

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki

Piteromib, 4 mg + 10 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 2 mg pitawastatyny i 10 mg ezetymibu.

Piteromib, 4 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 4 mg pitawastatyny i 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 153,34 mg laktozy (jako laktoza jednowodna).

Piteromib, 4 mg + 10 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 151,35 mg laktozy (jako laktoza jednowodna).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z oznaczeniem B2 po jednej stronie tabletki.

Wymiary tabletki: około 13 mm × 6 mm.

Piteromib, 4 mg + 10 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki, z oznaczeniem B4 po jednej stronie tabletki.

Wymiary tabletki: średnica około 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piteromib jest wskazany jako terapia zastępcza, wspomagająca dietę i inne nefarmakologiczne metody leczenia u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i niewystępującą rodzinnie lub współwystępującą (mieszaną) dyslipidemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę dzięki jednoczesnemu stosowaniu pitawastatyny i ezetymibu w dawkach takich samych jak w produkcie złożonym, ale jako osobne produkty.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni stosować dietę obniżającą stężenie cholesterolu. Ważne jest, aby pacjenci kontynuowali stosowanie diety w trakcie leczenia.

Zalecana dawka produktu leczniczego Piteromib to jedna tabletką raz na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Piteromib, pacjenci powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu Piteromib należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Produkt Piteromib nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można zacząć stosować produkt złożony o właściwej mocy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek dostosowanie dawki pitawastatyny nie jest konieczne, ale należy zachować ostrożność podczas stosowania pitawastatyny. Dane dotyczące stosowania pitawastatyny w dawce 4 mg u pacjentów z niewydolnością nerek, niezależnie od nasilenia, są ograniczone. W związku z tym, produkt Piteromib w dawce 4 mg + 10 mg należy stosować WYŁĄCZNIE pod ścisłym nadzorem, po przeprowadzeniu stopniowego zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się stosowania dawki 4 mg + 10 mg (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nie ma konieczności dostosowania dawki ezetymibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania dawki 4 mg + 10 mg u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Maksymalna dawka dobową 2 mg + 10 mg, może zostać podana tym pacjentom pod ścisłym nadzorem (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Piteromib u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Piteromib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Piteromib u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piteromib u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Droga podania jest doustna. Produkt leczniczy Piteromib może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, w czasie posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletkę należy przyjmować popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Terapia statynami jest zazwyczaj bardziej skuteczna przy podawaniu wieczorem, ze względu na rytm dobowy metabolizmu lipidów.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu Piteromib jest przeciwwskazane:

- u pacjentów z nadwrażliwością na pitawastatynę, ezetymib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub na inne statyny,
- u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, czynną chorobą wątroby lub trwale podwyższonym stężeniem aminotransferaz w surowicy, o nieznanym etiologii (przekraczające 3 razy górną granicę normy [GGN]),
- u pacjentów z miopatią,
- u pacjentów równocześnie przyjmujących cyklosporynę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2),

- podczas ciąży, w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

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 poinformowani o konieczności zgłaszania wszelkich dolegliwości dotyczących mięśni. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) powinno być oznaczone u każdego pacjenta zgłaszającego bóle mięśniowe, tkliwość lub osłabienie mięśni, szczególnie jeżeli objawom tym towarzyszy złe samopoczucie lub gorączka.

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do rabdomiolizy przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Jeśli podejrzewany jest rozwój miopatii na podstawie objawów ze strony mięśni lub zostanie ona potwierdzona zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (CK) przekraczającym 10 razy górną granicę wartości prawidłowych, należy niezwłocznie zaprzestać stosowania produktu leczniczego Piteromib. Wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie produktem Piteromib powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia miopatii i o konieczności natychmiastowego zgłoszenia wszelkich niewyjaśnionych bólów mięśni, ich tkliwości lub osłabienia (patrz punkt 4.8).

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 ($> 5 \times \text{GGN}$), wyniki powinny zostać potwierdzone w ciągu 5-7 dni.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Pitawastatyny nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo ani w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. W przypadku pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami na czas trwania leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Należy zwrócić uwagę pacjentów na konieczność natychmiastowego zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów takich jak osłabienie mięśni, ból mięśni czy tkliwość mięśni.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w ramach leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu Piteromib i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych i pod ścisłym nadzorem lekarza.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Piteromib. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Przed rozpoczęciem leczenia

Podobnie jak inne statyny, pitawastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania rabdomiolizy. W poniżej wymienionych przypadkach należy oznaczyć stężenie kinazy kreatynowej, aby określić punkt odniesienia:

- 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 rabdomiolizy.

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 Piteromib, jeżeli poziom CK wynosi $> 5 \times \text{GGN}$.

W trakcie leczenia

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

Wpływ na czynność wątroby

Produkt leczniczy Piteromib jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Ze względu na to, że nie są znane skutki długotrwałego stosowania ezetymibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Piteromib u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pitawastatyna, podobnie jak inne statyny, powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub regularnie nadużywających alkoholu. Zaleca się wykonanie badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i okresowe powtarzanie badań w trakcie leczenia. Należy przerwać stosowanie jeżeli u pacjenta utrzymuje się podwyższone stężenie aminotransferaz w surowicy (ALT i AST) przekraczające $3 \times \text{GGN}$. W kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną, obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz ($\geq 3 \times$ górnej granicy normy [GGN]).

