

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pitilox 1 mg potahované tablety
Pitilox 2 mg potahované tablety
Pitilox 4 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pitilox 1 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 1 mg pitavastatinu (jako vápenatá sůl pitavastatinu).

Pitilox 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg pitavastatinu (jako vápenatá sůl pitavastatinu).

Pitilox 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg pitavastatinu (jako vápenatá sůl pitavastatinu).

Pomocná látka se známým účinkem:

| | 1 mg potahované tablety | 2 mg potahované tablety | 4 mg potahované tablety |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Laktóza (mg/tableta) | 61,7 | 122,5 | 246,0 |

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Pitilox 1 mg potahované tablety

Hnědožluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyrytou značkou 1 na jedné straně tablety.
Rozměr tablety: průměr přibližně 6 mm.

Pitilox 2 mg potahované tablety

Hnědooranžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyrytou značkou 2 na jedné straně tablety.
Rozměr tablety: průměr přibližně 7 mm.

Pitilox 4 mg potahované tablety

Hnědočervené, kulaté, bikonvexní potahované tablety s vyrytou značkou 4 na jedné straně tablety.
Rozměr tablety: průměr přibližně 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pitilox je indikován ke snížení zvýšeného celkového cholesterolu (TC) a LDL-C u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let s primární hypercholesterolemií, včetně heterozygotní familiární hypercholesterolemie a kombinované (smíšené) dyslipidemie, pokud odpověď na dietu a jiná nefarmakologická opatření není adekvátní.

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.

Obvyklá zahajovací dávka je 1 mg jednou denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Dávky mají být individualizovány podle hladin LDL-C, cíle léčby a odpovědi pacienta na léčbu. Maximální denní dávka je 4 mg.

Starší pacienti

U pacientů starších 70 let není nutná úprava dávky (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Děti a dospívající ve věku od 6 let

Léčbu přípravkem Pitilox mají vést pouze specialisté se zkušenostmi v léčbě hyperlipidemie u dětí a odpověď na léčbu musí být pravidelně vyhodnocována.

U dětí a dospívajících s heterozygotní familiární hypercholesterolemií je obvyklá zahajovací dávka 1 mg jednou denně. Úprava dávkování se provádí s odstupem 4 týdnů nebo delším. Dávky mají být individualizovány podle hladin LDL-C, cíle léčby a odpovědi pacienta na léčbu. Maximální denní dávka je u dětí ve věku od 6 do 9 let 2 mg. U dětí ve věku od 10 let je maximální denní dávka 4 mg (viz body 4.8, 5.1 a 5.2).

Děti mladší 6 let

Účinnost a bezpečnost přípravku Pitilox u dětí mladších 6 let nebyla stanovena a žádné údaje nejsou k dispozici.

Pacienti s poruchou 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 dávka 4 mg používána POUZE za pečlivého monitorování po stupňované titraci dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se dávka 4 mg nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena dávka 4 mg. Má být podávána maximální denní dávka 2 mg za pečlivého monitorování (viz body 4.4. a 5.2).

Způsob podání

Přípravek Pitilox je určen k perorálnímu podání a tableta se polyká v celku. Přípravek Pitilox se může užívat kdykoli během dne, s jídlem nebo nalačno. Je žádoucí, aby pacient užíval tabletu ve stejnou dobu každý den. Léčba statiny je obecně účinnější večer z důvodu cirkadiálního rytmu lipidového metabolismu.

Pokud dítě nebo dospívající nejsou schopni tabletu spolknout, lze v případě potřeby tabletu rozpustit ve sklenici vody a ihned užít. Aby bylo zajištěno přesné dávkování, má být sklenice vypláchnuta druhým objemem vody, který má být okamžitě spolknut. Tablety se nesmí rozpouštět v kyselých ovocných šťávách ani v mléce.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Pitilox je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na pitavastatin 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 nevysvětlěným trvalým zvýšením sérových aminotransferáz (převyšujícím trojnásobek horní hranice normy [ULN])
- u pacientů s myopatií
- u pacientů užívajících souběžně cyklosporin
- v průběhu těhotenství, kojení a u žen, které mohou otěhotnět a neužívají vhodnou antikoncepci

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vliv na svalstvo

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy (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.

