

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Piteromib 2 mg/10 mg tablete

Piteromib 4 mg/10 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piteromib 2 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg pitavastatina in 10 mg ezetimiba.

Piteromib 4 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 4 mg pitavastatina in 10 mg ezetimiba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Piteromib 2 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 153,34 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Piteromib 4 mg/10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 151,35 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Piteromib 2 mg/10 mg tablete

Bele ali skoraj bele, ovalne, bikonveksne tablete, z oznako B2 na eni strani tablete.

Velikost tablete: približno 13 mm x 6 mm.

Piteromib 4 mg/10 mg tablete

Bele ali skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete, z oznako B4 na eni strani tablete.

Velikost tablete: premer približno 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piteromib je indicirano kot nadomestno zdravljenje, dodatno ob dieti in drugih oblikah nefarmakološkega zdravljenja, za uporabo pri odraslih bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, vključno s heterozigotno družinsko in nedružinsko hiperholesterolemijo, ali s kombinirano (mešano) dislipidemijo, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem pitavastatina in ezetimiba v enakih odmerkih, kot ju vsebuje zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov, vendar v obliki ločenih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja morajo biti bolniki na dieti za znižanje holesterola. Pomembno je, da vsi bolniki med zdravljenjem nadaljujejo z dieto.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Priporočen odmerek zdravila Piteromib je ena tableta na dan.

Pred prehodom na uporabo zdravila Piteromib, mora biti bolnikovo stanje nadzorovano s sočasnim jemanjem ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Piteromib mora ustrezati odmerkomu posameznih učinkovin te kombinacije v času prehoda.

Zdravilo Piteromib ni primerno za uvajanje zdravljenja. Uvajanje zdravljenja ali prilagajanje odmerka (če je potrebno) se lahko izvaja samo s posameznima učinkovinama. Po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoč prehod na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti.

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago okvaro ledvic odmerka pitavastatina ni treba prilagoditi, vendar ga je treba uporabljati previdno. Podatki o odmerku 4 mg pitavastatina so omejeni pri vseh stopnjah okvare ledvic, zato se lahko odmerek zdravila Piteromib 4 mg/10 mg uporablja SAMO ob natančnem spremljanju po postopnem titriranju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic odmerek 4 mg/10 mg ni priporočljiv (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ezetimiba ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Odmerek 4 mg/10 mg ni priporočljiv pri bolnikih z blago okvaro jeter. Največji dnevni odmerek 2 mg/10 mg se lahko daje ob natančnem spremljanju (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravljenje z zdravilom Piteromib ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno okvaro jeter. Zdravilo Piteromib je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Piteromib pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Uporaba zdravila Piteromib pri bolnikih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo se jemlje peroralno. Zdravilo Piteromib se lahko jemlje kadar koli čez dan, s hrano ali brez nje. Tableto je treba vzeti s kozarcem vode vsak dan ob istem času. Zdravljenje s statini je zaradi cirkadianega ritma presnove lipidov običajno učinkovitejše zvečer.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Piteromib je kontraindicirano:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na pitavastatin, ezetimib ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali na druge statine,
- pri bolnikih s hudo okvaro jeter, z aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnenim vztrajnim povečanjem transaminaz v serumu (nad trikratno zgornjo mejo normale [ZMN]),
- pri bolnikih z miopatijo,
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2),
- med nosečnostjo, v obdobju dojenja in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na mišice

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podobno kot pri drugih zaviralcih reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A (HMG-CoA) (statinih) se lahko razvijejo mialgija, miopatija in redko rabdomioliza. Bolnike je treba pozvati, naj poročajo o morebitnih mišičnih simptomih. Raven kreatin kinaze (CK) je treba izmeriti pri vsakem bolniku, ki poroča o bolečinah v mišicah, občutljivosti mišic ali šibkosti, zlasti če jih spremljata slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.

V obdobju trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Če na osnovi mišičnih simptomov obstaja sum na miopatijo ali se miopatija potrdi z vrednostjo kreatin fosfokinaze (CPK) nad desetkratno ZMN, je treba zdravljenje z zdravilom Piteromib takoj ukiniti. Vse bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Piteromib, je treba sezniniti s tveganjem za miopatijo in jim naročiti, naj nemudoma sporočijo kakršne koli nepojasnjene bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic (glejte poglavje 4.8).

Merjenje kreatin kinaze se ne sme opravljati po naporni telesni dejavnosti ali ob prisotnosti katerega koli verjetnega drugega vzroka porasta CK, ki bi lahko vplival na razlago rezultata. Pri povišanih koncentracijah CK (> 5-kratna ZMN) je treba v 5 do 7 dneh opraviti potrditveni test.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Pitavastatina ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Piteromib in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Piteromib prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pred zdravljenjem

Pitavastatin je treba tako kot druge statine previdno predpisovati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Za ugotovitev referenčne izhodiščne vrednosti je treba raven CK izmeriti v naslednjih primerih:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza dednih mišičnih bolezni,
- pri bolnikih s predhodnim toksičnim delovanjem statina ali fibrata na mišice,
- jetrna bolezen ali zloraba alkohola v anamnezi,
- starejši bolniki (več kot 70 let) z drugimi predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V takih primerih je priporočen klinični nadzor, treba pa je tudi pretehtati tveganje zdravljenja glede na potencialno korist. Če je raven CK > 5-kratna ZMN, zdravljenja z zdravilom Piteromib ne smemo začeti.

Med zdravljenjem

Bolnike je treba spodbuditi, naj takoj poročajo o bolečinah v mišicah, šibkosti ali krčih. Izmeriti je treba raven kreatin kinaze in prekiniti zdravljenje, če je raven CK povišana (> 5-kratna ZMN). Če so mišični simptomi hudi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK ≤ 5-kratna ZMN. Če simptomi izginejo in se raven CK normalizira, lahko razmislimo o ponovni uvedbi pitavastatina v odmerku 1 mg in ob natančnem spremljanju.

Učinki na jetra

Zdravilo Piteromib je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Ker učinek povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ni znan, uporabe zdravila Piteromib pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Pitavastatin je treba tako kot druge statine previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo v anamnezi jetrno bolezen, ali tistih, ki redno uživajo prekomerne količine alkohola. Pred začetkom zdravljenja in nato občasno med zdravljenjem je treba opraviti preiskave delovanja jeter. Če je raven transaminaz (ALT in AST) v serumu večja od trikratne ZMN, je treba zdravilo ukiniti. V preizkušanjih s kontrolno skupino pri bolnikih, ki so hkrati prejeli ezetimib in statin, so večkrat zapored zabeležili porast vrednosti transaminaz (≥ 3-kratna ZMN).

Učinki na ledvice

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba pitavastatin uporabljati previdno. Povečanje odmerka se lahko uvede le ob natančnem spremljanju. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic odmerek zdravila Piteromib 4 mg/10 mg ni priporočljiv (glejte poglavje 4.2).

