

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vezepra, 2 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera pitawastatynę w postaci soli wapnia, w ilości równoważnej 2 mg pitawastatyny.

Substancje pomocnicze: zawiera 126,17 mg laktozy jednowodnej. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Okrągłe białe tabletki powlekane z wytłoczonymi literami 'KC' na awersie tabletki oraz cyfrą '2' na rewersie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vezepra jest wskazany do stosowania w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu (TC) oraz cholesterolu LDL (LDL-C) u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, łącznie z pacjentami z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią oraz współwystępującą (mieszaną) dyslipidemią w sytuacji, gdy stosowana dieta oraz inne metody nefarmakologiczne są niewystarczające.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wyłącznie do stosowania doustnego. Tabletka powinna zostać połknięta w całości. Produkt Vezepra może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, w czasie posiłku lub między posiłkami. Zaleca się, aby pacjent przyjmował produkt zawsze o tej samej porze dnia. Leczenie statynami jest bardziej skuteczne wieczorem, ze względu na rytm dobowy metabolizmu lipidów. Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Ważne jest, aby kontynuować stosowanie diety również w trakcie leczenia.

**Dorośli:** Zazwyczaj stosowana dawka początkowa to 1 mg raz na dobę. Kolejne etapy dostosowania dawki powinny być przeprowadzane z przerwami 4 tygodni lub więcej. Dawki należy dostosować indywidualnie, w oparciu o stężenie LDL-C, cel leczenia oraz odpowiedź kliniczną pacjenta. U większości pacjentów konieczne będzie zastosowanie dawki 2 mg (patrz punkt 5.1). Maksymalna dawka dobową wynosi 4 mg.

**Osoby w podeszłym wieku:** Nie ma potrzeby dostosowania dawki (patrz punkt 5.1 i 5.2).

**Dzieci i młodzież:** Pitawastatynę nie należy stosować u dzieci w wieku do 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne, ale należy zachować ostrożność podczas stosowania pitawastatyny. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania dawki 4 mg u pacjentów z niewydolnością nerek (niezależnie od nasilenia). W związku z tym, dawkę 4 mg należy stosować WYŁĄCZNIE pod ścisłym nadzorem, po przeprowadzeniu poprawnego dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby: Nie zaleca się stosowania dawki 4 mg u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. Maksymalna dawka dobową – 2 mg, może zostać podana pod ścisłym nadzorem, (patrz punkt 4.4 oraz 5.2).

### 4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Vezepra jest przeciwwskazane u pacjentów:

- z nadwrażliwością na pitawastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub inne statyny;
- z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, czynną chorobą wątroby lub trwale podwyższonym stężeniem aminotransferaz w surowicy, o nieznannej etiologii (przekraczające 3 razy ~~wartość~~ górną granicę normy [GGN]);
- z miopatią;
- równocześnie przyjmujących cyklosporynę;
- w ciąży, w czasie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Działanie na mięśnie

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyny), istnieje możliwość wystąpienia bólów mięśni, miopatii i w rzadkich przypadkach rozwoju rabdomiolizy. Pacjenci powinni zostać poproszeni o zgłaszanie wszelkich dolegliwości ze strony mięśni. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) powinno być oznaczone u każdego pacjenta zgłaszającego bóle mięśniowe, tkliwość lub osłabienie mięśni, szczególnie, jeżeli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.

Stężenie kinazy kreatynowej nie powinno być oznaczane po wyczerpanym wysiłku lub gdy występują jakiegokolwiek inne czynniki mogące powodować podwyższenie stężenia CK, gdyż może to prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. W przypadku stwierdzenia podwyższonego stężenia CK (>5 x GGN), wyniki powinny zostać potwierdzone w ciągu 5 - 7 dni.

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Podobnie jak inne statyny, produkt Vezepra należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania rabdomiolizy. Jeżeli występują następujące czynniki należy oznaczyć stężenie kinazy kreatynowej, aby określić punkt odniesienia w następujących sytuacjach:

- zaburzenie czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- dziedziczne choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny w wywiadzie,
- wcześniejsze objawy toksyczności mięśniowej w trakcie stosowania fibratów lub innych statyn,
- choroby wątroby lub nadużywanie alkoholu w wywiadzie,

- pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) z innymi czynnikami predysponującymi do rhabdomyolizy.

W takich przypadkach zaleca się obserwację kliniczną, a ryzyko dla pacjenta powinno być rozważone w odniesieniu do potencjalnych korzyści wynikających z leczenia. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Vezepra, jeżeli poziom CK jest podwyższony ( $> 5x$  GGN).