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 přerušení léčby statiny.

Přípravek Pitilox 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 Pitilox a kyseliny fusidové zvažována pouze případ od případu a pod přísným lékařským dohledem.

Před léčbou

Stejně jako u jiných statinů má být přípravek Pitilox 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 Pitilox 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 ($>5 \times \text{ULN}$). Pokud jsou svalové příznaky závažné, i když jsou hladiny CK $\leq 5 \times \text{ULN}$, je třeba zvážit ukončení léčby. Pokud příznaky odezní a hladiny CK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem Pitilox v dávce 1 mg a za pečlivého monitorování.

Účinky na játra

Stejně jako ostatní statiny má být přípravek Pitilox 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 přípravkem Pitilox má být přerušena u pacientů, kteří mají trvalé zvýšení sérových aminotransferáz (ALT a AST) přesahující $3 \times \text{ULN}$.

Účinky na ledviny

Přípravek Pitilox 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 dávka 4 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 $>30 \text{ kg/m}^2$, 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.

Pediatrická populace

K dispozici jsou omezené údaje o dlouhodobém účinku na růst a pohlavní dospívání u pediatrických pacientů ve věku od 6 let užívajících přípravek Pitilox. Dospívající ženy mají být během léčby přípravkem Pitilox poučeny o vhodných antikoncepčních opatřeních (viz body 4.3, 4.6).

Jiné účinky

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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. Přípravek Pitilox 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 přípravkem Pitilox.

Gemfibrozil a jiné fibráty: Použití fibrátů samotných je občas spojováno s myopatií, včetně rhabdomyolýzy. Současné podávání fibrátů se statiny bylo spojeno se zvýšeným výskytem myopatie a rhabdomyolýzy. Přípravek Pitilox 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, 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 přípravek Pitilox 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 přípravkem Pitilox 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 přípravkem Pitilox 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, neinteragoval s pitavastatinem. Během současného podávání nedošlo k žádným významným změnám 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 přípravek Pitilox.

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

Pediatrická populace

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Pitilox je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby pitavastatinem používat vhodná antikoncepční opatření. Protože cholesterol a další produkty biosyntézy cholesterolu jsou nezbytné pro vývoj plodu, potenciální riziko inhibice HMG-CoA reduktázy 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 pitavastatinu otěhotní, musí být léčba okamžitě ukončena.

Kojení

Přípravek Pitilox je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3). Pitavastatin se vylučuje do mléka potkanů. Není známo, zda se vylučuje do lidského mléka.

Plodnost

Žádná aktuální data.

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 přípravek Pitilox, ale je třeba vzít v úvahu, že byly během léčby přípravkem Pitilox hlášeny závratě a somnolence.

4.8 Nežádoucí účinky

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.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky a frekvence pozorované v celosvětových kontrolovaných klinických studiích a navazujících studiích při doporučených dávkách jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Frekvence jsou definovány jako: 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anemie

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: anorexie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: insomnie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: závrať, dysgeuzie, somnolence

Není známo: myasthenia gravis

Poruchy oka

Vzácné: snížená zraková ostrost

Není známo: oční myastenien

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus

Gastrointestinální poruchy

Časté: zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea

Méně časté: bolest břicha, sucho v ústech, zvracení

Vzácné: bolest jazyka, akutní pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: zvýšená hladina aminotransferáz (aspartátaminotransferáza, alaninaminotrasferáza)

Vzácné: cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: pruritus, vyrážka

Vzácné: kopřivka, erytém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolest svalů, bolest kloubů

Méně časté: svalové křeče

Není známo: imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: polakisurie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: astenie, malátnost, únava, periferní edém

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.