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj omenjeno tveganje odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov. Pri bolnikih s tveganjem za hiperglikemijo (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami. Vendar v študijah o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ali v prospektivnih študijah (glejte poglavje 5.1) ni bilo potrjenih znakov tveganja za sladkorno bolezen pri pitavastatinu.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o izjemnih primerih intersticijske bolezni pljuč, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki bolezni lahko vključujejo dispnejo, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske bolezni pljuč, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

Drugi učinki

Med zdravljenjem z eritromicinom, drugimi makrolidnimi antibiotiki ali fusidno kislino se priporoča začasna prekinitev uporabe pitavastatina (glejte poglavje 4.5). Pitavastatin je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da povzročajo miopatijo (npr. fibrates).

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ali niacin, glejte poglavje 4.5).

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista bili dokazani.

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piteromib in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Piteromib. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piteromib in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracijo ciklosporina v krvi (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulant

Če zdravilo Piteromib dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (*International Normalised Ratio* – mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano s pitavastatinom

Pitavastatin se aktivno prenaša v človeške hepatocite z več jetrnimi prenašalci (vključno s polipeptidom za prenos organskih anionov, OATP), ki so lahko vključeni v nekatere od naslednjih interakcij.

Ciklosporin: Sočasno jemanje enkratnega odmerka ciklosporina s pitavastatinom v stanju dinamičnega ravnovesja je povzročilo 4,6-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina. Vpliv ciklosporina v stanju dinamičnega ravnovesja na pitavastatin v stanju dinamičnega ravnovesja ni znan. Pitavastatin je kontraindiciran pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin (glejte poglavje 4.3).

Eritromicin: Pri sočasnem jemanju s pitavastatinom se je vrednost AUC pitavastatina povečala za 2,8-krat. Med zdravljenjem z eritromicinom ali drugimi makrolidnimi antibiotiki se priporoča začasna prekinitev uporabe pitavastatina.

Gemfibrozil in drugi fibrati: Uporabo fibratov v monoterapiji občasno povezujejo z miopatijo. Sočasno jemanje fibratov in statinov je bilo povezano s povečanim pojavom miopatije in rhabdomiolize. Pitavastatin je treba dajati previdno pri sočasni uporabi s fibrati (glejte poglavje 4.4). V farmakokinetičnih študijah je sočasna uporaba pitavastatina in gemfibrozila povzročila 1,4-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina in 1,2-kratno povečanje vrednosti AUC fenofibrata.

Niacin: Študije medsebojnega delovanja pitavastatina in niacina niso bile izvedene. Uporaba niacina v monoterapiji je bila povezana z miopatijo in rhabdomiolizo, zato je treba pitavastatin pri sočasni uporabi z niacinom predpisovati previdno.

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (bodisi

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

farmakodinamičnega, bodisi farmakokinetičnega ali obeh) še ni znan. Poročali so o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo. Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje s pitavastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin: Sočasno jemanje s pitavastatinom je povzročilo 1,3-kratno povečanje vrednosti AUC pitavastatina zaradi zmanjšane jetrne privzema.

Zaviralci proteaz in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze: Pri sočasnem jemanju lopinavirja/ritonavirja, darunavirja/ritonavirja, atazanavirja ali efavirenza in pitavastatina lahko pride do manjših sprememb vrednosti AUC pitavastatina.

Ezetimib in njegov glukuronidni presnovek zavirata absorpcijo holesterola iz prehrane in žolča. Sočasna uporaba pitavastatina ni vplivala na plazemske koncentracije ezetimiba ali glukuronidnega presnovka, ezetimib pa ni vplival na plazemske koncentracije pitavastatina.

Zaviralci CYP3A4: Študije medsebojnega delovanja z itrakonazolom in grenivkinim sokom, znanima zaviralcema CYP3A4, niso imele klinično pomembnega vpliva na plazemske koncentracije pitavastatina.

Digoksin, ki je znan substrat P-gp, ni reagiral s pitavastatinom. Med sočasnim jemanjem se koncentracije pitavastatina ali digoksina niso bistveno spremenile.

Varfarin: Sočasna uporaba pitavastatina v odmerku 4 mg na dan ni vplivala na farmakokinetiko in farmakodinamiko (INR (mednarodno umerjeno razmerje) in protrombinski čas) varfarina v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, pa je treba tako kot pri drugih statinih spremljati protrombinski čas ali INR, kadar se zdravljenju doda pitavastatin.

Glekaprevir in pibrentasvir: Sočasno jemanje zaviralcev reduktaze HMG-COA in glekaprevirja/pibrentasvirja lahko poveča plazemske koncentracije zaviralca reduktaze HMG-COA. Pitavastatina niso preučevali, vendar je verjetno, da bo prišlo do enakega medsebojnega delovanja. Na začetku zdravljenja z glekaprevirjem/pibrentasvirjem se priporoča najmanjši odmerek pitavastatina, pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, pa je priporočljivo klinično spremljanje.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so bile opravljene samo pri odraslih. Obseg medsebojnih delovanj pri pediatrični populaciji ni znan.

Povezano z ezetimibom

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

V kliničnih študijah interakcij pri sočasni uporabi dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol in levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ali midazolama ezetimib ni imel nobenega učinka na njihovo farmakokinetiko. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko uporabnost ezetimiba.

Antacidi

Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na njegovo biološko uporabnost. Zmanjšana hitrost absorpcije ni bila klinično pomembna.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Holestiramin

Sočasna uporaba s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije je dodatno znižanje holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju zdravila Piteromib holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Fibrati

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo fenofibrat in zdravilo Piteromib, se morajo zdravniki zavedati možnega tveganja za žolčne kamne in bolezni žolčnika (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Če se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piteromib in fenofibrat, pojavi sum na žolčne kamne, so indicirane preiskave žolčnika, zdravljenje pa je treba prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri sočasnem jemanju ezetimiba s fenofibratom oz. gemfibrozilom se je koncentracije celokupnega ezetimiba rahlo povečale (za približno 1,5- oz. 1,7-krat).

Uporabe zdravila Piteromib skupaj z drugimi fibrati niso preučevali.

Fibrati lahko povečajo izločanje holesterola v žolč, kar lahko povzroči nastanek žolčnih kamnov. V študijah na živalih je ezetimib včasih povečal koncentracijo holesterola v žolču iz žolčnika, toda ne pri vseh vrstah živali (glejte poglavje 5.3). Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi z zdravilom Piteromib ne moremo izključiti.

Statini

Pri sočasnem jemanju ezetimiba in atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ali rosuvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Ciklosporin

V študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvic, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli nespremenjen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V drugi študiji se je pri bolniku po presaditvi ledvic, s hudo okvaro ledvic, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, pojavila 12-krat večja izpostavljenost celokupnemu ezetimibu kot pri pripadajočih kontrolnih skupinah, ki so prejemale samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih preiskovancev, je pri osem dnevnem zdravljenju z ezetimibom 20 mg dnevno in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina, sedmi dan zdravljenja prišlo do povprečno 15 % povečanja AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z dajanjem samo ciklosporina v enkratnem 100 mg odmerku. Kontrolirani študij o vplivu sočasnega jemanja ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Piteromib. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piteromib in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant

Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. S tržišča pa so poročali o povečanih vrednostih INR (mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Piteromib dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Piteromib je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Piteromib poskrbeti za ustrezno kontracepcijsko zaščito. Ker so holesterol in drugi produkti biosinteze holesterola bistveni za razvoj ploda, je morebitno tveganje za zaviranje reduktaze HMG-CoA večje od prednosti zdravljenja med nosečnostjo. Študije na živalih kažejo na škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja, ne pa tudi na teratogeni potencial (glejte poglavje 5.3). Če bolnica načrtuje nosečnost, je treba zdravljenje prekiniti vsaj en mesec pred zanositvijo. Če bolnica zanosi med uporabo zdravila Piteromib, je treba zdravljenje takoj prekiniti.