Wpływ na czynność nerek

U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek pitawastatyna powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności. Dawka powinna być zwiększana wyłącznie pod ścisłą obserwacją. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, nie zaleca się stosowania produktu Piteromib w dawce 4 mg + 10 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 hiperglikemii (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi. Jednakże, w badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu do obrotu, jak i badaniach prospektywnych nie pojawiły się potwierdzone sygnały świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy w związku ze stosowaniem pitawastatyny (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba 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 pitawastatyną w czasie stosowania erytromycyny, innych antybiotyków makrolidowych lub kwasu fusydowego (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność w trakcie stosowania pitawastatyny u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo że mogą wywoływać miopatię (np. fibraty lub niacyna, patrz punkt 4.5).

Fibraty

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami. Jeśli u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Piteromib i fenofibrat podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność na początku stosowania produktu leczniczego Piteromib u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Piteromib i cyklosporynę (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku stosowania produktu leczniczego Piteromib jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio kontrolować wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Laktoza

Ten produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z pitawastatyną

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 pitawastatyny wiązało się z 4,6-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny w stanie stacjonarnym. Nie jest znany wpływ cyklosporyny w stanie stacjonarnym na pitawastatynę w stanie stacjonarnym. Stosowanie pitawastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych cyklosporyną (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna: Równoczesne podawanie z pitawastatyną, wiązało się z 2,8-krotnym wzrostem AUC pitawastatyny. Zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania pitawastatyny 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. Pitawastatyna powinna być podawana z zachowaniem ostrożności, jeśli jest stosowana

łącznie z fibratami (patrz punkt 4.4). W badaniach farmakokinetycznych, równoczesne podawanie pitawastatyny i gemfibrozylu wiązało się z 1,4-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny, natomiast równoczesne podawanie pitawastatyny i fenofibratu wiązało się z 1,2-krotnym wzrostem wartości AUC dla pitawastatyny.

Niacyna: Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pitawastatyny i niacyny. Stosowanie niacyny w monoterapii było związane z występowaniem miopatii i rabdomiolizy. W związku z tym, pitawastatynę należy podawać z zachowaniem ostrożności jeśli jest stosowana jednocześnie z niacyną.

Kwas fusydowy: Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być większe podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy mieszany) jest nieznany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny. W przypadku pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie pitawastatyną na czas trwania leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

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

Inhibitory proteaz i nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy: Jednoczesne podawanie lopinawiru/rytonawiru, darunawiru/rytonawiru, atazanawiru lub efawirenzu z pitawastatyną może prowadzić do niewielkich zmian wartości AUC pitawastatyny.

Ezetymib i jego metabolit glukuronidowy hamują wchłanianie cholesterolu z pokarmu oraz z żółci. Równoczesne podawanie z pitawastatyną 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 pitawastatyną. 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 z pitawastatyną 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.

Glekaprewir i pibrentaswir: Równoczesne podawanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA i glekaprewiru/pibrentaswiru może zwiększać stężenie inhibitora reduktazy HMG-CoA w osoczu. Nie przeprowadzono badań z pitawastatyną, ale jest prawdopodobne, że wystąpi taka sama interakcja. Zaleca się podawanie najmniejszej dawki pitawastatyny na początku leczenia glekaprewirem/pibrentaswirem oraz kliniczne monitorowanie pacjentów otrzymujących to skojarzenie.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji między lekami przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Zakres interakcji u dzieci i młodzieży nie jest znany.

Powiązane z ezetymibem

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub przez N-acetylotransferazę.

W badaniach dotyczących interakcji klinicznych stwierdzono, że ezetymib nie ma wpływu na parametry farmakokinetyczne dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (zawierających etynyloestradiol i lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na jego biodostępność.

Leki zobojętniające

Jednoczesne przyjmowanie leków zobojętniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie jest uważane za klinicznie istotne.

Kolestyramina

Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronian ezetymibu) o około 55%. W wyniku tej interakcji stopień zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL-C może ulec osłabieniu po włączeniu leczenia produktem leczniczym Piteromib do leczenia kolestyraminą (patrz punkt 4.2).

Fibraty

Lekarze powinni wziąć pod uwagę możliwe ryzyko kamicy żółciowej i schorzenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów przyjmujących fenofibrat i produkt leczniczy Piteromib (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Jeśli u pacjentów przyjmujących fenofibrat i produkt leczniczy Piteromib podejrzewa się wystąpienie kamicy żółciowej, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego, a leczenie to należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje nieznaczne zwiększenie całkowitego stężenia ezetymibu (odpowiednio, około: 1,5- i 1,7-krotnie).

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Piteromib w skojarzeniu z innymi fibratami.

Fibraty mogą zwiększać wydalanie cholesterolu do żółci, co prowadzi do kamicy żółciowej.

W badaniach na zwierzętach, ezetymib czasem zwiększał stężenie cholesterolu w żółci zawartej w pęcherzyku żółciowym, ale nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Ryzyko powstawania kamieni w pęcherzyku żółciowym związane z leczeniem produktem leczniczym Piteromib nie może być wykluczone.

Statyny

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Cyklosporyna

W badaniu z udziałem 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki (klirens kreatyniny >50 ml/min.), którzy przyjmowali stałą dawkę cyklosporyny, po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu stwierdzono 3,4-krotne zwiększenie średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu (zakres od 2,3 do 7,9-krotnie) w porównaniu z grupą osób zdrowych, otrzymujących ezetymib w monoterapii w ramach innego badania (n=17). W innym badaniu u pacjenta po zabiegu przeszczepienia nerki z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, który przyjmował cyklosporynę i wiele innych leków, wykazano 12-krotne zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej, otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu skrzyżowanym, złożonym z dwóch okresów, w którym uczestniczyło 12 zdrowych ochotników stosowanie 20 mg ezetymibu na dobę przez 8 dni z podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny w dniu 7. badania spowodowało średnie zwiększenie AUC cyklosporyny o 15% (zakres wynosił od 10% zmniejszenia do 51% zwiększenia) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki cyklosporyny wielkości 100 mg. Nie przeprowadzono badania kontrolowanego dotyczącego wpływu jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Piteromib w trakcie stosowania cyklosporyny. Należy

monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy Piteromib i cyklosporynę (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu do obrotu, dotyczące zwiększenia wartości INR u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku dołączenia produktu leczniczego Piteromib do terapii z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Piteromib jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem Piteromib. 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję, jednakże nie wykazały potencjału teratogennego (patrz punkt 5.3). Jeżeli pacjentka planuje zajść w ciążę, leczenie należy przerwać przynajmniej miesiąc przed planowanym poczęciem. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w okresie stosowania produktu Piteromib, leczenie tym produktem należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią

Pitawastatyna przenika do mleka szczurów. Nie wiadomo, czy pitawastatyna przenika do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka tych zwierząt. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Nie ma aktualnych danych dotyczących wpływu pitawastatyny na płodność u ludzi. W badaniach przedklinicznych pitawastatyna nie miała wpływu na płodność ani funkcje rozrodcze. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane towarzyszące przyjmowaniu pitawastatyny nie sugerują, aby pitawastatyna miała jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy oraz senności w trakcie leczenia pitawastatyną i ezetymibem, jak również senności podczas leczenia samą pitawastatyną.

4.8 Działania niepożądane

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa

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

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, trwających do 112 tygodni 2 396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych była podobna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania	
		Pitawastatyna	Ezetymib
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Anemia	Niezbyt często	–
	Małopłytkowość	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Jadłowstręt	Niezbyt często	–
	Zmniejszenie apetytu	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenność	Niezbyt często	–
	Depresja	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często	Często
	Parestezje	–	Niezbyt często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Częstość nieznana
	Zaburzenia smaku, senność, hipoestezja	Niezbyt często	–
	Miastenia	Częstość nieznana	–
<i>Zaburzenia oka</i>	Zaburzenia ostrości widzenia	Rzadko	–
	Miastenia oczna	Częstość nieznana	–
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Dzwonienie (szum) w uszach	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Uderzenia gorąca; nadciśnienie	–	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Kaszel	–	Niezbyt często
	Duszność	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka	Często	Często
	Wzdęcia	–	Często
	Ból brzucha	Niezbyt często	Często
	Niestrawność, nudności	Często	Niezbyt często
	Refluks żołądkowo-przelykowy, zapalenie błony śluzowej żołądka	–	Niezbyt często
	Zaparcia	Często	Częstość nieznana
	Suchość w ustach	Niezbyt często	Niezbyt często
	Wymioty	Niezbyt często	–
	Ból języka, dyskomfort w jamie brzusznej	Rzadko	–

	Zapalenie trzustki	Rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Podwyższone stężenie aminotransferaz (aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa)	Niezbyt często	–
	Żółtaczką cholestatyczną, nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia czynności wątroby	Rzadko	–
	Zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	–	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Świąd, wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Rzadko	Niezbyt często
	Rumień wielopostaciowy	–	Częstość nieznana
	Rumień	Rzadko	–
	Obrzęk naczynioruchowy	Częstość nieznana	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Ból mięśni	Często	Często
	Ból stawów	Często	Niezbyt często
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ból karku, ból pleców, osłabienie mięśni, ból kończyn	–	Niezbyt często
	Miopatia/rabdomioliza (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Częstość nieznana
	Immuno zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4), zespół toczniopodobny	Częstość nieznana	–
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Częstomocz	Niezbyt często	–
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Ginekomastia	Rzadko	–
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Oslabienie, obrzęk obwodowy	Niezbyt często	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	–
	Zmęczenie	Niezbyt często	Często
	Ból w klatce piersiowej, ból	–	Niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT	–	Często
	Zwiększenie aktywności CK we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	–	Niezbyt często

Wyniki badań laboratoryjnych

Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej, przekraczające ponad 3 razy górną granicę normy (GGN) wystąpiło u 49 z 2 800 pacjentów (1,8%) otrzymujących pitawastatynę 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 2 406 leczonych pitawastatyną 4 mg (0,04%).

W badaniach z grupą kontrolną, w których ezetymib był stosowany w monoterapii, częstość występowania istotnego klinicznie zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy [zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) $\geq 3 \times GGN$ w kolejnych oznaczeniach] była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których ezetymib stosowano w skojarzeniu częstość występowania

wspomnianego uprzednio zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bezobjawowo; nie stwierdzano cech zastoju żółci. Aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu przyjmowania leków albo podczas dalszego ich stosowania (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CK przekraczające 10 razy górną granicę wartości prawidłowych u 4 spośród 1 674 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statyny w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statyny. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rabdomiolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u 142 pacjentów pediatrycznych otrzymujących pitawastatynę, wśród których 87 pacjentów było w wieku od 6 do 11 lat, a 55 pacjentów było w wieku od 12 do 17 lat. Łącznie 91 pacjentów otrzymywało pitawastatynę przez 1 rok, 12 pacjentów otrzymywało pitawastatynę przez 2,5 roku, a 2 pacjentów przez 3 lata. Mniej niż 3% pacjentów leczonych pitawastatyną musiało zakończyć udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z pitawastatyną w programie klinicznym były: bóle głowy (4,9%), bóle mięśni (2,1%) i bóle brzucha (4,9%). Na podstawie dostępnych danych oczekuje się, że częstość występowania, rodzaj oraz stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży będą podobne, jak u dorosłych.