#### W trakcie leczenia

Pacjenci powinni zostać zachęceni do bezzwłocznego zgłaszania bólów, słabości lub skurczów mięśni. Należy określić poziom kinazy kreatynowej u tych pacjentów, i jeżeli poziom CK jest znacząco podwyższony ( $> 5x$  GGN) należy przerwać leczenie. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, gdy dolegliwości mięśniowe są bardzo nasilone, nawet jeżeli poziom CK jest  $\leq 5x$  GGN. Po ustąpieniu objawów i powrocie stężenia CK do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne włączenie produktu Vezepra w dawce 1 mg pod ścisłą kontrolą.

#### Wpływ na czynność wątroby

Produkt Vezepra, podobnie jak inne statyny, powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub regularnie nadużywających alkoholu. Zaleca się wykonanie badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia produktem Vezepra i okresowe powtarzanie badań w trakcie leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu Vezepra jeżeli u pacjenta utrzymuje się podwyższone stężenie aminotransferaz w surowicy (ALT i AST) przekraczające  $3x$  GGN.

#### Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim produkt Vezepra powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności. Dawka powinna być zwiększana wyłącznie pod ścisłą obserwacją. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, nie zaleca się stosowania dawki 4 mg (patrz punkt 4.2).

#### Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

#### Choroba śródmiąższowa płuc

Wyjątkowo zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie stosowania niektórych statyn, szczególnie przy długotrwałym leczeniu (patrz punkt 4.8). Do objawów można zaliczyć duszność, nieproduktywny kaszel oraz ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeżeli istnieje podejrzenie, że u pacjenta leczonego statynami wystąpiła śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

#### Inne wpływy

Zaleca się czasowe zaprzestanie leczenia produktem Vezepra w czasie stosowania erytromycyny, innych antybiotyków makrolidowych lub kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania produktu Vezepra u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo że mogą wywoływać miopatię (np. fibraty lub niacyna, patrz punkt 4.5).

Tabletki zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pitawastatyna jest aktywnie transportowana do ludzkich hepatocytów przez liczne transportery wątrobowe (włącznie z polipeptydem transportującym aniony organiczne, OATP), które mogą brać udział w niektórych z poniższych interakcji.

**Cyklosporyna:** Równoczesne podanie pojedynczej dawki cyklosporyny i produktu Vezeptra wiązało się z 4,6-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny w stanie stacjonarnym. Nie jest znany wpływ cyklosporyny w stanie stacjonarnym na produkt Vezeptra w stanie stacjonarnym. Nie zaleca się stosowania produktu Vezeptra u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.3).

**Erytromycyna:** Równoczesne podawanie jej z produktem Vezeptra, wiązało się z 2,8-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny. Zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania produktu Vezeptra na czas leczenia erytromycyną lub innymi antybiotykami makrolidowymi.

**Gemfibrozyl i inne fibraty:** Stosowanie fibratów wiąże się w pojedynczych przypadkach z rozwojem miopatii. Równoczesne podawanie fibratów i statyn było związane z nasileniem miopatii i rhabdomyolizy. Produkt Vezeptra powinien być podawany z zachowaniem ostrożności, jeśli jest stosowany łącznie z fibratami (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych, równoczesne podawanie produktu Vezeptra i gemfibrozylu wiązało się z 1,4-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny, natomiast równoczesne podawanie produktu Vezeptra i fenofibratu wiązało się z 1,2-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny.

**Niacyna:** Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Vezeptra i niacyny. Stosowanie niacyny w monoterapii było związane z występowaniem miopatii i rhabdomyolizy. W związku z tym, produkt Vezeptra należy podawać z zachowaniem ostrożności jeśli jest stosowany jednocześnie z niacyną.

**Kwas fusydowy:** Zgłaszano ciężkie problemy z mięśniami, takie jak rhabdomyoliza, przypisywane interakcjom pomiędzy statynami i kwasem fusydowym. Zaleca się czasowe zaprzestanie leczenia produktem Vezeptra na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

**Ryfampicyna:** Równoczesne (w tym samym czasie) podawanie z produktem Vezeptra wiązało się z 1,3-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny, w związku z obniżonym wychwytem wątrobowym.

**Inhibitory proteaz:** Równoczesne (w tym samym czasie) podawanie produktu Vezeptra może skutkować niewielkimi zmianami wartości AUC dla pitawastatyny.