Dojenje

Pitavastatin se izloča v mleko pri podganah. Ni podatkov o njegovem izločanju v mleko pri ženskah. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v mleko. Ni znano, ali ezetimib prehaja tudi v mleko pri ženskah.

Plodnost

Trenutno ni podatkov o pitavastatinu in plodnosti pri ljudeh. Pitavastatin v predkliničnih študijah ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Ezetimib ni imel vpliva na plodnost pri samcih ali samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni vzorca neželenih učinkov, ki bi kazal na to, da bo pri bolnikih, ki jemljejo pitavastatin, zmanjšana sposobnost vožnje in upravljanja nevarnih strojev, vendar je treba upoštevati, da so med zdravljenjem s pitavastatinom in ezetimibom poročali o omotici in zaspanosti, pri zdravljenju samo s pitavastatinom pa o zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Povzetek varnostnega profila

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je pri priporočenih odmerkih zaradi neželenih učinkov zdravljenje prekinilo manj kot 4 % bolnikov, ki so jemali pitavastatin. Najpogostejše poročani neželeni učinek, povezan s pitavastatinom, v nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila mialgija.

V kliničnih študijah, ki so trajale do 112 tednov, je 2396 bolnikov dnevno prejelo 10 mg ezetimiba samega, 11 308 bolnikov ga je prejelo skupaj s statinom, 185 bolnikov pa skupaj s fenofibratom. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni. Skupna pojavnost neželenih učinkov je bila podobna za ezetimib in placebo. Podobno je bila primerljiva pogostost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov v skupini z ezetimibom in v skupini s placebom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		pitavastatin	ezetimib
Bolezni krvi in	anemija	občasni	–

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>limfatičnega sistema</i>	trombocitopenija	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost, anafilaksija	–	neznana pogostnost
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	anoreksija	občasni	–
	zmanjšan apetit	–	občasni
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	občasni	–
	depresija	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	pogosti	pogosti
	parestezija	–	občasni
	omotica	občasni	neznana pogostnost
	disgevizija, zaspanost, hipestezija	občasni	–
	miastenija gravis	neznana pogostnost	–
<i>Očesne bolezni</i>	zmanjšana ostrina vida	redki	–
	očesna miastenija	neznana pogostnost	–
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	tinitus	občasni	–
<i>Žilne bolezni</i>	vročinski oblivi, hipertenzija	–	občasni
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	kašelj	–	občasni
	dispneja	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni prebavil</i>	driska	pogosti	pogosti
	flatulenca	–	pogosti
	bolečine v trebuhu	občasni	pogosti
	dispepsija, navzea	pogosti	občasni
	gastroezofagalna refluksna bolezen, gastritis	–	občasni
	zaprtje	pogosti	neznana pogostnost
	suha usta	občasni	občasni
	bruhanje	občasni	–
	glosodinija, nelagodje v trebuhu	redki	–
	pankreatitis	redki	neznana pogostnost
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	povečane transaminaze (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza)	občasni	–
	holestatska zlatenica, nenormalno delovanje jeter, bolezen jeter	redki	–
	hepatitis, holelitiaza, holecistitis	–	neznana pogostnost
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pruritus, izpuščaj	občasni	občasni
	urtikarija	redki	občasni
	multiformni eritem	–	neznana pogostnost
	eritem	redki	–
	angioedem	neznana	neznana

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		pogostnost	pogostnost
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	mialgija	pogosti	pogosti
	artralgija	pogosti	občasni
	mišični krči	občasni	občasni
	bolečina v vratu, bolečine v hrbtu, šibkost mišic, bolečine v udih	–	občasni
	miopatija/rabdomioliza (glejte poglavje 4.4)	redki	neznana pogostnost
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4), sindrom, podoben lupusus	neznana pogostnost	–
<i>Bolezni sečil</i>	polakisurija	občasni	–
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	ginekomastija	redki	–
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija, periferni edem	občasni	občasni
	slabo počutje	občasni	–
	utrujenost	občasni	pogosti
	bolečina v prsnem košu, bolečine	–	občasni
<i>Preiskave</i>	zvišane vrednosti ALT in/ali AST	–	pogosti
	zvišana vrednost CPK v krvi, zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze, nenormalne vrednosti jetrnih testov	–	občasni

Laboratorijske vrednosti

Zvišanje ravni kreatin kinaze nad 3-kratno zgornjo mejo normale (ZMN) se je pojavilo pri 49 od 2800 (1,8 %) bolnikov, ki so prejeli pitavastatin v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Raven, ki je višja ali enaka 10-kratni ZMN, s sočasnimi mišičnimi simptomi je bila redka in so jo opazili le pri enem od 2406 bolnikov, ki so jih v programu kliničnih preskušanj zdravili s 4 mg pitavastatina (0,04 %).

V študijah s kontrolno skupino, v katerih so preiskovanci prejeli samo eno zdravilo, je bila pojavnost klinično pomembnih povišanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedoma) podobna pri ezetimibu (0,5 %) in placebo (0,3 %). V preizkušanjih sočasne uporabe zdravil je pojavnost znašala 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib v kombinaciji s statinom, in 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli samo statin. Tovrstna povišanja so bila v splošnem asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, vrednosti pa so se po prenehanju zdravljenja ali ob trajnem zdravljenju vrnila na izhodiščno raven (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih preizkušanjih so o vrednosti CPK $>10 \times$ ZMN poročali pri 4 od 1674 (0,2 %) bolnikov, ki so jemali samo ezetimib, v primerjavi z 1 od 786 (0,1 %) bolnikov, ki so jemali placebo, ter pri 1 od 917 (0,1 %) bolnikov, ki so sočasno jemali ezetimib in statin, v primerjavi s 4 od 929 (0,4 %) bolnikov, ki so jemali samo statin. Z ezetimibom ni bilo povezanih več primerov miopatije ali rabdomiolize kot v ustreznih kontrolnih krakih (placebo ali samo statin) (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Klinična podatkovna baza o varnosti zdravila vključuje podatke o varnosti 142 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli pitavastatin, med katerimi je bilo 87 bolnikov v starostnem obdobju od 6 do 11 let in 55 bolnikov v starostnem obdobju od 12 do 17 let. Skupaj je 91 bolnikov prejelo pitavastatin eno leto, 12 bolnikov 2,5 let in 2 bolnika 3 leta. Zaradi neželenih učinkov je pitavastatin prenehalo prejemati manj kot 3 % bolnikov. Najpogostejše poročani neželeni učinki, povezani s pitavastatinom, v kliničnem programu so bili glavobol (4,9 %), mialgija (2,1 %) in bolečine v trebuhu (4,9 %). Na podlagi razpoložljivih podatkov se pričakuje, da bodo pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študiji, ki je vključevala pediatrične bolnike (stare 6 do 10 let) s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo (n = 138), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times \text{ZMN}$, zaporedoma) opazili pri 1,1 % bolnikov (1 bolniku), ki so prejeli ezetimib, v primerjavi z 0 % iz skupine, ki je prejela placebo. Zvišanih vrednosti CPK ($\geq 10 \times \text{ZMN}$) ni bilo. Poročali niso o nobenem primeru miopatije. V ločeni študiji, ki je vključevala mladostnike (stare 10 do 17 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (n = 248), so zvišanja vrednosti ALT in/ali AST ($\geq 3 \times \text{ZMN}$, zaporedoma) opazili pri 3 % bolnikov (4 bolnikih), ki so prejeli ezetimib/simvastatin, in 2 % bolnikov (2 bolnikih), ki so se zdravili samo s simvastatinom; zvišane vrednosti CPK ($\geq 10 \times \text{ZMN}$) so opazili pri 2 % bolnikov (2 bolnikih) iz skupine z ezetimibom/simvastatinom in 0 % bolnikov iz skupine s simvastatinom. Poročali niso o nobenem primeru miopatije. Preskušanci nista bili primerni za primerjavo redkih neželenih učinkov.

