnotené.

Diabetes mellitus

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

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

HIV populácia

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

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

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

Súvisiace s ezetimídom

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib v monoterapii aj súbežne podávaný so statínom signifikantne znížil celkový cholesterol (celkový-C), cholesterol nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), apolipoproteín B (Apo B) a triglyceridy (TG) a zvýšil cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) u pacientov s hypercholesterolémiou.

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdii bolo 769 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu statínom a podľa „National Cholesterol Education Program“ (NCEP) nedosiahli cieľovú hodnotu LDL-C (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt) randomizovaných tak, aby k prebiehajúcej liečbe statínom dostávali buď ezetimib 10 mg alebo placebo.

Medzi pacientmi liečenými statínom, ktorí pri vstupe do štúdie nemali cieľovú hladinu LDL-C (~82 %), signifikantne viac pacientov randomizovaných na ezetimib dosiahlo cieľovú hodnotu LDL-C na konci štúdie v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo, 72 % a 19 % v uvedenom poradí. Príslušné zníženia LDL-C boli signifikantne rozdielne (25 % pre ezetimib a 4 % pre placebo).

Okrem toho, ezetimib pridaný k prebiehajúcej liečbe statínom v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C, Apo B, TG a zvýšil HDL-C. Ezetimib alebo placebo pridané k liečbe statínom znížili medián C-reaktívneho proteínu o 10 % alebo 0 % oproti východiskovým hodnotám, v uvedenom poradí.

V dvoch dvojito zaslepených, randomizovaných, placebom kontrolovaných, 12-týždňových štúdiách u 1 719 pacientov s primárnou hypercholesterolémiou ezetimib 10 mg v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (13 %), LDL-C (19 %), Apo B (14 %) a TG (8 %) a zvýšil HDL-C (3 %). Navyše ezetimib nemal žiadny účinok na plazmatické koncentrácie v tukoch rozpustných vitamínov A, D a E, nemal žiadny účinok na protrombínový čas a tak, ako ostatné hypolipidemiká, neovplyvnil tvorbu adrenokortikálnych steroidných hormónov.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdii (ENHANCE) bolo 720 pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou randomizovaných na ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (n = 357) alebo na simvastatín 80 mg (n = 363) počas 2 rokov. Primárnym cieľom štúdie bolo preskúmať účinok kombinovanej liečby ezetimib/simvastatín na hrúbku vrstvy intima-média (*intima-media thickness*, IMT) krčnej tepny v porovnaní s monoterapiou simvastatínom. Vplyv tohto náhradného markera na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nie je stále preukázaný.

Primárny koncový ukazovateľ, zmena priemernej hodnoty IMT vo všetkých šiestich segmentoch krčnej tepny meraná ultrazvukom v B-móde, sa medzi dvoma liečebnými skupinami signifikantne nelíšil (p = 0,29). Počas 2-ročného trvania štúdie sa hrúbka vrstvy intima-média zväčšila o 0,0111 mm pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (východisková priemerná hodnota IMT krčnej tepny 0,68 mm) a o 0,0058 mm pri samotnom simvastatíne 80 mg (východisková priemerná hodnota IMT krčnej tepny 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg znížil LDL-C, celkový-C, Apo B a TG signifikantne viac ako simvastatín 80 mg. Percentuálne zvýšenie HDL-C bolo podobné pre obe liečebné skupiny. Nežiaduce reakcie hlásené pre ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg boli zhodné s jeho známym bezpečnostným profilom.

Pediatrická populácia

Súvisiace s pitavastatínom

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdii NK-104-4.01EU (n = 106; 48 chlapcov a 58 dievčat) detských a dospievajúcich pacientov (vo veku ≥ 6 rokov a < 17 rokov) s vysokorizikovou hyperlipidémiou (plazmatické hladiny LDL-C nalačno ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) alebo LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) s ďalšími rizikovými faktormi) dostávali pitavastatín 1 mg, 2 mg, 4 mg alebo placebo denne počas 12 týždňov. Pri vstupe do štúdie bola u väčšiny pacientov diagnostikovaná heterozygotná familiárna hypercholesterolémia, približne 41 % pacientov bolo vo veku 6 až < 10 rokov a približne 20 %, 9 %, 12 % a 9 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV, V, v uvedenom poradí. Priemerný LDL-C sa znížil o 23,5 %, 30,1 % a 39,3 % pitavastatínom 1, 2 a 4 mg, v uvedenom poradí, v porovnaní s 1,0 % pri placebe.