W badaniu prowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 10 lat) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub hipercholesterolemią nierodzinną (n=138) obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN w kolejnych oznaczeniach) u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem w porównaniu z 0% osób z grupy placebo. Nie stwierdzono żadnego przypadku zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) ($\geq 10 \times$ GGN). Nie zgłoszono żadnego przypadku miopatii. W oddzielnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n=248), u 3% pacjentów (4 pacjentów) leczonych ezetymibem w skojarzeniu z symwastatyną obserwowano zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN w kolejnych oznaczeniach) w porównaniu z 2% osób (2 pacjentami) z grupy stosującej symwastatynę w monoterapii; podwyższenie stężenia CK ($\geq 10 \times$ GGN) stwierdzono odpowiednio u 2% (2 pacjentów) i 0% uczestników badania. Nie zaobserwowano przypadków miopatii. Te badania nie były dostosowane do oceny porównawczej rzadko występujących działań niepożądanych.

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%). W 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 pitawastatyną, dla wszystkich zalecanych dawek. Otrzymano również zgłoszenia dotyczące rabdomiolizy, z ostrą niewydolnością nerek lub bez ostrej niewydolności nerek, włączając w to rabdomiolizę ze skutkiem śmiertelnym.

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane związane ze stosowaniem ezetymibu, wymienione w powyższej tabeli, obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (n=2 396) i występowały one częściej niż w grupie otrzymującej placebo (n=1 159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n=11 308) i występowały częściej niż w grupie otrzymującej samą statynę (n=9 361).

Działania charakterystyczne dla grupy statyn

Podczas stosowania 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/m², podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

Związane z pitawastatyną

Nie ma specyficznego sposobu postępowania w przypadku przedawkowania pitawastatyny. 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.

Związane z ezetymibem

Ezetymib był dobrze tolerowany w badaniach klinicznych, w których, dawkę 50 mg na dobę podawano 15 zdrowym ochotnikom przez 14 dni, a dawkę 40 mg na dobę podawano 18 pacjentom z hipercholesterolemią pierwotną przez okres 56 dni. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej 5 000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy oraz 3 000 mg/kg u psów.

Informowano o kilku przypadkach przedawkowania ezetymibu; większość tych przypadków nie była związana z występowaniem działań niepożądanych. Zgłaszane działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów, połączenia różnych leków zmniejszających stężenie lipidów, kod ATC: C10BA13.

Mechanizm działania

Pitawastatyna kompetytywnie hamuje reduktazę HMG-CoA, enzym ograniczający 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.

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib działa po podaniu doustnym. Mechanizm działania ezetymibu różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Razem te odrębne mechanizmy zapewniają uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

Działanie farmakodynamiczne

Pitawastatyna 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	-33,0	-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

*niekorygowane

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić czy działanie ezetymibu hamujące absorpcję cholesterolu jest wybiórcze. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradolu lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witaminy A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób układu krążenia są związane proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem cholesterolu HDL.

Podawanie ezetymibu ze statyną skutecznie zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Związane z pitawastatyną z ezetymibem

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia pitawastatyny z ezetymibem w porównaniu z monoterapią pitawastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią. Łącznie 293 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup otrzymujących pitawastatynę w dawce 2 mg, pitawastatynę w dawce 4 mg, pitawastatynę w dawce 2 mg + ezetymib w dawce 10 mg lub pitawastatynę w dawce 4 mg + ezetymib w dawce 10 mg przez 12 tygodni. Terapia skojarzona spowodowała znacznie większe obniżenie poziomu cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i cholesterolu nie-HDL w porównaniu z samą pitawastatyną, przy czym obniżenie poziomu cholesterolu LDL wyniosło 51,4% dla pitawastatyny 2 mg + ezetymibu 10 mg i 57,8% dla pitawastatyny 4 mg + ezetymibu 10 mg, w porównaniu z 39,5% i 45,2% odpowiednio dla pitawastatyny w dawce 2 mg i pitawastatyny w dawce 4 mg. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna pomiędzy grupami, a markery laboratoryjne związane z czynnością wątroby i miopatią pozostawały w granicach normy.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pitawastatyny (2 mg lub 4 mg) w połączeniu z ezetymibem (10 mg) w porównaniu z monoterapią pitawastatyną (2 mg lub 4 mg) u 283 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. Okres kwalifikacji obejmował 4-tygodniowy okres wypłukiwania i okres podawania placebo (4–8 tygodni), po czym kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych. Po 8 tygodniach trwania badania z podwójnie ślełą próbą poziom LDL-C obniżył się o 52,8% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z 37,1% w grupie otrzymującej monoterapię ($P < 0,001$), przy czym 94,2% pacjentów osiągnęło docelowy poziom LDL-C w porównaniu z 69,1%. Działania niepożądane były podobne pomiędzy grupami.

W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego pitawastatynę w dawce 2 mg i ezetymib w dawce 10 mg w porównaniu z monoterapią pitawastatyną w dawce 2 mg i monoterapią ezetymibem w dawce 10 mg u pacjentów z hipercholesterolemią lub mieszaną dyslipidemią. W sumie 388 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grup i leczonych codziennie przez 12 tygodni. W grupie otrzymującej produkt złożony odnotowano znacznie większe obniżenie poziomu LDL-C (-50,5%) w porównaniu z grupami otrzymującymi pitawastatynę (-36,1%) i ezetymib (-19,9%) ($P < 0,001$). Ponadto leczenie produktem złożonym zawierającym pitawastatynę w dawce 2 mg i ezetymib w dawce 10 mg spowodowało znaczną poprawę stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu nie-HDL i apolipoproteiny B. Wyższy odsetek pacjentów w grupie otrzymującej produkt złożony osiągnął docelowe stężenie LDL-C poniżej 100 mg/dl w porównaniu z obiema grupami otrzymującymi monoterapię ($P < 0,001$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupami, co wskazuje na podobne profile bezpieczeństwa.