**Ezetymib** i jego metabolit glukuronidowy hamują wchłanianie cholesterolu z pokarmu oraz z żółci. Równoczesne podawanie z produktem Vezeptra nie miało wpływu na stężenie ezetymibu ani jego metabolitu glukuronidowego w osoczu. Ezetymib nie miał wpływu na stężenie pitawastatyny w osoczu.

**Inhibitory CYP3A4:** Badania nad interakcjami itrakonazolu i soku grejpfrutowego, znanych inhibitorów CYP3A4, nie wykazały klinicznie istotnego wpływu na stężenie pitawastatyny w osoczu.

**Digoksyna**, znany substrat P-gp, nie wykazuje interakcji z produktem Vezeptra. W trakcie równoczesnego podawania nie została zaobserwowana istotna zmiana w stężeniu pitawastatyny ani digoksyny.

**Warfaryna:** Farmakokinetyka stacjonarna oraz farmakodynamika (INR oraz PT) warfaryny nie uległa zmianie u zdrowych ochotników w trakcie równoczesnego podawania produktu Vezeptra w dawce dobowej 4 mg. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych statyn, u pacjentów

przyjmujących warfarynę, po włączeniu pitawastatyny do leczenia, należy kontrolować czas protrombinowy lub INR.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### **Ciąża**

Produkt Vezepra jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia produktem Vezepra. Ponieważ cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu pełnią kluczową funkcję w rozwoju płodu, potencjalne ryzyko zahamowania reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, jednakże nie wykazały potencjału teratogenego (patrz punkt 5.3). Jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę, leczenie należy przerwać przynajmniej miesiąc przed planowanym poczęciem. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania produktu Vezepra, leczenie należy natychmiast przerwać.

##### **Karmienie piersią**

Produkt Vezepra jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Pitawastatyna przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy pitawastatyna przenika do mleka ludzkiego.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane towarzyszące przyjmowaniu pitawastatyny nie sugerują, aby lek miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy oraz senności w trakcie leczenia produktem Vezepra.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### **Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa**

W kontrolowanych badaniach klinicznych, przy przyjmowaniu zalecanej dawki leku, mniej niż 4% pacjentów przyjmujących produkt Vezepra musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany związanym z przyjmowaniem pitawastatyny w kontrolowanych badaniach klinicznych były bóle mięśni.

##### **Podsumowanie dotyczące działań niepożądanych**

Działania niepożądane i częstość ich występowania w badaniach klinicznych o zasięgu światowym, przeprowadzonych z zastosowaniem zalecanej dawki, zostały opisane poniżej według grup układowo- narządowych. Częstość występowania zdefiniowana została w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz nie znana.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Niezbyt często:* Anemia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Niezbyt często:* Jadłowstręt

Zaburzenia psychiczne

*Niezbyt często:* Bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

*Często:* Bóle głowy

*Niezbyt często:* Zawroty głowy, zaburzenia smaku, senność

Zaburzenia oka

*Rzadko:* Zaburzenia ostrości widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

*Niezbyt często:* Dzwonienie (szum) w uszach

Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* Zaparcia, biegunki, niestrawność, nudności

*Niezbyt często:* Bóle brzucha, suchość w ustach, wymioty

*Rzadko:* Ból języka, ostre zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Niezbyt często:* Podwyższone stężenie aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa)

*Rzadko:* Żółtaczką cholestatyczną

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Niezbyt często:* Świąd, wysypka

*Rzadko:* Pokrzywka, rumień

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

*Często:* Bóle mięśni, bóle stawów

*Niezbyt często:* Skurcze mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często:* Częstomocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Niezbyt często:* Osłabienie, złe samopoczucie, zmęczenie, obrzęk obwodowy

Podwyższone stężenie kinazy keratynowej, przekraczające ponad 3 razy górną granicę normy (GGN) wystąpiło u 49 z 2800 pacjentów (1,8%) otrzymujących produkt Vezeptra w kontrolowanych badaniach klinicznych. Stężenia przekraczające wartość  $GGN \geq 10$  razy z towarzyszącymi skurczami mięśni występowały rzadko i podczas badań klinicznych zostały stwierdzone tylko u jednego pacjenta spośród 2406 leczonych produktem Vezeptra 4 mg (0,04%).

**Dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Po wprowadzeniu produktu do obrotu przeprowadzono prospektywne badanie u prawie 20 000 pacjentów w Japonii. Znaczna większość z 20 000 pacjentów uczestniczących w badaniu była leczona pitawastatyną w dawce 1 lub 2 mg, a nie 4 mg. 10,4% pacjentów zgłosiło wystąpienie działań niepożądanych, których związek z pitawastatyną nie mógł zostać wykluczony, natomiast 7,4% pacjentów musiało przerwać leczenie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Częstość występowania bólów mięśni wynosiła 1,08%. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny. W czasie dwóch lat, częstość występowania działań niepożądanych była wyższa u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na lek (20,4%) i chorobami wątroby lub nerek (13,5%).

Poniżej wymienione zostały oraz opisana została częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych w prospektywnym badaniu klinicznym po wprowadzeniu produktu do obrotu, ale nie w kontrolowanych badaniach klinicznych o zasięgu światowym.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Rzadko:* Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia pracy wątroby

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Rzadko:* Miopatia, rabdomioliza

W prospektywnym badaniu przeprowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono dwa wymagające hospitalizacji przypadki rabdomiolizy (0,01% pacjentów).

Dodatkowo, po wprowadzeniu produktu do obrotu poza przeprowadzonym badaniem zgłaszano przypadki wpływu na mięśnie szkieletowe, łącznie z bólami mięśni i miopatią u pacjentów leczonych produktem Vezeptra, dla wszystkich zalecanych dawek. Otrzymano również zgłoszenia dotyczące rabdomiolizy, z lub bez ostrej niewydolności nerek, włączając w to rabdomiolizę ze skutkiem śmiertelnym. Otrzymano również spontaniczne zgłoszenia następujących zdarzeń (częstość występowania określono na podstawie obserwacji uzyskanych z badań po wprowadzeniu produktu do obrotu):

Zaburzenia układu nerwowego

*Niezbyt często:* hipoestezja

Zaburzenia żołądka i jelit

*Rzadko:* dyskomfort w jamie brzusznej

### **Działania charakterystyczne dla grupy statyn**

Przy stosowaniu niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne;
- utrata pamięci;
- zaburzenia seksualne;
- depresja;
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4);
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie ma specyficznego sposobu postępowania w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania stosuje się leczenie objawowe i leczenie wspomagające w wymaganym zakresie. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej. Hemodializa wydaje się być nieskuteczna.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA  
kod ATC: C10A A08

#### **Mechanizm działania**

Pitawastatyna kompetytywnie hamuje reduktazę HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość biosyntezy cholesterolu, oraz hamuje syntezę cholesterolu w wątrobie. Wynikiem tego jest podwyższona ekspresja receptorów LDL w wątrobie, zwiększająca wychwyt krążących LDL z krwi, a co za tym idzie obniżenie całkowitego stężenia cholesterolu (TC) oraz cholesterolu LDL (LDL-C) we krwi. Długotrwałe hamowanie syntezy cholesterolu w wątrobie obniża wydzielanie VLDL do krwi, obniżając równocześnie stężenie trójglicerydów (TG) w osoczu.

#### **Efekty farmakodynamiczne**

Produkt Vezeptra obniża podwyższone stężenie LDL-C, cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz podwyższa stężenie cholesterolu HDL (HDL-C). Obniża stężenie Apo-B i powoduje wzrost

stężenia Apo-A1 w różnym stopniu (patrz Tabela 1). Produkt obniża również stężenie cholesterolu nie-HDL-C, stosunek TC/HDL-C, oraz stosunek Apo-B/Apo-A1.

**Tabela 1: Reakcja na dawkę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (skorygowana średnia procentowa zmiana od stanu początkowego w ciągu 12 tygodni)**

Dawka	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	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\*niekorygowane

### Skuteczność kliniczna

W kontrolowanych badaniach klinicznych, do których włączono grupę 1687 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, spośród których 1239 pacjentów leczono dawką leczniczą pitawastatyny (średnie stężenie początkowe LDL-C około 4,8 mmol/l), produkt Vezeptra powodował trwale obniżenie stężenia LDL-C, TC, nie-HDL-C, TG i Apo-B oraz podwyższenie stężenia HDL-C i Apo-A1. Stosunki TC/HDL-C i Apo-B/Apo-A1 uległy obniżeniu. Przy podawaniu produktu Vezeptra 2 mg stężenie LDL-C było obniżone o 38 do 39%, a przy stosowaniu produktu Vezeptra 4 mg o 44 do 45%. Większość pacjentów stosujących dawkę 2 mg osiągnęła cel terapeutyczny (zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy [EAS]) uzyskując poziom LDL-C <3 mmol/l.