V 52-týždňovej otvorenej predĺženej a bezpečnostnej štúdii NK-104-4.02EU (n = 113, vrátane 87 pacientov z 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdie; 55 chlapcov a 58 dievčat) dostávali deti a dospievajúci pacienti (vo veku ≥ 6 rokov a < 17 rokov) s vysokorizikovou hyperlipidémiou pitavastatín počas 52 týždňov. Všetci pacienti začali liečbu pitavastatínom v dávke 1 mg denne a dávka pitavastatínu sa mohla titrovať na 2 mg a 4 mg, aby sa dosiahol optimálny cieľ liečby LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na základe LDL-C hodnoty v 4. a 8. týždni. Pri vstupe do štúdie bolo približne 37 % pacientov vo veku 6 až < 10 rokov a približne 22 %, 11 %, 12 % a 13 % bolo v Tannerovom štádiu II, III, IV, a V, v uvedenom poradí. Väčšina pacientov (n = 103) bola titrovaná na 4 mg pitavastatínu denne. Priemerný LDL-C bol v koncovom ukazovateli v 52. týždni znížený o 37,8 %. Celkovo 47 pacientov (42,0 %) dosiahlo minimálnu cieľovú hodnotu LDL-C < 130 mg/dl podľa AHA (*American Heart Association*) a 23 pacientov (20,5 %) dosiahlo ideálnu cieľovú hodnotu

LDL-C <110 mg/dl podľa AHA v 52. týždni. Zníženie priemerného LDL-C v koncovom ukazovateli v 52. týždni bolo 40,2 % u pacientov vo veku ≥ 6 až <10 rokov ($n = 42$), 36,7 % u pacientov vo veku ≥ 10 až < 16 rokov ($n = 61$) a 34,5 % u pacientov vo veku ≥ 16 až < 17 rokov ($n = 9$). Nezdá sa, že by pohlavie pacienta malo vplyv na odpoveď. Okrem toho sa priemerná hodnota celkového-C v koncovom ukazovateli znížila v 52. týždni o 29,5 % a priemerná hodnota TG sa znížila o 7,6 %.

Súvisiace s ezetimibom

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 138 pacientov (59 chlapcov a 79 dievčat), vo veku 6 až 10 rokov (priemerný vek 8,3 roka) s heterozygotnou familiárnou alebo nefamiliárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 3,74 a 9,92 mmol/l randomizovaných buď na ezetimib 10 mg alebo na placebo počas 12 týždňov.

V 12. týždni ezetimib v porovnaní s placebom signifikantne znížil celkový-C (-21 % oproti 0 %), LDL-C (-28 % oproti -1 %), Apo B (-22 % oproti -1 %) a non-HDL-C (-26 % oproti 0 %). Výsledky pri týchto dvoch liečebných skupinách boli podobné pre TG a HDL-C (-6 % oproti +8 % a +2 % oproti +1 %, v uvedenom poradí).

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdii bolo 142 chlapcov (Tannerovo štádium II a vyššie) a 106 dievčat po menarche vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 roka) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C medzi 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď na ezetimib 10 mg podávaný súbežne so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo na samotný simvastatín (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, ďalej na ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom 40 mg alebo na samotný simvastatín 40 mg počas ďalších 27 týždňov a následne na otvorené súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu (10, 20 alebo 40 mg) počas ďalších 20 týždňov.

V 6. týždni ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom (všetky dávky) v porovnaní so samotným simvastatínom (všetky dávky) signifikantne znížil celkový-C (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %) a non-HDL-C (47 % oproti 33 %). Výsledky týchto liečebných skupín boli podobné pre TG (-17 % oproti -12 %) a HDL-C (+7 % oproti +6 %). V 33. týždni boli výsledky konzistentné s výsledkami zo 6. týždňa a signifikantne viac pacientov užívajúcich ezetimib a simvastatín 40 mg (62 %) dosiahlo ideálnu cieľovú hodnotu (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) pre LDL-C podľa NCEP APP v porovnaní s pacientmi užívajúcimi samotný simvastatín 40 mg (25 %). V 53. týždni, na konci otvoreného predĺženia, boli účinky na lipidové parametre zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne s dávkami simvastatínu nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali. Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom sa u pediatrických pacientov vo veku < 10 rokov neštudovali.

Dlhodobá účinnosť liečby s ezetimibom u pacientov mladších ako 17 rokov na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa neštudovala.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) ezetimib-glukuronidu sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny a ezetimibu za 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nemožno stanoviť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekčné podanie.

Distribúcia

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

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na plazmatické proteíny u ľudí.

Biotransformácia

V plazme prevláda nezmenený pitavastatín. Hlavným metabolitom je inaktívny laktón, ktorý sa tvorí prostredníctvom konjugátu pitavastatín-glukuronidu esterového typu prostredníctvom UDP-glukuronozyltransferázy (UGT1A3 a 2B7). Štúdie *in vitro* s použitím 13 izoformiem ľudskeho cytochrómu P450 (CYP) naznačujú, že metabolizmus pitavastatínu prostredníctvom CYP je minimálny; CYP2C9 (a v menšej miere CYP2C8) je zodpovedný za metabolizmus pitavastatínu na menej významné metabolity.

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva odvodené zlúčeniny detegované v plazme a tvoria približne 10 až 20 % (ezetimib) a 80 až 90 % (ezetimib-glukuronid) celkového množstva liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s preukázaným signifikantným enterohepatálnym obehom. Biologický polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Eliminácia

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

Po perorálnom podaní ^{14}C -ezetimibu (20 mg) ľudom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktívne značenej látky v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % podanej rádioaktívne značenej látky v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme detegovateľné hladiny rádioaktívne značenej látky.