Związane z pitawastatyną

W kontrolowanych badaniach klinicznych, do których włączono grupę 1 687 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią i mieszaną dyslipidemią, spośród których 1 239 pacjentów leczono dawką leczniczą pitawastatyny (średnie stężenie początkowe LDL-C około 4,8 mmol/l), pitawastatyna powodowała trwałe 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 pitawastatyny 2 mg stężenie LDL-C było obniżone o 38 do 39%, a przy stosowaniu pitawastatyny 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 ≥ 65 lat (434 leczonych pitawastatyną w dawce 1 mg, 2 mg lub 4 mg), cierpiących na pierwotną

hipercholesterolemię 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 ≥ 75 lat) dały podobne wyniki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym u 761 pacjentów (w tym 507 leczonych pitawastatyną 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 1 346 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%.

Dwuletnie badanie obserwacyjne prowadzone w Japonii (LIVES-01, patrz punkt 4.8), zostało przedłużone o kolejne 3 lata (całkowity czas trwania leczenia – 5 lat). Do badania włączono 6 582 pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych pitawastatyną w dawce 1, 2 lub 4 mg przez 2 lata. Podczas 5 lat trwania badania zmniejszenie wartości LDL-C (-30,5%) utrzymywało się od 3. miesiąca do końca badania, wartości HDL-C zwiększyły się z 1,7% w 3. miesiącu do 5,7% po 5 latach. Większy wzrost wartości HDL-C obserwowano u pacjentów z niższą wyjściową wartością HDL-C (< 40 mg/dl), np. wartość w osoczu wzrosła o 11,9% po 3 miesiącach, natomiast po 5 latach obserwowano wzrost o 28,9%.

Miażdżyca

W badaniu JAPAN-ACS porównano wpływ leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg lub atorwastatyną w dawce 20 mg przez okres od 8 do 12 miesięcy na objętość blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych u 251 pacjentów poddanych przezskórnej interwencji wieńcowej w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych. Oceny dokonano za pomocą wewnątrznaczyniowego badania ultrasonograficznego. Badanie wykazało zmniejszenie objętości blaszki o około 17% dla obydwu schematów leczenia ($-16,9 \pm 13,9\%$ dla pitawastatyny oraz $-18,1 \pm 14,2\%$ dla atorwastatyny). Wykazano porównywalną skuteczność pitawastatyny i atorwastatyny. W obydwu przypadkach zmniejszenie płytki było związane z negatywną przebudową naczyń ($113,0$ do $105,4$ mm³). W tym badaniu nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy zmniejszeniem wartości LDL-C a zmniejszeniem płytki, w porównaniu do wyników badań kontrolowanych placebo.

Dotychczas nie oceniono pozytywnego wpływu na śmiertelność i chorobowość.

Cukrzyca

W otwartym, prospektywnym, kontrolowanym badaniu klinicznym, 1 269 Japończyków z zaburzeniami tolerancji glukozy z zaleceniem zmiany stylu życia randomizowano do grupy otrzymującej pitawastatynę w dawce 1 mg lub 2 mg na dobę lub do grupy nie otrzymującej pitawastatyny. W okresie 2,8 lat, u 45,7% pacjentów z grupy kontrolnej rozwinęła się cukrzyca, w porównaniu do 39,9% pacjentów z grupy otrzymującej pitawastatynę. Współczynnik ryzyka wyniósł 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Metaanaliza danych z randomizowanych, kontrolowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni (średnia ważona okresu dalszej obserwacji 17,3 tygodni [odchylenie standardowe 17,7 tygodni]), uzyskanych od 4 815 pacjentów niechorujących na cukrzycę, wykazała neutralny wpływ stosowania pitawastatyny na ryzyko wystąpienia cukrzycy (cukrzyca wystąpiła u 0,98% pacjentów z grupy kontrolnej oraz 0,50% pacjentów otrzymujących pitawastatynę, względne ryzyko 0,70 [95% CI, 0,30-1,61]). 6,5% (103/1 579) pacjentów z grupy kontrolnej otrzymywało placebo, pozostali pacjenci otrzymywali statyny, w tym atorwastatynę, prawastatynę i symwastatynę.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Skuteczność pitawastatyny i innych statyn wobec LDL-C jest zmniejszona u pacjentów z hipercholesterolemią związaną z zakażeniem wirusem HIV lub leczonych z powodu tego zakażenia w porównaniu z pacjentami z pierwotną hipercholesterolemią i dyslipidemią mieszaną niezakażonych HIV.

W badaniu INTREPID łącznie 252 pacjentów zakażonych wirusem HIV z dyslipidemią (n = 126 w każdym ramieniu leczenia) zostało włączonych do 4-tygodniowej fazy wypłukiwania/ wprowadzania diety, a następnie zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pitawastatynę w dawce 4 mg raz na dobę lub prawastatynę w dawce 40 mg raz na dobę przez 52 tygodnie. Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności oceniono w 12. tygodniu.