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym na grupie 942 pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (434 leczonych produktem Vezeptra w dawce 1 mg, 2 mg lub 4 mg), cierpiących na pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemię (średnie stężenie początkowe LDL-C około 4,2 mmol/l), wartości LDL-C zmniejszyły się po leczeniu odpowiednio o 31%, 39,0% i 44,3%, a około 90% pacjentów uzyskało cel terapeutyczny według EAS. Ponad 80% pacjentów otrzymywało dodatkowe leki, jednakże częstość występowania objawów niepożądanych była podobna we wszystkich leczonych grupach i mniej niż 5% pacjentów musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie objawów niepożądanych. Badania nad bezpieczeństwem i skutecznością leczenia w różnych podgrupach wiekowych (65-69, 70-74 i  $\geq 75$  lat) dały podobne wyniki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 761 pacjentów (w tym 507 leczonych produktem Vezeptra 4 mg) cierpiących z powodu pierwotnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej, u których występowały co najmniej 2 czynniki ryzyka ze strony układu sercowo-naczyniowego (średnie początkowe stężenie LDL-C około 4,1 mmol/l) lub dyslipidemii mieszanej i współistniejącej cukrzycy typu 2 (średnie stężenie początkowe LDL-C około 3,6 mmol/l), około 80% uzyskało cel terapeutyczny według EAS (3 lub 2,5 mmol/l, w zależności od współistniejących czynników ryzyka). W tych grupach pacjentów stężenie LDL-C było obniżone odpowiednio o 44% i 41%.

W długoterminowych badaniach trwających do 60 tygodni u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, uzyskano cel terapeutyczny według EAS poprzez trwale i stałe obniżanie się stężeń LDL-C. Stężenie HDL-C w ciągły sposób wzrastało. W badaniu przeprowadzonym u 1346 pacjentów, którzy ukończyli 12-tygodniowe leczenie statynami (obniżenie stężenia LDL-C 42,3%, uzyskanie celu terapeutycznego według EAS 69%, podniesienie stężenia HDL-C 5,6%), uzyskano następujące wartości po kolejnych 52 tygodniach leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg: obniżenie stężenia LDL-C 42,9%, uzyskanie celu terapeutycznego według EAS 74%, podwyższenie stężenia HDL-C 14,3%.

Nie wykazano korzystnego wpływu pitawastatyny na śmiertelność i zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe, ponieważ do programu badań klinicznych nie została włączona analiza tych wyników.



## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

**Wchłanianie:** Pitawastatyna jest szybko wchłaniana z górnej części układu pokarmowego, osiągając najwyższe stężenie w osoczu w ciągu godziny od podania doustnego. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na wchłanianie produktu. Lek w niezmienionej postaci znajduje się w krążeniu wątrobowo-jelitowym żółci i jest dobrze wchłaniany w jelicie czczym i w jelicie krętym. Całkowita biodostępność pitawastatyny wynosi 51%.

**Dystrybucja:** Ponad 99% pitawastatyny występuje w ludzkim osoczu w formie związanej z białkami, głównie albuminą oraz kwaśną glikoproteiną alfa-1, a średnia objętość dystrybucji wynosi w przybliżeniu 133 l. Pitawastatyna jest aktywnie transportowana do miejsca działania i metabolizmu - hepatocytów, poprzez liczne transportery wątrobowe, łącznie z OATP1B1 i OATP1B3. Wartość AUC w osoczu wykazuje dużą zmienność, z około 4-krotną różnicą pomiędzy wartością najwyższą i najniższą. Wyniki badań nad SLCO1B1 (gen kodujący OATP1B1) sugerują, że polimorfizm tego genu może wpływać na zmienność wartości AUC. Pitawastatyna nie jest substratem dla glikoproteiny p.

**Metabolizm:** Pitawastatyna w osoczu występuje w znacznej większości w niezmienionej formie. Głównym metabolitem jest nieaktywny lakton, tworzony przez UDP glukuronozylotransferazę (UGT1A3 i 2B7) poprzez produkt pośredni - pitawastatynę sprzężoną z glukuronidem (wiązanie typu estrowego). Badania in vitro, wykorzystujące 13 izoform cytochromu P450 (CYP), wskazują, że metabolizm pitawastatyny przez CYP jest minimalny; CYP2C9 (i w mniejszym stopniu CYP2C8) są odpowiedzialne za metabolizm pitawastatyny do mniej istotnych metabolitów.