Izkušnje po pridobitvi dovoljenja za promet

Na Japonskem je bila izvedena dveletna prospektivna študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet pri skoraj 20 000 bolnikih. Velika večina od 20 000 bolnikov v študiji je bila zdravljena z 1 mg ali 2 mg pitavastatina in ne s 4 mg. 10,4 % bolnikov je poročalo o neželenih učinkih, pri katerih ni bilo mogoče izključiti vzročne povezave s pitavastatinom, 7,4 % bolnikov pa je zaradi neželenih učinkov prekinilo zdravljenje. Stopnja mialgije je bila 1,08 %. Večina neželenih učinkov je bila blagih. Pogostnost neželenih dogodkov je bila v dveh letih višja pri bolnikih z alergijo na zdravila v anamnezi (20,4 %) ali jetrno ali ledvično boleznijo (13,5 %).

V študiji o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet sta bili dve poročili o rabdomiolizi, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija (0,01 % bolnikov). Poleg tega obstajajo tudi nenaročena poročila po pridobitvi dovoljenja za promet o učinkih na skeletne mišice, vključno z mialgijo in miopatijo, pri bolnikih, zdravljenih s pitavastatinom pri vseh priporočenih odmerkih. Prejeta so bila tudi poročila o rabdomiolizi z akutno ledvično odpovedjo ali brez nje, vključno z rabdomiolizo s smrtnim izidom.

Neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila so bili pridobljeni iz poročil za sam ezetimib ali v kombinaciji s statinom. Neželene učinke ezetimiba, ki so navedeni v zgornji preglednici, so pogostejše kot pri placebo (n = 1159) opazili pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom (n = 2396), ter pogostejše kot pri statinu samem (n = 9361) pri bolnikih, ki so prejeli ezetimib in statin (n = 11 308).

Učinki razreda statinov

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje spanja, vključno z nočnimi morami,
- izguba spomina,
- spolna disfunkcija,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, ITM $> 30 \text{ kg/m}^2$, povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

Povezano s pitavastatinom

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju pitavastatina ni. Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Spremljati je treba delovanje jeter in raven CK. Hemodializa predvidoma ni učinkovita.

Povezano z ezetimibom

V kliničnih študijah je 15 zdravih preiskovancev, ki so do 14 dni prejeli 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejeli 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Pri živalih po enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili nobenih toksičnih učinkov.

Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja z ezetimibom. Večina jih ni bila povezana z neželenimi učinki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba začeti s simptomatskim in podpornim zdravljenjem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, kombinacije različnih zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov; oznaka ATC: C10BA13.

Mehanizem delovanja

Pitavastatin je kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki omejuje hitrost biosinteze holesterola, in zavira sintezo holesterola v jetrih. Posledično se poveča število jetrnih receptorjev za LDL, kar spodbudi privzem LDL iz krvi in zmanjša koncentracijo skupnega holesterola in raven holesterola LDL v krvi. Trajno zaviranje jetrne sinteze holesterola zmanjšuje izločanje VLDL v kri in znižuje raven trigliceridov v plazmi.

Ezetimib sodi v novi razred zdravil za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je za peroralno uporabo in ima drugačen mehanizem delovanja kot drugi razredi zdravil za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statini, izmenjevalci žolčnih kislin [smole], derivati fibrične kisline in rastlinski stanoli). Ciljna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v epitelni celici tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Farmakodinamični učinki

Pitavastatin zmanjšuje zvišano raven holesterola LDL, skupnega holesterola in trigliceridov ter zviša raven holesterola HDL. Zniža tudi raven Apo-B in različno močno zviša raven Apo-A-I (glejte preglednico 1). Prav tako zmanjšuje naslednja razmerja: ne-HDL holesterol in zvišan skupni holesterol/holesterol HDL ter Apo-B/Apo-A-I.

Preglednica 1. Učinek odmerka pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (prilagojen povprečni odstotek spremembe glede na izhodiščno vrednost v 12 tednih)

odmerek	N	holesterol LDL	skupni holesterol*	holesterol HDL	trigliceridi	Apo-B	Apo-A-I
placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,0	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*neprilagojen

Opravili so vrsto predkliničnih študij, s katerimi so želeli določiti selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [14C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Epidemiološke študije so dokazale, da sta obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni premo sorazmerni z vrednostmi skupnega holesterola in LDL-holesterola ter obratno sorazmerni z vrednostmi HDL-holesterola.

Uporaba ezetimiba s statinom je učinkovita pri zmanjševanju tveganja za srčno-žilne dogodke pri bolnikih s koronarno boleznijo srca in z dogodkom ACS v anamnezi.

Klinična učinkovitost in varnost

Povezano s kombinacijo pitavastatin/ezetimib

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji so pri bolnikih s hiperholesterolemijo ocenjevali učinkovitost in varnost kombinacije pitavastatina in ezetimiba v primerjavi z monoterapijo s pitavastatinom. Skupno 293 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupine, v katerih so 12 tednov prejemale pitavastatin 2 mg, pitavastatin 4 mg, pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg ali pitavastatin 4 mg/ezetimib 10 mg. Zdravljenje s kombinacijo je v primerjavi s samim pitavastatinom znatno bolj znižalo ravni LDL-holesterola, skupnega holesterola in ne-HDL holesterola, pri čemer se je LDL-holesterol znižal za 51,4 % pri pitavastatinu 2 mg/ezetimibu 10 mg in za 57,8 % pri pitavastatinu 4 mg/ezetimibu 10 mg v primerjavi z 39,5 % pri pitavastatinu 2 mg oziroma 45,2 % pri pitavastatinu 4 mg. Pogostnost neželenih učinkov je bila med skupinami podobna, laboratorijski označevalci, povezani z delovanjem jeter in miopatijo, pa so ostali v normalnih mejah.