Stężenie LDL-C w surowicy na czczo zmniejszyło się odpowiednio o 31% i 30% w grupie leczonej pitawastatyną oraz o 21% i 20% w grupie leczonej prawastatyną przez 12 i 52 tygodnie, (średnia różnica między schematami leczenia obliczona metodą najmniejszych kwadratów -9,8%; P < 0,0001 w 12. tygodniu oraz -8,4%; P = 0,0007 w 52. tygodniu). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między schematami leczenia w zakresie średniej procentowej zmiany od stanu początkowego do 12. i 52. tygodnia dla drugorzędowych punktów końcowych skuteczności obejmujących TC, nie-HDL-C i Apo-B, przy czym większe zmniejszenie wartości każdego z parametrów obserwowano w grupie leczonej pitawastatyną niż w grupie leczonej prawastatyną. Nie zgłaszano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani działań niepożądanych podczas leczenia pitawastatyną w dawce 4 mg. W 52. tygodniu zgłaszano niepowodzenie terapii przeciwwirusowej (zdefiniowane jako ilość kopii RNA wirusa HIV-1 > 200 kopii/ml i wzrost logarytmiczny od stanu początkowego wynoszący > 0,3) u 4 uczestników (3,2%) w grupie leczonej pitawastatyną oraz 6 uczestników (4,8%) w grupie leczonej prawastatyną, bez istotnych statycznie różnic między grupami o różnych schematach leczenia.

Związane z ezetymibem

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowano ezetymib w monoterapii albo w skojarzeniu ze statyną. U pacjentów z hipercholesterolemią zastosowanie ezetymibu powodowało istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości LDL-C, apolipoproteiny B (apo B) oraz triglicerydów, jak również zwiększenie stężenia cholesterolu z lipoprotein o dużej gęstości HDL-C.

Hipercholesterolemia pierwotna

W trwającym 8 tygodni badaniu z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo uczestniczyło 769 pacjentów z hipercholesterolemią, którzy przyjmowali statynę w monoterapii i u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl], w zależności od stężenia początkowego) według amerykańskiego *National Cholesterol Education Program* (NCEP). Pacjentów tych przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg lub placebo, w skojarzeniu z aktualnie stosowaną statyną.

Wśród pacjentów leczonych statyną, u których nie uzyskano docelowego stężenia cholesterolu LDL (około 82%) znacząco więcej pacjentów przyjmujących ezetymib uzyskało docelowe stężenie cholesterolu LDL na zakończenie okresu obserwacji niż pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo (odpowiednio 72% w porównaniu z 19%). Również odpowiednie zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL było znacząco różne (25% w grupie przyjmujących ezetymib w porównaniu z 4% w grupie placebo). Ponadto dołączenie leczenia ezetymibem do aktualnie przyjmowanej statyny

znacząco zmniejszyło stężenie cholesterolu całkowitego, stężenie apo B, stężenie triglicerydów i zwiększyło stężenie cholesterolu HDL w porównaniu z placebo. Ezetymib lub placebo dodane do aktualnie przyjmowanej statyny powodowały zmniejszenie mediany stężenia białka C-reaktywnego odpowiednio o 10% lub 0% w porównaniu z wartościami początkowymi.

Przeprowadzono 2 badania z podwójnie ślepą próbą, z randomizacją, grupą kontrolną placebo i okresem obserwacji wynoszącym 12 tygodni, w których wzięło udział 1 719 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią. W grupie przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg stwierdzono znacząco większe zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (o 13%), stężenia cholesterolu LDL (o 19%), stężenia apo B (14%) i triglicerydów (o 8%) oraz zwiększenie stężenia cholesterolu HDL (o 3%) w porównaniu z grupą placebo. Ponadto ezetymib nie miał wpływu na osoczowe stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (witaminy A, D, E), a także nie miał wpływu na czas protrombinowy. Podobnie jak inne leki zmniejszające stężenie lipidów, ezetymib nie zaburzał wytwarzania hormonów steroidowych kory nadnerczy.

W wielośrodkowym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (ENHANCE) 720 pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną randomizowano do grup leczonych przez 2 lata ezetymibem w dawce wynoszącej 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg (n=357) lub symwastatyną w dawce wynoszącej 80 mg (n=363). Głównym celem tego badania było sprawdzenie wpływu stosowania leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną na grubość błony wewnętrznej i środkowej (ang. IMT, *intima-media thickness*) tętnicy szyjnej w porównaniu z monoterapią symwastatyną. Wciąż nie wykazano wpływu tego zastępczego markera na zachorowalność i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania, zmiana średniej wartości IMT we wszystkich sześciu odcinkach tętnicy szyjnej mierzonej metodą ultrasonografii w projekcji B, nie różnił się istotnie (p=0,29) w obu grupach leczonych. Po upływie 2 lat badania z zastosowaniem 10 mg ezetymibu w skojarzeniu z 80 mg symwastatyny lub samej symwastatyny w dawce 80 mg grubość błony wewnętrznej i środkowej zwiększyła się odpowiednio o 0,0111 mm i 0,0058 mm (wyjściowa średnia wartość IMT tętnicy szyjnej wynosiła odpowiednio 0,68 mm i 0,69 mm).

Leczenie ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg wiązało się z istotnie większym zmniejszeniem stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego, apo B, oraz triglicerydów w porównaniu z leczeniem samą symwastatyną w dawce 80 mg. Procentowy wzrost stężenia cholesterolu HDL był podobny w obu grupach leczonych. Działania niepożądane zgłaszane w grupie leczonej ezetymibem w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 80 mg były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa takiej terapii.

Dzieci i młodzież

Związane z pitawastatyną

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo, NK-104-4.01EU (n = 106; 48 płci męskiej i 58 płci żeńskiej), pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat i < 17 lat) z hiperlipidemią wysokiego ryzyka (stężenie cholesterolu LDL-C w osoczu na czczo ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) lub LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) w przypadku dodatkowych czynników ryzyka) otrzymywali raz na dobę pitawastatynę w dawce 1 mg, 2 mg, 4 mg lub placebo przez 12 tygodni. Przy włączeniu do badania u większości pacjentów zdiagnozowano rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię, około 41% pacjentów było w wieku od 6 do < 10 lat, a około 20%, 9%, 12% i 9% stanowili pacjenci odpowiednio w fazie dojrzewania II, III, IV i V według skali Tannera. Średni poziom LDL-C zmniejszył się o 23,5%, 30,1% i 39,3% dla pitawastatyny (odpowiednio dla dawek 1, 2 i 4 mg), w porównaniu do 1,0% dla placebo.