**Wydalenie:** pitawastatyna w niezmienionej formie jest szybko usuwana z wątroby z żółcią, ulega jednak recyrkulacji w krążeniu wątrobowo-jelitowym co wpływa na czas jej działania. Mniej niż 5% pitawastatyny jest wydalane z moczem. Połowiczny czas eliminacji z osocza wynosi od 5,7 godziny (pojedyncza dawka) do 8,9 godziny (stan równowagi), a średnia geometryczna klirensu po podaniu doustnym pojedynczej dawki wynosi 43,4 l/h.

**Wpływ pokarmu:** po przyjęciu pitawastatyny z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu maksymalne stężenie pitawastatyny w osoczu było obniżone o 43%, jednakże wartość AUC pozostała bez zmian.

### Specjalne grupy pacjentów

**Pacjenci w podeszłym wieku:** W badaniach farmakokinetycznych, w których porównano zdrowych ochotników podzielonych na grupy osób młodych i starszych ( $\geq 65$  lat), AUC pitawastatyny było 1,3-krotnie wyższe u osób starszych. Fakt ten w badaniach klinicznych nie miał wpływu ani na bezpieczeństwo, ani na skuteczność stosowania produktu Vezeptra u starszych pacjentów.

**Płeć:** W badaniach farmakokinetycznych, w których porównywano zdrowych ochotników obojga płci, AUC pitawastatyny było 1,6-krotnie wyższe u kobiet. Fakt ten w badaniach klinicznych nie miał wpływu ani na bezpieczeństwo, ani na skuteczność stosowania produktu Vezeptra u kobiet.

**Rasa:** Nie stwierdzono różnic w profilu farmakokinetycznym pitawastatyny pomiędzy Japończykami, a osobami należącymi do rasy kaukaskiej, po uwzględnieniu wieku i masy ciała.

**Dzieci i młodzież:** Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży są niedostępne.

**Niewydolność nerek:** U pacjentów ze chorobą nerek nasiloną w stopniu umiarkowanym oraz u osób po hemodializie zaobserwowano odpowiednio 1,8-krotny i 1,7-krotny wzrost wartości AUC (patrz punkt 4.2).

**Niewydolność wątroby:** u pacjentów z łagodnym (A w skali Childa-Pugha) uszkodzeniem wątroby, wartość AUC była 1,6-krotnie wyższa niż u zdrowych pacjentów, natomiast u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Childa-Pugha) uszkodzeniem wątroby, wartość AUC była 3,9-krotnie wyższa. U pacjentów z niewydolnością wątroby w stopniu niskim do umiarkowanego zaleca się obniżenie dawki (patrz punkt 4.2). Produkt Vezepra jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. U małp po ekspozycji na produkt wyższej niż ta, która obserwowana jest u dorosłych pacjentów po podaniu maksymalnej dawki dobowej 4 mg, obserwowano markery toksyczności nerkowej. Wydalanie z moczem odgrywa u małp znacznie ważniejszą rolę niż u innych gatunków zwierząt. Wyniki badań in vitro mikrosomów wątroby wskazują, że w obserwowanym procesie może brać udział metabolit specyficzny dla małp. Jest mało prawdopodobne, aby działanie na nerki obserwowane u małp miało znaczenie klinicznie u ludzi, jednakże nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia potencjalnych działań niepożądanych.

Pitawastatyna nie wykazała wpływu na płodność i rozrodczość, nie stwierdzono również potencjału teratogennego. Jednakże przy wysokich dawkach leku zaobserwowano toksyczny wpływ na matkę. Badania na szczurach wykazały, że przy dawce 1 mg/kg mc./dobę (w przybliżeniu czterokrotnie wyższa niż najwyższa dawka u ludzi, na podstawie wartości AUC) w terminie lub blisko terminu porodu występuje śmiertelność matczyzna z towarzyszącą jej śmiercią płodu lub noworodka. Badania na osobnikach młodocianych nie zostały przeprowadzone.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Hypromeloza (E464)  
Magnezu glinometakrzemian typu IB  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Trietylu cytrynian (E1505)  
Krzemionka koloidalna bezwodna

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

4 lata.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać blistry w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry wykonane z białego PVDC pokrywanego PVC/Al w pudełkach tekturowych zawierających 7, 28, 30, 90 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,  
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, Wielka Brytania.

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

18359

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

16-06-2011

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

19.08.2012