V randomizirani, dvojno slepi študiji so pri 283 bolnikih s primarno hiperholesterolemijo ocenjevali učinkovitost in varnost kombinacije pitavastatina (2 mg ali 4 mg) in ezetimiba (10 mg) v primerjavi z monoterapijo s pitavastatinom (2 mg ali 4 mg). Obdobje presejanja je obsegalo štiritedensko fazo prekinitve (*washout period*) in obdobje uvajanja placeba (4–8 tednov), po katerem so bili ustrezni bolniki naključno razporejeni v terapevtske skupine. Po 8 tednih dvojno slepega obdobja zdravljenja

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

so se ravni LDL-holesterola v skupini, ki je prejela kombinacijo, znižale za 52,8 % v primerjavi s 37,1 % v skupini, ki je prejela monoterapijo ($p < 0,001$), pri čemer je 94,2 % bolnikov doseglo ciljno raven LDL-holesterola v primerjavi z 69,1 %. Neželeni učinki so bili med skupinama podobni.

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi študiji so pri bolnikih s hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo primerjali učinkovitost in varnost kombinacije pitavastatina 2 mg in ezetimiba 10 mg z monoterapijo s pitavastatinom 2 mg in monoterapijo z ezetimibom 10 mg. Skupno je bilo naključno razporejenih 388 bolnikov, ki so se dnevno zdravili 12 tednov. V skupini, ki je prejela kombinacijo, je bilo znižanje ravni LDL-holesterola (-50,5 %) bistveno večje kot v skupini, ki je prejela pitavastatin (-36,1 %), in skupini, ki je prejela ezetimib (-19,9 %) ($p < 0,001$). Poleg tega je zdravljenje s kombinacijo pitavastatina 2 mg in ezetimiba 10 mg povzročilo znatno izboljšanje ravni skupnega holesterola, ne-HDL-holesterola in apolipoproteina B. V skupini, ki je prejela kombinacijo, je višji odstotek bolnikov dosegel ciljno vrednost LDL-holesterola < 100 mg/dl v primerjavi z obema skupinama, ki sta prejeli monoterapijo ($p < 0,001$). Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v pogostnosti neželenih učinkov, kar kaže na podobne varnostne profile.

Povezano s pitavastatinom

V nadzorovanih kliničnih študijah, v katere je bilo vključenih 1687 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo, od tega 1239 bolnikov, zdravljenih s terapevtskimi odmerki (povprečni izhodiščni holesterol LDL približno 4,8 mmol/l), je pitavastatin dosledno zmanjšal koncentracije holesterola LDL, skupnega holesterola, ne-HDL holesterola, trigliceridov in Apo-B ter povečal koncentracije holesterola HDL in Apo-A-I. Razmerja skupni holesterol/holesterol HDL in Apo-B/Apo-A-I so se zmanjšala. Holesterol LDL se je pri pitavastatinu 2 mg zmanjšal za 38 do 39 %, pri pitavastatinu 4 mg pa za 44 do 45 %. Večina bolnikov, ki so jemali 2 mg, je dosegla ciljno vrednost za zdravljenje holesterola LDL (< 3 mmol/l), ki jo določa Evropsko združenje za aterosklerozo (EAS).

V nadzorovanem kliničnem preskušanju pri 942 bolnikih, starih 65 let ali več (434 zdravljenih s pitavastatinom 1 mg, 2 mg ali 4 mg) s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 4,2 mmol/l), so se vrednosti holesterola LDL zmanjšale za 31 %, 39,0 % oziroma 44,3 %, cilj zdravljenja EAS pa je doseglo približno 90 % bolnikov. Več kot 80 % bolnikov je sočasno jemalo druga zdravila, vendar je bila pojavnost neželenih učinkov v vseh skupinah zdravljenja podobna in manj kot 5 % bolnikov je zaradi neželenih učinkov odstopilo od študije. Ugotovitve glede varnosti in učinkovitosti so bile podobne pri bolnikih v različnih starostnih podskupinah (65–69, 70–74 in ≥ 75 let).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katera je bilo vključenih 761 bolnikov (507 jih je prejelo pitavastatin 4 mg) s primarno hiperholesterolemijo ali mešano dislipidemijo z dvema ali več dejavniki tveganja za nastanek bolezni srca in ožilja (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 4,1 mmol/l) ali mešano dislipidemijo s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečna izhodiščna vrednost holesterola LDL približno 3,6 mmol/l), jih je približno 80 % doseglo ustrezen cilj EAS (3 ali 2,5 mmol/l, odvisno od tveganja). Holesterol LDL se je v skupinah bolnikov zmanjšal za 44 % oziroma 41 %.

V dolgoročnih študijah, ki so trajale do 60 tednov pri primarni hiperholesterolemiji in mešani dislipidemiji, se je doseganje ciljnih vrednosti EAS ohranjalo z vztrajnim in stabilnim zmanjšanjem holesterola LDL, koncentracije holesterola HDL pa so se še naprej povečevale. V študiji pri 1346 bolnikih, ki so končali 12 tednov zdravljenja s statini (zmanjšanje holesterola LDL 42,3 %, doseganje cilja EAS 69 %, zvišanje holesterola HDL 5,6 %), so bile vrednosti po nadaljnjih 52 tednih zdravljenja s pitavastatinom 4 mg zmanjšanje holesterola LDL 42,9 %, doseganje cilja EAS 74 %, zvišanje holesterola HDL 14,3 %.

V razširitvi dvoletne študije o varnosti zdravila, izvedene na Japonskem (LIVES-01, glejte

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poglavje 4.8), je 6582 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so se dve leti zdravili s pitavastatinom 1, 2 ali 4 mg, nadaljevalo zdravljenje še tri leta (skupno 5 let zdravljenja). V tej 5-letni študiji se je zmanjšanje holesterola LDL (-30,5 %) od 3 mesecev dalje ohranilo ves čas trajanja študije, vrednosti holesterola HDL so se povečale za 1,7 % po 3 mesecih do 5,7 % po 5 letih, pri čemer so večje povečanje holesterola HDL opazili pri bolnikih z nižjimi izhodiščnimi vrednostmi holesterola HDL (< 40 mg/dl), npr. serumske vrednosti so se povečale za 11,9 % po 3 mesecih do 28,9 % po 5 letih.

Ateroskleroza

Študija JAPAN-ACS je primerjala učinke 8- do 12-mesečnega zdravljenja s pitavastatinom 4 mg ali atorvastatinom 20 mg na obseg koronarnih oblog pri 251 bolnikih, pri katerih so zaradi akutnega koronarnega sindroma opravili perkutano koronarno intervencijo, vodeno z intravaskularnim ultrazvokom. Ta študija je pokazala približno 17-odstotno zmanjšanje obsega oblog pri obeh načinih zdravljenja (-16,9 ± 13,9 % pri pitavastatinu in -18,1 ± 14,2 % pri atorvastatinu). Dokazano je bilo, da je pitavastatin enakovreden atorvastatinu in obratno. V obeh primerih je bila regresija oblog povezana z negativno remodelacijo žil (113,0 do 105,4 mm³). V tej študiji ni bilo pomembne povezave med zmanjšanjem holesterola LDL in regresijo oblog, kar je v nasprotju z ugotovitvami iz študij, nadzorovanih s placebom.