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.

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 %).

Nežádoucí účinky a frekvence pozorované v prospektivní postmarketingové sledovací studii, ale nikoli v celosvětových kontrolovaných klinických studiích, při doporučených dávkách, jsou uvedeny níže.

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: abnormální jaterní funkce, porucha jater

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Vzácné: myopatie, rhabdomyolýza

V postmarketingové observační 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. Rovněž byla obdržena nevyžádaná hlášení o následujících příhodách (četnost je založena na četnosti pozorované v postmarketingových studiích):

Poruchy nervového systému

Méně časté: hypestezie

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: břišní diskomfort

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: angioedém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo: lupus-like syndrom

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: gynekomastie

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reductázy, ATC kód: C10AA08

Mechanismus účinku

Pitavastatin kompetitivně inhibuje HMG-CoA reductázu, 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).

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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 zvýšené 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 % 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 hypercholesterolemii nebo smíšenou dyslipidemii, 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 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 observační 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.

Příznivé účinky na mortalitu a morbiditu nebyly dosud hodnoceny.

Diabetes mellitus

V otevřené prospektivní kontrolované studii u 1 269 japonských pacientů s poruchou glukózové tolerance randomizovaných k úpravě životního stylu s pitavastatinem nebo bez pitavastatinu 1 mg nebo 2 mg denně se u 45,7 % pacientů v kontrolní 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 dvojitě zaslepených studií trvajících alespoň 12 týdnů (vážený průměr sledování 17,3 týdne [SD 17,7 týdne]) 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.

Pediatrická populace

Ve dvojitě zaslepené, randomizované, multicentrické, placebem kontrolované studii NK-104-4.01EU (n=106; 48 mužů a 58 žen) 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 mužů a 58 žen) 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 %.

Pediatrický výbor Evropské lékové agentury udělil výjimku z povinnosti předložit výsledky studií u dětí mladších 6 let a při léčbě dětí všech věkových kategorií s homozygotní familiární hypercholesterolemií.

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 studii 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 denně nebo pravastatinu 40 mg po dobu 52 týdnů. Primární cílový parametr účinnosti byl hodnocen ve 12. týdnu.

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 týdnu 12 a -8,4 % $P = 0,0007$ v týdnu 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. týdne, 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. týdnu 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.

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 %.

Distribuce

Pitavastatin je z více než 99 % vázán na proteiny v lidské plazmě, především na albumin a alfa 1-kyselé 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.

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.

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.

Vliv potravy

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

Zvláštní populace

Starší osoby: Ve farmakokinetické 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.

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.

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.

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

Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou (Child-Pugh A) poruchou funkce jater byla AUC 1,6krát vyšší než u zdravých jedinců, zatímco u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh B) 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 Pitilox je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy

Hypromelosa 2910/5

Částečně substituovaná hypromelosa

Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Propylenglykol (E 1520)
Žlutý oxid železitý (E 172) – *pouze u 1mg a 2mg tablet*
Červený oxid železitý (E 172) – *pouze u 2mg a 4mg tablet*

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (PVC/PVDC//Al): 7, 28, 30, 56, 60, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet, v krabičce.

Blistr (PVC/PVDC//Al): kalendářní balení: 7, 28, 56 nebo 84 potahovaných tablet, v krabičce.

Blistr (perforované jednodávkové blistry, PVC/PVDC//Al): 7×1, 28×1, 30×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1 nebo 100×1 potahovaná tableta, v krabičce.

Blistr (perforované jednodávkové blistry, PVC/PVDC//Al), kalendářní balení: 7×1, 28×1, 56×1 nebo 84×1 potahovaných 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, Slovinsk

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pitilox 1 mg potahované tablety: 31/086/23-C

Pitilox 2 mg potahované tablety: 31/087/23-C

Pitilox 4 mg potahované tablety: 31/088/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 8. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 8. 2024

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