W 52-tygodniowym otwartym przedłużeniu badania z badaniem bezpieczeństwa NK-104-4.02EU (n = 113, obejmującym 87 pacjentów pediatrycznych z 12-tygodniowego badania kontrolowanego placebo, 55 płci męskiej i 58 płci żeńskiej), pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku ≥ 6 lat i < 17 lat) z hiperlipidemią wysokiego ryzyka, otrzymywali pitawastatynę przez 52 tygodnie. Wszyscy

pacjenci rozpoczęli leczenie pitawastatyną od dawki 1 mg raz na dobę, dawka pitawastatyny mogła zostać zwiększona do 2 mg i 4 mg, w celu osiągnięcia optymalnego celu leczenia – stężenie LDL-C < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) w oparciu o wartości LDL-C w tygodniu 4. i tygodniu 8. Przy włączeniu do badania około 37% pacjentów było w wieku od 6 do < 10 lat, a około 22%, 11%, 12% i 13% stanowili pacjenci odpowiednio w fazie dojrzewania II, III, IV i V według skali Tannera. U większości pacjentów (n = 103) dobową dawkę pitawastatyny zwiększono do 4 mg. Średni poziom LDL-C zmniejszył się o 37,8% w punkcie końcowym tygodnia 52. Łącznie 47 pacjentów (42,0%) osiągnęło minimalne docelowe stężenie LDL-C wg AHA < 130 mg/dl, a 23 pacjentów (20,5%) osiągnęło optymalne stężenie LDL-C wg AHA < 110 mg/dl w tygodniu 52. Redukcja średniego poziomu LDL-C w punkcie końcowym tygodnia 52. wynosiła 40,2% dla pacjentów w wieku od ≥ 6 do < 10 lat (n = 42), 36,7% dla pacjentów w wieku ≥ 10 do < 16 lat (n = 61) i 34,5% dla pacjentów w wieku od ≥ 16 do < 17 lat (n = 9). Płeć pacjenta nie wydaje się mieć wpływu na odpowiedź. Ponadto, w punkcie końcowym tygodnia 52, średnie stężenie cholesterolu całkowitego (TC) zmniejszyło się o 29,5%, a średnie stężenie trójglicerydów (TG) zmniejszyło się o 7,6%.

Związane z ezetymibem

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną, 138 pacjentów (59 chłopców oraz 79 dziewcząt) w wieku od 6 do 10 lat (średni wiek 8,3 roku) z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej lub z hipercholesterolemią nierodzinną, u których wyjściowe stężenie cholesterolu LDL wynosiło od 3,74 do 9,92 mmol/l, randomizowano do leczenia ezetymibem w dawce 10 mg lub placebo przez 12 tygodni.

W 12 tygodniu ezetymib spowodował istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego (-21% w porównaniu z 0%), cholesterolu LDL (-28% w porównaniu z -1%), apo B (-22% w porównaniu z -1%) i cholesterolu nie-HDL (-26% w porównaniu z 0%) w porównaniu z placebo. Wyniki uzyskane we wspomnianych dwóch grupach leczonych były zbliżone w odniesieniu do stężeń trójglicerydów i cholesterolu HDL (odpowiednio -6% w porównaniu z +8% oraz +2% w porównaniu z +1%).

W wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną, 142 chłopców (w skali Tannera w fazie II i powyżej) oraz 106 dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, w wieku 10 do 17 lat (średnia wieku 14,2 roku) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HeFH) i stężeniem wyjściowym cholesterolu LDL pomiędzy 4,1 a 10,4 mmol/l przydzielono losowo albo do grupy przyjmującej ezetymib w dawce 10 mg w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg), albo do grupy otrzymującej wyłącznie symwastatynę (10, 20 lub 40 mg) przez okres 6 tygodni, ezetymib podawany w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg lub symwastatynę w monoterapii w dawce 40 mg przez okres kolejnych 27 tygodni, a następnie metodą terapii otwartej ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną (10, 20 lub 40 mg) przez kolejne 20 tygodni.

W tygodniu 6. wykazano, że ezetymib stosowany w skojarzeniu z symwastatyną (we wszystkich dawkach) znacząco zmniejszał stężenie cholesterolu całkowitego (38% w porównaniu z 26%), cholesterolu LDL (49% w porównaniu z 34%), apo B (39% w porównaniu z 27%) i cholesterolu nie-HDL (47% w porównaniu z 33%) w porównaniu z symwastatyną w monoterapii (we wszystkich dawkach). W odniesieniu do stężenia trójglicerydów i cholesterolu HDL wyniki otrzymane w obu grupach leczonych były zbliżone (odpowiednio -17% w porównaniu z -12% oraz +7% w porównaniu z +6%). W tygodniu 33. uzyskane wyniki były zgodne z otrzymanymi w tygodniu 6. i znacząco większa liczba pacjentów otrzymujących ezetymib w skojarzeniu z symwastatyną w dawce 40 mg (62%), osiągnęła idealną docelową wartość stężenia cholesterolu LDL według kryteriów NCEP AAP (<2,8 mmol/l [110 mg/dl]) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi wyłącznie symwastatynę w dawce 40 mg (25%). W tygodniu 53., pod koniec fazy przedłużenia badania prowadzonego metodą terapii otwartej, utrzymywały się wyniki leczenia w zakresie parametrów lipidowych.