Ugodni vplivi na umrljivost in obolevnost še niso bili ocenjeni.

Sladkorna bolezen

V odprti prospektivni kontrolirani študiji pri 1269 japonskih bolnikih z moteno toleranco za glukozo, ki so bili naključno izbrani za spremembo življenjskega sloga s pitavastatinom v odmerku 1 mg ali 2 mg na dan ali brez njega, je v obdobju 2,8 leta 45,7 % bolnikov v kontrolni skupini razvilo sladkorno bolezen v primerjavi z 39,9 % bolnikov v skupini s pitavastatinom (razmerje ogroženosti 0,82 [95 % IZ 0,68–0,99]).

Metaanaliza 4815 bolnikov brez sladkorne bolezni, vključenih v randomizirane, kontrolirane, dvojno slepe študije, ki so trajale vsaj 12 tednov (ponderirano povprečje spremljanja 17,3 tedna [SD 17,7 tedna]), je pokazala nevtralen učinek pitavastatina na tveganje za novonastalo sladkorno bolezen (0,98 % kontrolnih bolnikov in 0,50 % bolnikov s pitavastatinom je razvilo sladkorno bolezen, relativno tveganje 0,70 [95 % IZ 0,30–1,61]), medtem ko je bilo 6,5 % (103/1579) kontrolnih bolnikov zdravljenih s placebom; ostali so bili zdravljeni s statini, vključno z atorvastatinom, pravastatinom in simvastatinom.

Populacija s HIV

Učinkovitost pitavastatina in drugih statinov na holesterol LDL je pri bolnikih s hiperholesterolemijo, ki je povezana z okužbo s HIV ali njenim zdravljenjem, manjša v primerjavi z bolniki s primarno hiperholesterolemijo in mešano dislipidemijo brez HIV.

V preskušanju INTREPID je 252 bolnikov, okuženih s HIV, z dislipidemijo (n = 126 v vsaki skupini) prešlo na 4-tedensko obdobje izpiranja/dietetičnega uvajanja, nato pa so bili 52 tednov randomizirani na enkrat dnevni odmerek pitavastatina 4 mg ali pravastatina 40 mg. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil ocenjen v 12. tednu.

Serumski holesterol LDL na tešče se je v 12 oz. 52 tednih zmanjšal za 31 % oz. 30 % v skupini, ki je prejela pitavastatin, ter za 21 % oz. 20 % v skupini, ki je prejela pravastatin (povprečna razlika zdravljenja (po metodi najmanjših kvadratov) -9,8 %, p < 0,0001 v 12. tednu in -8,4 %, p = 0,0007 v 52. tednu). Pri sekundarnih opazovanih dogodkih učinkovitosti skupnega holesterola, ne-HDL holesterola in Apo-B je obstajala statistično pomembna razlika med zdravljenjem v povprečni odstotni spremembi od izhodiščne vrednosti do 12. in 52. tedna, pri čemer se je v skupini, ki je prejela pitavastatin, vsak parameter zmanjšal bolj kot v skupini, ki je prejela pravastatin. Pri pitavastatinu 4 mg niso opazili novih varnostnih signalov ali neželenih izkušenj. V 52. tednu so o virološki

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

odpovedi (opredeljeni kot vrednost virusne obremenitve HIV-1 RNA > 200 kopij/ml in > 0,3-log povečanje glede na izhodiščno vrednost) poročali pri 4 bolnikih (3,2 %) v skupini s pitavastatinom in 6 bolnikih (4,8 %) v skupini s pravastatinom, pri čemer med zdravljenji ni bilo statistično pomembnih razlik.

Povezano z ezetimibom

V nadzorovanih kliničnih študijah je ezetimib samostojno ali sočasno s statinom pomembno zmanjšal vrednost skupnega holesterola, holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (LDL-holesterol), apolipoproteina B (Apo B) in trigliceridov (TG) ter povečal vrednost holesterola v lipoproteinih z visoko gostoto (HDL-holesterol) pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V 8-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 769 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so že bili vključeni v samostojno zdravljenje s statinom in niso dosegli ciljnih vrednosti LDL-holesterola po Državnem programu za izobraževanje o holesterolu (*National Cholesterol Education Program – NCEP*) (2,6 do 4,1 mmol/l [100 do 160 mg/dl] glede na izhodiščne vrednosti), so preiskovance naključno razporedili v dve skupini, ki sta poleg že potekajočega zdravljenja s statinom prejemale bodisi ezetimib 10 mg ali placebo.

Izmed bolnikov, ki so prejemale statine in ob začetku študije niso dosegli ciljnih vrednosti LDL-holesterola (~ 82 %), je ob zaključku študije te vrednosti doseglo statistično značilno več bolnikov iz skupine z ezetimibom (72 %) v primerjavi z bolniki iz skupine s placebom (19 %). Odgovarjajoči znižanji vrednosti LDL-holesterola sta se pomembno razlikovali (25 % pri ezetimibu in 4 % pri placebo). Poleg tega je ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statini pomembno znižal vrednosti skupnega holesterola, apolipoproteina B in trigliceridov ter povečal HDL-holesterol v primerjavi s placebom. Ezetimib kot dodatek k že potekajočemu zdravljenju s statinom je, glede na izhodiščno vrednost, srednjo vrednost C-reaktivnega proteina zmanjšal za 10 %, placebo pa za 0 %.

V dveh 12-tedenskih, dvojno slepih, randomiziranih, s placebom nadzorovanih študijah, v katerih je sodelovalo 1719 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, je ezetimib v odmerku 10 mg v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal skupni holesterol (13 %), LDL-holesterol (19 %), apolipoprotein B (14 %) in trigliceride (8 %) ter povečal holesterol HDL (3 %). Poleg tega ezetimib ni vplival na plazemske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D in E, ni imel vpliva na protrombinski čas in, kot druga zdravila za zmanjševanje lipidov, ni zaviral tvorbe steroidnih hormonov v skorji nadledvične žleze.

V multicentrični, dvojno-slepi, kontrolirani klinični študiji (ENHANCE) so 720 bolnikov s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo randomizirali tako, da so 2 leti prejemale 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina (n=357) ali 80 mg simvastatina (n=363). Primarni cilj študije je bil ugotoviti učinek kombinacije ezetimib/simvastatin na debelino intime-medije (DIM) karotidne arterije v primerjavi s samim simvastatinom. Vpliv tega surogatnega markerja na obolevnost in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni še vedno ni dokazan.

Primarni končni opazovani dogodek, sprememba povprečne DIM vseh šestih segmentov karotide (merjeno z uporabo B-mode ultrazvoka), se ni pomembno razlikovala (p=0,29) med obema zdravljenima skupinama. V obdobju 2 let, kolikor je študija trajala, se je pri uporabi 10 mg ezetimiba v kombinaciji z 80 mg simvastatina debelina intime-medije povečala za 0,0111 mm, pri uporabi 80 mg simvastatina samega pa za 0,0058 (izhodiščna DIM karotide 0,68 mm oz. 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg je v kombinaciji s simvastatinom 80 mg pomembno bolj zmanjšal LDL-holesterol, skupni holesterol, Apo B in TG kot simvastatin 80 mg. Povišanje HDL-holesterola v odstotkih je bilo v obeh zdravljenih skupinah podobno. Neželeni učinki, o katerih so poročali za ezetimib 10 mg v kombinaciji z 80 mg simvastatina, so se ujemale z njegovim varnostnim profilom.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Povezano s pitavastatinom

V dvojno slepi, randomizirani, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji NK-104-4.01EU (n = 106; 48 moških in 58 žensk) so otroci in mladostniki (≥ 6 let in < 17 let) z visokim tveganjem za hiperlipidemijo (plazemske vrednosti holesterola LDL na tešče ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) ali holesterola LDL ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) z dodatnimi dejavniki tveganja) 12 tednov prejeli pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg ali placebo enkrat dnevno. Ob vstopu v študijo je bila pri večini bolnikov diagnosticirana heterozigotna družinska hiperholesterolemija, približno 41 % bolnikov je bilo starih od 6 do < 10 let, približno 20 %, 9 %, 12 % oz. 9 % bolnikov pa je imelo stopnjo II, III, IV oz. V po Tannerju. Povprečni holesterol LDL se je s pitavastatinom 1, 2 in 4 mg zmanjšal za 23,5 %, 30,1 % oziroma 39,3 % v primerjavi z 1,0 % pri placebu.

V 52-tedenski odprti razširitveni in varnostni študiji NK-104-4.02EU (n = 113, vključno s 87 bolniki iz 12-tedenske s placebom nadzorovane študije; 55 moških in 58 žensk) so otroci in mladostniki (stari ≥ 6 let in < 17 let) z visokim tveganjem za hiperlipidemijo 52 tednov prejeli pitavastatin. Vsi bolniki so začeli zdravljenje s pitavastatinom 1 mg na dan, odmerek pitavastatina pa se je lahko povečal na 2 mg in 4 mg, da bi dosegli optimalni cilj zdravljenja raven holesterola LDL < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) na podlagi vrednosti holesterola LDL v 4. in 8. tednu. Ob vstopu v študijo je bilo približno 37 % bolnikov starih od 6 do < 10 let, približno 22 %, 11 %, 12 % oz. 13 % bolnikov pa je imelo stopnjo II, III, IV oz. V po Tannerju. Večini bolnikov (n = 103) so odmerek zvišali na 4 mg pitavastatina na dan. V 52. tednu se je povprečna vrednost holesterola LDL zmanjšala za 37,8 %. Skupno je 47 bolnikov (42,0 %) v 52. tednu doseglo minimalno ciljno vrednost holesterola LDL po AHA < 130 mg/dl in 23 bolnikov (20,5 %) idealno ciljno vrednost holesterola LDL po AHA < 110 mg/dl. Zmanjšanje povprečnega holesterola LDL v 52. tednu je bilo 40,2 % pri bolnikih, starih od ≥ 6 do < 10 let (n = 42), 36,7 % pri bolnikih, starih od ≥ 10 do < 16 let (n = 61), in 34,5 % pri bolnikih, starih od ≥ 16 do < 17 let (n = 9). Spol bolnika ni vplival na odziv. Poleg tega se je povprečna vrednost skupnega holesterola zmanjšala za 29,5 %, povprečna vrednost trigliceridov pa za 7,6 % v 52. tednu.

Povezano z ezetimibom

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji, so 138 bolnikov (59 dečkov in 79 deklet), starih 6 do 10 let (v povprečju 8,3 leta), s heterozigotno družinsko ali nedružinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 3,74 in 9,92 mmol/l randomizirali tako, da so 12 tednov prejeli ezetimib 10 mg ali placebo.

V 12. tednu je ezetimib v primerjavi s placebom pomembno znižal vrednosti skupnega holesterola (-21 % proti 0 %), LDL-holesterola (-28 % proti -1 %), Apo B (-22 % proti -1 %) in ne-HDL-holesterola (-26 % proti 0 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-6 % proti +8 % in +2 % proti +1 %).

V multicentrični, dvojno slepi, kontrolirani študiji so 142 fantov (stopnja Tanner II ali višja) in 106 deklet po menarhi, starih 10 do 17 let (v povprečju 14,2 let), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo z začetnimi vrednostmi LDL-holesterola med 4,1 in 10,4 mmol/l randomizirali tako, da so najprej 6 tednov prejeli ezetimib 10 mg skupaj s simvastatinom (10, 20 ali 40 mg) ali samo simvastatin (10, 20 ali 40 mg), naslednjih 27 tednov ezetimib in 40 mg simvastatina ali samo 40 mg simvastatina, potem pa so 20 tednov v odprtem delu študije prejeli sočasno ezetimib in simvastatin (10 mg, 20 mg ali 40 mg).

Po 6 tednih so se pri sočasni uporabi ezetimiba in simvastatina (v vseh odmerkih) v primerjavi z uporabo simvastatina samega (v vseh odmerkih) pomembno znižale vrednosti skupnega holesterola

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(38 % proti 26 %), LDL-holesterola (49 % proti 34 %), Apo B (39 % proti 27 %) in ne-HDL-holesterola (47 % proti 33 %). Za TG in HDL-holesterol so bili rezultati v obeh zdravljenih skupinah podobni (-17 % proti -12 % oz. +7 % proti +6 %). Po 33 tednih so bili rezultati skladni s tistimi po 6 tednih. Idealne ciljne vrednosti po NCEP-u (< 2,8 mmol/l [110 mg/dl]) za LDL-holesterol je doseglo pomembno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib in 40 mg simvastatina (62 %), kot bolnikov, ki so prejeli samo 40 mg simvastatina (25 %). Po 53 tednih na koncu odprtega podaljška študije so se učinki na lipidne parametre ohranili.

Varnosti in učinkovitosti ezetimiba skupaj s simvastatinom v odmerkih nad 40 mg na dan pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 17 let, niso preučevali. Varnosti in učinkovitosti ezetimiba skupaj s simvastatinom pri pediatričnih bolnikih, starih < 10 let niso preučevali.

Pri bolnikih, zdravljenih z ezetimibom v starosti do 17. leta, dolgotrajne učinkovitosti za zmanjšanje obolenosti in umrljivosti v odrasli dobi niso preučevali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pitavastatin se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavil, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže v eni uri po peroralni uporabi. Hrana ne vpliva na absorpcijo. Nespremenjeno zdravilo prehaja v enterohepatični obtok in se dobro absorbira iz jejunuma in ileuma. Absolutna biološka uporabnost pitavastatina je 51 %.

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Porazdelitev

Pitavastatin se v človeški plazmi v več kot 99 % veže na beljakovine, predvsem na albumin in alfa-1 kisli glikoprotein, povprečni volumen porazdelitve pa je približno 133 litrov. Pitavastatin se aktivno prenaša v hepatocite, mesto delovanja in presnove, z več jetrnimi prenašalci, vključno z OATP1B1 in OATP1B3. Plazemska AUC je spremenljiva s približno 4-kratnim razponom med najvišjo in najnižjo vrednostjo. Študije s SLCO1B1 (genom, ki kodira OATP1B1) kažejo, da bi lahko polimorfizem tega gena pojasnil večino variabilnosti AUC. Pitavastatin ni substrat za p-glikoprotein.

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukuronida je vezano na humane plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Nespremenjeni pitavastatin je prevladujoči del zdravila v plazmi. Glavni presnovek je neaktivni lakton, ki nastane s konjugatom pitavastatina in glukuronida estrskega tipa, ki ga tvori UDP glukuronoziltransferaza (UGT1A3 in 2B7). Študije *in vitro* z uporabo 13 izoform človeškega citokroma P450 (CYP) kažejo, da je presnova pitavastatina s CYP minimalna; CYP2C9 (in v manjši meri CYP2C8) je odgovoren za presnovo pitavastatina v manj pomembne presnovke.

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavna presnovka učinkovine sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi odstranjujeta iz plazme; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izločanje

Nespremenjeni pitavastatin se iz jeter hitro izloči z žolčem, vendar je podvržen enterohepatični recirkulaciji, kar prispeva k trajanju njegovega delovanja. Manj kot 5 % pitavastatina se izloči z urinom. Razpolovni čas izločanja iz plazme je od 5,7 ure (enkratni odmerek) do 8,9 ure (stanje dinamičnega ravnovesja), navidezna geometrijska sredina peroralnega očistka pa je 43,4 l/h po enkratnem odmerku.

Po zaužitju ¹⁴C-ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. V naslednjih 10 dneh so nato v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo določljivosti.

Vpliv hrane

Največja plazemska koncentracija pitavastatina se je zmanjšala za 43 %, če je bil pitavastatin zaužit ob obroku z visoko vsebnostjo maščob, vendar se vrednost AUC ni spremenila.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na biološko uporabnost ezetimiba, prejetega v obliki 10 mg tablet.

Zdravilo Piteromib se lahko zaužije skupaj s hrano ali brez nje.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} in AUC pitavastatina sta se linearno povečevala z odmerkom in linearna povezava je bila potrjena. Pitavastatin ima terapevtski razpon odmerkov od 1 do 4 mg, medtem ko se ezetimib klinično uporablja v fiksnem odmerku 10 mg.

Posebne populacije

Starejši

V farmakokinetični študiji, v kateri so primerjali zdrave mlade in starejše (≥ 65 let) prostovoljce, je bila vrednost AUC pitavastatina pri starejših osebah 1,3-krat višja. To ne vpliva na varnost ali učinkovitost pitavastatina pri starejših bolnikih v kliničnih preskušanjih.

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starostnikih (več kot 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starostniki in mlajšimi bolniki primerljivi. Pri starostnikih zato prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Spol

V farmakokinetični študiji, v kateri so primerjali zdrave moške in ženske prostovoljce, je bila vrednost AUC pitavastatina pri ženskah 1,6-krat večja. To ne vpliva na varnost ali učinkovitost pitavastatina pri ženskah v kliničnih preskušanjih.

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljivi. Odmerkov zato na podlagi spola ni potrebno prilagajati.

Rasa

Med japonskimi in kavkazijskimi zdravimi prostovoljci ni bilo razlik v farmakokinetičnem profilu pitavastatina, če se je upoštevalo starost in telesno težo.

Pediatrična populacija

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetični podatki pri otrocih in mladostnikih so omejeni. V študiji NK-104-4.01EU (glejte poglavje 5.1) je razpršeno vzorčenje pokazalo od odmerka odvisen učinek na plazemske koncentracije pitavastatina 1 uro po odmerku. Pokazalo se je tudi, da je koncentracija 1 uro po odmerku (obratno) povezana s telesno maso in je lahko višja pri otrocih kot pri odraslih.

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih ≥ 6 let podobna kot pri odraslih. Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo < 6 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih zajemajo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo ali sitosterolemijo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmerno ledvično boleznijo oz. bolnikih na hemodializi so se vrednosti AUC povečale za 1,8- oziroma 1,7-krat (glejte poglavje 4.2).

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni očistek kreatinina $\leq 0,5$ ml/s/1,73 m² (30 ml/min/1,73 m²)) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($n = 9$). Ta rezultat ne velja za klinično pomembnega. Bolnik v tej študiji, ki je imel presajeno ledvico in je bil zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom, je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) je bila vrednost AUC pitavastatina 1,6-krat večja kot pri zdravih osebah, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) pa je bila vrednost AUC 3,9-krat večja. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter je priporočljivo omejiti odmerek (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Piteromib je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (5 ali 6 po klasifikaciji Child-Pugh) povprečni AUC za celokupni ezetimib povečal za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (od 7 do 9 po klasifikaciji Child-Pugh) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih preiskovancih. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (> 7 po klasifikaciji Child-Pugh) niso znani, zato uporabe ezetimiba pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Povezano s pitavastatinom

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri opicah so opazili znake ledvične toksičnosti pri izpostavljenosti, ki je bila večja od izpostavljenosti, dosežene pri odraslih ljudeh, ki so prejeli največji dnevni odmerek 4 mg, izločanje z urinom pa je pri opicah veliko bolj pomembno kot pri drugih živalskih vrstah. Študije *in vitro* z jetrnimi mikrosomi kažejo, da je morda prisoten presnovek, specifičen za opice. Učinki na ledvice, opaženi pri opicah, verjetno niso klinično pomembni za ljudi, vendar možnosti neželenih učinkov na ledvice ni mogoče popolnoma izključiti.

Pitavastatin ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja in ni bilo dokazov o teratogenosti. So pa pri velikih odmerkih opazili toksičnost za samice matere. Študija na podganah je pokazala smrtnost samic mater ob kotitvi ali blizu kotitve, ki jo je spremljala smrt ploda in novoscotenih mladičev pri odmerkih 1 mg/kg/dan (približno 4-krat večji od najvišjega odmerka pri ljudeh na podlagi AUC). Študije na mladih živalih niso bile izvedene.

Povezano z ezetimibom

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov pri ljudeh ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in statini so bili opaženi toksični učinki, skoraj v celoti značilno povezani s statini. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To naj bi bila posledica farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcij pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah ni prišlo do nobenih tovrstnih interakcij. Pri podganah so opazili pojav miopatije šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke).

V številnih preizkušnjah *in vivo* ter *in vitro*, bodisi pri samostojnem zdravljenju ali pri sočasni uporabi s statini, ezetimib ni pokazal genotoksičnega potenciala. Dolgoročni testi karcinogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1000 mg/kg/dan. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili manjše število skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenec). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je imela smrtonosen učinek na plod.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Piteromib 2 mg/10 mg tablete in 4 mg/10 mg tablete

Intragranularno:

natrijev lavrilsulfat

povidon

laktoza monohidrat

premreženi natrijev karmelozat

Ekstragranularno:

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

1.3.1	Pitavastatin/Ezetimibe
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 100 tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 28, 56 in 84 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/25/03269/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 12. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 10. 2025