Účinok jedla

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

Súbežné podanie jedla (jedál s vysokým obsahom tukov alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného ako 10 mg tablety ezetimibu.

Pitezenib sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Linearita/nelinearita

C_{max} a AUC pitavastatínu sa lineárne zvyšovali s dávkou a lineárny vzťah bol potvrdený. Pitavastatín má terapeutický rozsah dávok od 1 do 4 mg, zatiaľ čo ezetimib sa klinicky podáva vo fixnej dávke 10 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vo farmakokinetickej štúdii, ktorá porovnávala zdravých mladých a starších dobrovoľníkov (≥ 65

rokov), bola AUC pitavastatínu 1,3-krát vyššia u starších osôb. Toto nemá žiadny vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť pitavastatínu u starších pacientov v klinických skúšaniach.

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (viac ako 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladých osôb liečených ezetimibom porovnateľné. Preto u starších nie je nutná úprava dávkovania.

Pohlavie

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

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u mužov a žien liečených ezetimibom porovnateľné. Preto nie je vzhľadom na pohlavie nutná úprava dávkovania.

Rasa

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

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje u detí a dospievajúcich. V štúdii NK-104-4.01EU (pozri časť 5.1) malý počet vzoriek odhalil od dávky závislý účinok na plazmatické koncentrácie pitavastatínu 1 hodinu po dávke. Taktiež sa zistilo, že koncentrácia 1 hodinu po podaní dávky (nepriamo) závisela od telesnej hmotnosti a môže byť vyššia u detí ako u dospelých.

Farmakokinetika ezetimibu je podobná u detí vo veku ≥ 6 rokov a dospelých. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a adolescentných pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

Porucha funkcie obličiek

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

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,5-násobne u pacientov so závažným renálnym ochorením ($n = 8$; priemerný klírens kreatinínu $\leq 0,5$ ml/s/1,73 m² (30 ml/min/1,73 m²) v porovnaní so zdravými osobami ($n = 9$). Tento výsledok nie je považovaný za klinicky významný. Ďalší pacient v tejto štúdii (po transplantácii obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola AUC 1,6-krát vyššia ako u zdravých osôb, zatiaľ čo u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene bola AUC 3,9-krát vyššia. U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča obmedziť dávkovanie (pozri časť 4.2). Pitezenib je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdii s opakovaným podávaním (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne v 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Súvisiace s pitavastatínom

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

Pitavastatín nemal žiadny vplyv na fertilitu alebo reprodukčnú výkonnosť a nepreukázal sa ani teratogénny potenciál. Pri vysokých dávkach sa však pozorovala toxicita pre matku. Štúdia na potkanoch preukázala úmrtnosť matiek v termíne pôrodu alebo v blízkosti termínu pôrodu sprevádzanú úmrtím plodu a novonarodených zvierat pri dávkach 1 mg/kg/deň (približne 4-krát vyššie ako najvyššia dávka u ľudí na základe AUC). Neuskutočnili sa žiadne štúdie na mláďatách zvierat.

Súvisiace s ezetimibom

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žľeníkovej žľazi zvýšila 2,5- až 3,5-násobne. V jednoročnej štúdii na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním ezetimibu nemožno vylúčiť.

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené s užívaním statínov. Niektoré toxické účinky boli výraznejšie ako tie, ktoré sa pozorovali pri liečbe samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám počas súbežnej liečby. V klinických štúdiách sa neobjavili žiadne takéto interakcie. Myopatia sa objavila u potkanov iba po vystavení dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako terapeutické dávky u ľudí (približne 20-násobok AUC pre statíny a 500 až 2 000-násobok AUC pre aktívne metabolity).

V sérii testov *in vivo* a *in vitro* ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so statínmi nepreukázal žiadny genotoxický potenciál. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Ezetimib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samic potkanov, ani sa nezistila jeho teratogenita u potkanov alebo u králikov a nemal ani vplyv na prenatalný alebo postnatalný vývin. U gravidných potkanov a králikov, ktorým boli podávané opakované dávky ezetimibu 1 000 mg/kg/deň, prechádzal ezetimib cez placentárnu bariéru. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo teratogénne u potkanov. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (zrastené hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Podávanie ezetimibu súbežne s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

Intraganulárne:

laurylsíran sodný

povidón

monohydrát laktózy

sodná soľ kroskarmelózy

Extragranulárne:

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Al/PVC/Al fólia): 28, 30, 56, 60, 84, 90 alebo 100 tabliet, v papierovej škatuľke.

Blister (OPA/Al/PVC/Al fólia), kalendárové balenie: 28, 56 alebo 84 tabliet, v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Pitezenib 2 mg/10 mg tablety: 31/0224/26-S
Pitezenib 4 mg/10 mg tablety: 31/0225/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2024/04940-REG, 2024/04941-REG

06/2026

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