Nie przeprowadzono oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia skojarzonego ezetymibem i symwastatyną w dawkach przekraczających 40 mg na dobę u dzieci w wieku 10 do 17 lat. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ezetymibu stosowanego w skojarzeniu z symwastatyną u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat.

Nie przeprowadzono oceny długoterminowej skuteczności leczenia ezetymibem u pacjentów poniżej 17 lat w zakresie zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dojrzałym.

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%.

Po przyjęciu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenie (C_{max}) występuje w ciągu 1 - 2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu i w ciągu 4 - 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

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.

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza odpowiednio w 99,7% i 88 - 92%.

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.

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu krwi. Stanowią one odpowiednio 10% - 20% oraz 80% - 90% całkowitego stężenia leku w osoczu krwi. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli usuwane z osocza. Stwierdzono znaczne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godzin.

Eliminacja

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.

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego ^{14}C w dawce 20 mg ludziom całkowity ezetymib w osoczu krwi stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu

odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu krwi.

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.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie miało wpływu na biodostępność ezetymibu podczas stosowania ezetymibu w postaci tabletek 10 mg.

Produkt leczniczy Piteromib może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku.

Liniowość/nieliniowość

C_{max} i AUC pitawastatyny wzrastały liniowo wraz z dawką i zależność liniowa została potwierdzona. Pitawastatyna ma zakres dawek terapeutycznych od 1 do 4 mg, podczas gdy ezetymib jest podawany klinicznie w stałej dawce 10 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych, w których porównano zdrowych ochotników podzielonych na grupy osób młodych i starszych (≥ 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 pitawastatyny u starszych pacjentów.

Stężenie ezetymibu całkowitego w osoczu krwi u pacjentów w wieku podeszłym (65 lat lub starszych) jest około 2 razy większe niż u osób młodszych (18-45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil działań niepożądanych są porównywalne przy stosowaniu ezetymibu u osób w wieku podeszłym i u osób młodszych. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki ezetymibu u osób w podeszłym wieku.

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 pitawastatyny u kobiet.

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem, dlatego nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci pacjenta.

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

Istnieją ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci i młodzieży. W badaniu NK-104-4.01EU (patrz punkt 5.1) wybiórcze pobieranie próbek ujawniło zależny od dawki wpływ na stężenie pitawastatyny w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu. Stwierdzono również, że stężenie w ciągu 1 godziny po podaniu dawki było (odwrotnie) związane z masą ciała i może być wyższe u dzieci niż u dorosłych.

Parametry farmakokinetyczne ezetymibu są podobne u dzieci w wieku 6 lat i powyżej oraz u dorosłych. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub sitosterolemią.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z 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).

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek (n=8, średni klirens kreatyniny $\leq 0,5$ ml/s/1,73 m² (≤ 30 ml/min/1,73 m²)), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi (n=9). Wynik ten nie jest uważany za klinicznie istotny. U dodatkowego pacjenta uczestniczącego w powyższym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, otrzymującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stężenie ezetymibu całkowitego wzrosło 12-krotnie.

Zaburzenia czynności 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 Piteromib jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnie AUC stężenia całkowitego ezetymibu było zwiększone około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14 dniowym badaniu, w którym wielokrotnie podawano dawki ezetymibu (10 mg raz na dobę) pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono około 4-krotne zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu pomiędzy dobą pierwszą i czternastą w porównaniu z osobami zdrowymi. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ wzrastającej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (>7 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania ezetymibu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z pitawastatyną

Dane niekliniczne uzyskane 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 teratogenego. 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.

Związane z ezetymibem

Badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego działania toksycznego nie wykazały istnienia narządów szczególnie zagrożonych takim działaniem. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg mc. na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu,

w którym psom podawano lek w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę przez okres jednego roku, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową, ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakieś odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

W badaniach nad jednoczesnym stosowaniem ezetymibu i statyn stwierdzono, że działania toksyczne były zasadniczo takie, jakie są związane ze stosowaniem statyn. Niektóre z tych działań były bardziej widoczne podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych niż obserwowane podczas stosowania statyn w monoterapii. Można to przypisać interakcjom farmakokinetycznym i farmakodynamicznym podczas stosowania skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po dawkach wielokrotnie większych od dawek leczniczych u ludzi (około 20 razy większe AUC w odniesieniu do statyn oraz 500 - 2000 razy większe AUC w odniesieniu do aktywnych metabolitów ezetymibu).

W szeregu testów dotyczących działania ezetymibu przeprowadzonych *in vivo* i *in vitro* nie stwierdzono działania genotoksycznego podczas podawania ezetymibu osobno lub w skojarzeniu ze statyną. Wyniki długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego ezetymibu były również ujemne.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów. Nie miał działania teratogennego w badaniach na szczurach lub królikach, nie miał także wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyskową u ciężarnych samic szczura i królika podczas wielokrotnego podawania w dawkach po 1 000 mg/kg mc. na dobę. W przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu i statyn nie stwierdzono działania teratogennego u szczurów. Zaobserwowano niewielką liczbę zaburzeń rozwoju kośćca (połączenia trzonów kręgów piersiowych i ogonowych, zmniejszenie liczby kręgów ogonowych) u ciężarnych samic szczura. W przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i lowastatyny stwierdzono działanie letalne na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki oraz 4 mg + 10 mg, tabletki

Intragranular:

Sodu laurylosiarczan

Powidon

Laktoza jednowodna

Kroskarmeloza sodowa

Extragranular:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Blister kalendarzowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 28, 56 lub 84 tabletki, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Piteromib, 2 mg + 10 mg, tabletki
Pozwolenie nr

Piteromib, 4 mg + 10 mg, tabletki
Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO