

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Pitipix 2 mg/10 mg comprimate

Co-Pitipix 4 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Co-Pitipix 2 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pitavastatin 2 mg și ezetimib 10 mg.

Co-Pitipix 4 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pitavastatin 4 mg și ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Co-Pitipix 2 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 153,34 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Co-Pitipix 4 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 151,35 mg lactoză (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Co-Pitipix 2 mg/10 mg

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, ovale, biconvexe, marcate cu B2 pe una dintre fețele comprimatului.

Dimensiunea comprimatului: aproximativ 13 mm x 6 mm.

Co-Pitipix 4 mg/10 mg

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, biconvexe, marcate cu B4 pe una dintre fețele comprimatului.

Dimensiunea comprimatului: diametru aproximativ 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Co-Pitipix este indicat ca terapie de substituție în plus față de regimul alimentar și alte tratamente non-farmacologice, pentru utilizare la pacienții adulți cu hipercolesterolemie primară, inclusiv hipercolesterolemie familială heterozigotă și non-familială sau dislipidemie combinată (mixtă), care sunt controlați adecvat cu

pitavastatin și ezetimib administrate concomitent, la aceeași doză ca în combinația în doză fixă, dar ca medicamente separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Înainte de începerea tratamentului, pacientul trebuie să urmeze o dietă hipolipemiantă. Este important ca toți pacienții să își continue regimul alimentar în timpul tratamentului.

Doza recomandată de Co-Pitipix este de un comprimat pe zi.

Înainte de a trece la administrarea Co-Pitipix, pacienții trebuie controlați cu doze stabile ale monocomponentelor administrate concomitent. Doza de Co-Pitipix trebuie stabilită în funcție de dozele componentelor individuale ale combinației la momentul comutării.

Co-Pitipix nu este adecvat pentru terapie inițială. Tratamentul inițial sau ajustarea dozei, dacă este necesară, se va face numai prin administrarea monocomponentelor și, după stabilirea dozelor adecvate, este posibilă trecerea la o combinație în doză fixă, la concentrațiile corespunzătoare.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de pitavastatin la pacienți cu insuficiență renală ușoară, dar pitavastatin trebuie utilizat cu prudență. Datele privind doza de pitavastatin 4 mg sunt limitate pentru toate gradele de insuficiență renală. Prin urmare, doza de Co-Pitipix 4 mg/10 mg trebuie utilizată DOAR sub monitorizare atentă, după creșterea treptată a dozei. La pacienții cu insuficiență renală severă nu este recomandată doza de 4 mg/10 mg (vezi pct.4.4 și pct.5.2).

Nu este necesară ajustarea dozei de ezetimib la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct 5.2).

Insuficiență hepatică

Doza de 4 mg/10 mg nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. O doză zilnică maximă de 2 mg/10 g poate fi administrată acestor pacienți sub monitorizare atentă (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2). Tratamentul cu Co-Pitipix nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Co-Pitipix este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Co-Pitipix la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Co-Pitipix nu este recomandat la pacienții cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Calea de administrare este orală. Co-Pitipix poate fi administrat în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatul trebuie luat cu un pahar cu apă, la aceeași oră în fiecare zi. Tratamentul cu statine este, în general, mai eficient seara, datorită ritmului circadian al metabolismului lipidic.

4.3 Contraindicații

Co-Pitipix este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la pitavastatin, ezetimib sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1 sau la alte statine
- la pacienții cu insuficiență hepatică severă, boli hepatice active sau creștere inexplicabilă și persistentă a concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice (de peste 3 ori limita superioară a valorilor

- normale (LSVN)
- la pacienții cu miopatie
- la pacienții tratați concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2)
- în timpul sarcinii, al alăptării și la femeile aflate la vârstă fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei (statine), există potențialul de dezvoltare a mialgiei, miopatiei și, rar, a rabdomiolizei. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice simptome musculare. Nivelurile creatinkinazei (CK) trebuie măsurate la orice pacient care raportează durere musculară, sensibilitate sau slăbiciune musculară, mai ales dacă este însoțită de o stare generală de rău sau febră.

În experiența cu ezetimib de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Cei mai mulți pacienți care au dezvoltat rabdomioliză utilizau o statină în asociere cu ezetimib. Dacă pe baza simptomelor musculare este suspectată miopatie sau dacă aceasta este confirmată prin valori ale creatinfosfokinazei (CPK) ce depășesc de > 10 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), tratamentul cu Co-Pitipix trebuie imediat întrerupt. Toți pacienții care încep terapia cu Co-Pitipix trebuie informați asupra riscului de miopatie și vor fi sfătuiți să anunțe imediat apariția oricărei dureri musculare inexplicabile, a sensibilității sau slăbiciunii musculare (vezi pct. 4.8).

Creatinkinaza nu trebuie determinată după un efort fizic susținut sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a CK, care ar putea influența interpretarea rezultatului. Dacă concentrația plasmatică a CK este semnificativ mai mare decât valorile normale (> 5 x LSVN), determinarea se repetă după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă chiar dacă tratamentul cu statine este întrerupt.

Pitavastatin nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic sub forma cu utilizare sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea acidului fusidic sub forma cu utilizare sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cu evoluție letală) la pacienții tratați cu acid fusidic și statine administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie instruit să solicite imediat asistență medicală în eventualitatea în care prezintă simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la șapte zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În cazurile excepționale, în care este necesară administrarea prelungită a acidului fusidic sub formă sistemică, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Co-Pitipix și a acidului fusidic trebuie avută în vedere în funcție de caz și sub strictă supraveghere medicală.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele pot induce de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Co-Pitipix trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Înainte de tratament

Similar altor statine, pitavastatin trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru rabdomioliză. Nivelul creatinkinazei trebuie măsurat pentru a stabili o valoare de referință în următoarele situații:

- insuficiență renală,
- hipotiroidism,
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare,

- antecedente de toxicitate musculară la fibrați sau la alte statine,
- antecedente de afecțiuni hepatice sau consum excesiv de alcool,
- la persoanele vârstnice (cu vârsta > 70 ani), în funcție de prezența altor factori de risc pentru rabdomioliză.

În astfel de situații, se recomandă monitorizarea clinică și trebuie luat în considerare riscul tratamentului în raport cu beneficiile posibile. Tratamentul cu Co-Pitipix nu trebuie inițiat în cazul în care valorile CK sunt > 5 x LSVN.

În timpul tratamentului

Pacienții trebuie încurajați să raporteze imediat durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune. Trebuie măsurate valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK și, dacă aceste valori sunt crescute (> 5 x LSVN), tratamentul trebuie întrerupt. Dacă simptomele musculare sunt severe, chiar dacă valoarea CK ≤ 5 x LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului. Dacă simptomele se remit și concentrația CK revine la normal, se poate lua în considerare reintroducerea de pitavastatin cu utilizarea dozei de 1 mg și monitorizarea atentă a pacientului.

Efecte hepatice

Co-Pitipix este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, Co-Pitipix nu este recomandat (vezi pct. 5.2).

Similar altor statine, pitavastatin trebuie utilizat cu prudență la pacienții care au antecedente de boli hepatice sau care consumă cantități excesive de alcool. Înainte de începerea tratamentului și, apoi periodic pe durata tratamentului cu pitavastatin, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții la care se observă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor (ALT și AST) de peste 3 x LSVN. În studiile clinice controlate cu administrare concomitentă, la pacienți la care s-a administrat ezetimib cu o statină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 x limita superioară a valorii normale [LSVN]).

Efecte renale

Pitavastatin trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Creșterile de doză trebuie instituite doar sub o monitorizare atentă. La pacienții cu insuficiență renală severă doza de 4 mg/10 mg nu este recomandată (vezi pct. 4.2).

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți, cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, acest risc de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular și, prin urmare, nu există un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemieii, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați clinic și biochimic, în acord cu ghidurile naționale. Cu toate acestea, nu a existat niciun semnal confirmat de risc de diabet pentru pitavastatin, nici în studiile de supraveghere a siguranței de după punerea pe piață, nici în studiile prospective (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială în asociere cu tratamentul cu unele statine, în special la administrarea pe termen lung (vezi pct. 4.8). Manifestările prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează apariția unei boli pulmonare interstițiale, tratamentul cu statine va fi întrerupt.

Alte efecte

Se recomandă o întrerupere temporară a utilizării de pitavastatin pe durata tratamentului cu eritromicină, alte antibiotice macrolide sau acid fusidic (vezi pct. 4.5). Pitavastatin trebuie utilizat cu prudență la pacienții care utilizează medicamente despre care se știe că provoacă miopatie (de exemplu, fibrați sau niacină vezi pct. 4.5).

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați.

Dacă la un pacient căruia i se administrează Co-Pitipix în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiiza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Ciclosporină

Inițierea tratamentului cu Co-Pitipix concomitent cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții care utilizează Co-Pitipix concomitent cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Co-Pitipix este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat adecvat INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de pitavastatin

Pitavastatin este transportat în mod activ în hepatocitele umane de către mai mulți transportatori hepatici (inclusiv polipeptidul de transport al anionilor organici, OATP), care pot fi implicați în unele dintre următoarele interacțiuni.

Ciclosporină: administrarea concomitentă a unei doze unice de ciclosporină cu pitavastatin, la starea de echilibru, a dus la o creștere de 4,6 ori a ASC a pitavastatin. Efectul ciclosporinei la starea de echilibru asupra pitavastatin la starea de echilibru nu este cunoscut. Pitavastatin este contraindicat la pacienții tratați cu ciclosporină (vezi pct. 4.3).

Eritromicină: administrarea concomitentă cu pitavastatin a dus la o creștere de 2,8 ori a ASC a pitavastatin. Se recomandă o întrerupere temporară a utilizării de pitavastatin pe durata tratamentului cu eritromicină sau alte antibiotice macrolide.

Gemfibrozil și alți fibrați: utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu miopatia. Administrarea concomitentă de fibrați cu statine a fost asociată cu riscuri crescute de miopatie și rabdomioliză. Pitavastatin trebuie administrat cu precauție atunci când este utilizat concomitent cu fibrați (vezi pct. 4.4). În studiile farmacocinetice cu administrare concomitentă de pitavastatin cu gemfibrozil s-a observat o creștere de 1,4 ori a ASC pentru pitavastatin și de 1,2 ori a ASC pentru fenofibrat.

Niacină: nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă pentru pitavastatin și niacină. Utilizarea singură de niacină a fost asociată cu miopatie și rabdomioliză atunci când a fost utilizată ca monoterapie. Astfel, pitavastatin trebuie administrat cu prudență atunci când este utilizat concomitent cu niacină.

Acid fusidic: riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate crește o dată cu administrarea de acid fusidic sub forma cu utilizare sistemică concomitent cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie

farmacocinetică sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cu evoluție letală) la pacienții la care s-a utilizat acest tip de administrare concomitentă.

Dacă tratamentul cu acid fusidic sub forma cu utilizare sistemică este necesar, tratamentul cu pitavastatin trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

Rifampicină: administrarea concomitentă cu pitavastatin a determinat o creștere de 1,3 ori a ASC a pitavastatin, indusă de reducerea absorbției hepatice.

Inhibitori de protează și inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse: administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir sau efavirenz cu pitavastatin în același timp poate avea ca rezultat modificări minore ale ASC a pitavastatin.

Ezetimib și metabolitul său glucuroconjugat inhibă absorbția colesterolului alimentar și biliar. Administrarea concomitentă de pitavastatin nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatice de ezetimib sau ale metabolitului său glucuroconjugat, iar ezetimib nu a avut nici un impact asupra concentrațiilor plasmatice de pitavastatin.

Inhibitori ai CYP3A4: studiile de interacțiune cu itraconazol și suc de grepfruit, inhibitori cunoscuți ai CYP3A4, nu au avut un efect semnificativ clinic asupra concentrațiilor plasmatice de pitavastatin.

Digoxina, un substrat cunoscut de P-gp, nu a interacționat cu pitavastatin. În timpul administrării concomitente nu au existat modificări semnificative ale concentrațiilor de pitavastatin sau digoxină.

Warfarină: la voluntarii sănătoși, farmacocinetica și farmacodinamica warfarinei la starea de echilibru (INR și PT) nu au fost influențate de administrarea concomitentă de pitavastatin 4 mg pe zi. Cu toate acestea, ca și în cazul altor statine, la pacienții cărora li se administrează warfarină trebuie să li se monitorizeze timpul de protrombină sau INR-ul atunci când pitavastatin este adăugat în terapie.

Glecaprevir și pibrentasvir: administrarea concomitentă a inhibitorilor de HMG-CoA-reductază și glecaprevir/pibrentasvir poate crește concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de HMG-CoA reductază. Pitavastatin nu a fost studiat, dar este probabil să apară aceeași interacțiune. Cea mai mică doză de pitavastatin este recomandată la începutul tratamentului cu glecaprevir/pibrentasvir și se recomandă monitorizarea clinică a pacienților cărora li se administrează această combinație.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune medicamentoasă au fost realizate doar la adulți. Nu se cunoaște extinderea interacțiunilor la copii și adolescenți.

Legate de ezetimib

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu induce enzimele citocromului P450, implicate în procesul de metabolizare a medicamentelor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și alte medicamente cunoscute ca fiind metabolizate de izoenzimele citocromului P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau de N-acetiltransferază.

În studiile de interacțiuni clinice, ezetimib nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, atunci când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina administrată concomitent cu ezetimib nu a avut efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Antiacide

Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității acestuia. Această rată scăzută de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină

Administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ezetimib total (ezetimib+ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. În cazul administrării concomitente de Co-Pitipix cu colestiramină, pe baza acestei interacțiuni, efectul de reducere a valorilor lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL- C) poate fi mai scăzut (vezi pct. 4.2).

Fibrați

La pacienții cărora li se administrează fenofibrat concomitent cu Co-Pitipix, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și de afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

Dacă la un pacient căruia i se administrează Co-Pitipix în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8).

Administrarea concomitentă cu fenofibrat sau cu gemfibrozil a dus la o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv de 1,7 ori).

Nu a fost studiată administrarea de Co-Pitipix în asociere cu alți fibrați.

Fibrații pot duce la creșterea excreției de colesterol în bilă, putând duce la apariția colelitiazei. În studiile la animale, ezetimib a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în bila din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică a Co-Pitipix.

Statine

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic atunci când ezetimib a fost administrat în asociere cu atorvastatină, simvastatină, pravastatină, lovastatină, fluvastatină sau rosuvastatină.

Ciclosporină

Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei > 50 ml/minut, tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3 - 7,9 ori) a ASC medii a ezetimib, față de o populație de control care a inclus voluntari sănătoși dintr-un alt studiu (n=17), cărora li s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu diferit de acesta, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, tratat cu ciclosporină și mai multe alte medicamente, a prezentat o expunere la ezetimib total de 12 ori mai mare, în comparație cu grupul de control corespunzător, la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două perioade, la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib pentru o perioadă de 8 zile, concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină, administrată în ziua a 7-a, a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (valori între 10% scădere și 51% creștere), față de administrarea unei doze unice de 100 mg ciclosporină în monoterapie. La pacienții cu transplant renal nu a fost inițiat niciun studiu controlat care să urmărească efectul expunerii la administrarea concomitentă de ezetimib și ciclosporină. Inițierea tratamentului cu Co-Pitipix concomitent cu ciclosporină trebuie făcută cu prudență. La pacienții tratați cu Co-Pitipix concomitent cu ciclosporină trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante

Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină, într-un studiu efectuat la doisprezece bărbați adulți sănătoși. Totuși, în experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă Co-Pitipix este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat adecvat INR-ul (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunile au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Co-Pitipix este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive corespunzătoare în timpul tratamentului cu Co-Pitipix. Deoarece colesterolul și alți produși ai biosintezei colesterolului sunt esențiale

pentru dezvoltarea fătului, riscul potențial de inhibare a HMG-CoA reductazei depășește avantajul tratamentului în timpul sarcinii. Studiile la animale au arătat dovezi de toxicitate asupra funcției de reproducere, dar nu potențial teratogen (vezi pct. 5.3). Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă, tratamentul trebuie întrerupt cu cel puțin o lună înainte de concepție. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timpul utilizării Co-Pitipix, tratamentul trebuie întrerupt imediat.

Alăptarea

Pitavastatin este excretat în laptele de șobolan. Nu se cunoaște dacă este excretat în laptele uman. Studiile la șobolani au arătat că ezetimib este excretat în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ezetimib este excretat în laptele matern la om.

Fertilitatea

Nu există date actuale despre pitavastatin și fertilitate la om. Pitavastatin nu a avut niciun efect asupra fertilității sau performanței reproductive în studiile preclinice. Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există un profil de evenimente adverse care să sugereze că pacienții care utilizează pitavastatin vor prezenta vreo afectare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje periculoase, dar trebuie luat în considerare faptul că au fost raportate cazuri de amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu pitavastatin și ezetimib, precum și somnolență în timpul tratamentului cu pitavastatin administrat singur.

4.8 Reacții adverse

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice controlate, la dozele recomandate, mai puțin de 4% dintre pacienții tratați cu pitavastatin au fost retrași din cauza evenimentelor adverse. Cea mai frecvent raportată reacție adversă legată de pitavastatin în studiile clinice controlate a fost mialgia.

În studii clinice cu durată de până la 112 săptămâni, ezetimib 10 mg a fost administrat zilnic în monoterapie la 2 396 pacienți, în asociere cu o statină la 11 308 pacienți sau în asociere cu fenofibrat la 185 pacienți. Reacțiile adverse au fost, în general, ușoare și trecătoare. Incidența globală a reacțiilor adverse a fost similară între ezetimib și placebo. În mod similar, rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost comparabilă între ezetimib și placebo.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Pitavastatin	Ezetimib
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Anemie	Mai puțin frecvente	-
	Trombocitopenie	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Reacții de hipersensibilitate, anafilaxie	-	Cu frecvență necunoscută

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Anorexie	Mai puțin frecvente	-
	Reducere a apetitului alimentar	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee	Frecvente	Frecvente
	Parestezii	-	Mai puțin frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Disgeuzie, somnolență, hipoestezie	Mai puțin frecvente	-
	Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări oculare</i>	Scădere a acuității vizuale	Rare	-
	Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Tinitus	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Bufeuri, hipertensiune arterială	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse	-	Mai puțin frecvente
	Dispnee	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree	Frecvente	Frecvente
	Flatulență	-	Frecvente
	Durere abdominală	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispepsie, greață	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Boală de reflux gastro-esofagian, gastrită	-	Mai puțin frecvente
	Constipație	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	-
	Glosodinie, disconfort abdominal	Rare	-
	Pancreatită	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Creștere a valorilor serice ale transaminazelor (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza)	Mai puțin frecvente	-
	Icter colestatic, funcție hepatică anormală, tulburări hepatice	Rare	-
	Hepatită; colelitiază; colecistită	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Afecțiuni cutanate și</i>	Prurit, erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

<i>ale țesutului subcutanat</i>		frecvente	frecvente
	Urticarie	Rare	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	-	Cu frecvență necunoscută
	Eritem	Rare	-
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Angioedem	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută
	Mialgie	Frecvente	Frecvente
	Artralgie	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Durere la nivelul gâtului, durere de spate, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	-	Mai puțin frecvente
	Miopatie/rabdomioliză (vezi pct.4.4.)	Rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Miopatie necrotică mediată imun (vezi pct.4.4), sindrom de tip lupus	Cu frecvență necunoscută	-
	Polakiurie	Mai puțin frecvente	-
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Ginecomastie	Rare	-
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie, edem periferic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente	-
	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Durere toracică, durere	-	Mai puțin frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creștere a concentrațiilor serice ale ALT și/sau AST	-	Frecvente
	Creștere a concentrațiilor serice ale CPK; creștere a concentrațiilor serice ale gamma-glutamyltransferazei; valori anormale ale testelor funcției hepatice	-	Mai puțin frecvente

Valori de laborator

Creșterea creatininkinazei serice de > 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) a apărut la 49 din 2 800 (1,8%) pacienți cărora li s-a administrat pitavastatin în studiile clinice controlate. Nivelurile de ≥ 10 ori LSVN cu simptome musculare concomitente au fost rare și au fost observate doar la un singur pacient din 2 406 tratați cu 4 mg pitavastatin (0,04%) în cadrul programului de studii clinice.

În studii clinice controlate, cu monoterapie, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT și/sau AST $\geq 3 \times$ LSVN, determinări consecutive) a fost similară între ezetimib (0,5%) și placebo (0,3%). În studii cu administrare asociată, incidența a fost de 1,3% la pacienții tratați cu ezetimib administrat în asocieră cu o statină și de 0,4% la pacienții tratați doar cu o statină. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază și au revenit la valorile inițiale după întreruperea tratamentului sau chiar în condițiile continuării tratamentului (vezi pct. 4.4).

În studii clinice, CPK > 10 x LSVN a fost raportată la 4 din 1 674 (0,2%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, comparativ cu 1 din 786 (0,1%) pacienți la care s-a administrat placebo și cu 1 din 917 (0,1%) pacienți la care s-a administrat ezetimib în asociere cu o statină, comparativ cu 4 din 929 (0,4%) pacienți la care s-a administrat statină în monoterapie. Nu s-au înregistrat mai frecvent cazuri de miopatie sau rabdomioliză asociate cu administrarea de ezetimib, comparativ cu brațul de control corespunzător (placebo sau statină în monoterapie) (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Baza de date privind siguranța clinică include date de siguranță pentru 142 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat pitavastatin, dintre care 87 de pacienți au avut vârste cuprinse între 6 și 11 ani și 55 de pacienți au avut vârste cuprinse între 12 și 17 ani. În total, la 91 pacienți s-a administrat pitavastatin timp de 1 an, iar la 12 pacienți s-a administrat pitavastatin timp de 2,5 ani și la 2 pacienți timp de 3 ani. Mai puțin de 3% dintre pacienții tratați cu pitavastatin au fost retrași din cauza evenimentelor adverse. Cele mai frecvent raportate reacții adverse legate de pitavastatin în cadrul programului clinic au fost cefaleea (4,9%), mialgia (2,1%) și durerea abdominală (4,9%). Pe baza datelor disponibile, se așteaptă ca frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse să fie similare la copii și adolescenți cu cele de la adulți.

Într-un studiu care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârste de 6 până la 10 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau non-familială (n = 138), creșteri ale valorilor serice ale ALT și/sau AST ($\geq 3 \times$ LSVN, determinări consecutive) au fost observate la 1,1% (1 pacient) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib, comparativ cu 0% în grupul placebo. Nu au existat creșteri ale valorilor CPK ($\geq 10 \times$ LSVN). Nu au fost raportate cazuri de miopatie. Într-un studiu separat, care a inclus pacienți copii și adolescenți (cu vârste de 10 până la 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (n = 248), creșteri ale valorilor serice ale ALT și/sau AST ($\geq 3 \times$ LSVN, determinări consecutive) au fost observate la 3% (4 pacienți) dintre pacienții cărora li s-a administrat ezetimib/simvastatină, comparativ cu 2% (2 pacienți) în grupul la care s-a administrat simvastatină în monoterapie; aceste cifre au fost de 2% (2 pacienți) și, respectiv 0% pentru creșteri ale valorilor CPK ($\geq 10 \times 10$ LSVN)). Nu au fost raportate cazuri de miopatie. Aceste studii nu au fost potrivite pentru compararea reacțiilor adverse rare legate de medicament.

Experiența după punerea pe piață

Un studiu prospectiv de supraveghere după punerea pe piață cu durata de doi ani a fost efectuat la aproximativ 20 000 pacienți din Japonia. Majoritatea covârșitoare a celor 20 000 pacienți din studiu a fost tratată cu dozele de pitavastatin de 1 mg sau 2 mg, și nu cu doza de 4 mg. 10,4% dintre pacienți au raportat evenimente adverse pentru care nu a putut fi exclusă o relație cauzală cu pitavastatin și 7,4% dintre pacienți s-au retras din tratament din cauza evenimentelor adverse. Rata mialgiei a fost de 1,08%. Majoritatea evenimentelor adverse au fost ușoare. Ratele evenimentelor adverse au fost mai mari pe parcursul celor 2 ani la pacienții cu antecedente de alergii la medicamente (20,4%) sau cu afecțiuni hepatice sau renale (13,5%). În studiul de supraveghere după punerea pe piață au existat două raportări de rabdomioliză care au necesitat spitalizare (0,01% dintre pacienți). În plus, există raportări nesolicitate după punerea pe piață privind efectele asupra mușchilor scheletici, inclusiv mialgie și miopatie la pacienții tratați cu pitavastatin, la toate dozele recomandate. De asemenea, au fost raportate cazuri de rabdomioliză, cu sau fără insuficiență renală acută, inclusiv rabdomioliză letală.

Reacțiile adverse ulterioare punerii pe piață au fost obținute din raportările referitoare fie la ezetimib administrat în monoterapie, fie în asociere cu o statină. Reacțiile adverse incluse în tabelul de mai sus au fost observate la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib (n=2 396) și la o incidență mai mare, comparativ cu placebo (n=1 159) sau la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu o statină (n=1 308) și la o incidență mai mare, comparativ cu statina administrată în monoterapie (n=9 361).

Efectele clasei de statine

Următoarele reacții adverse au fost raportate în asociere cu unele statine:

- Tulburări de somn, inclusiv coșmaruri
- Pierderi de memorie
- Disfuncție sexuală
- Depresie

- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.4)
- Diabet zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceridemie crescută, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

Legate de pitavastatin

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu pitavastatin. Pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile plasmatiche ale CK. Este puțin probabil ca hemodializa să fie benefică.

Legate de ezetimib

În studii clinice, administrarea de ezetimib, 50 mg/zi, la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau de 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară, timp de până la 56 zile a fost, în general, bine tolerată. La animale, nu a fost observată toxicitate după doze unice administrate oral de 5 000 mg/kg ezetimib la șobolani și șoareci și de 3 000 mg/kg la câini.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib. Majoritatea nu au fost, însă, asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe. În caz de supradozaj trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică profilul lipidic, combinații de diferite medicamente care modifică profilul lipidic, codul ATC: C10BA13.

Mecanism de acțiune

Pitavastatin inhibă competitiv HMG-CoA reductaza, enzimă care controlează viteza de biosinteză a colesterolului și inhibă sinteza colesterolului în ficat. Prin urmare, exprimarea receptorilor LDL la nivel hepatic este crescută, favorizând captarea lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) circulante din sânge, scăzând concentrațiile de colesterol total (CT) și LDL-colesterol (LDL-C) din sânge. Inhibarea susținută a sintezei hepatice a colesterolului reduce secreția de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în sânge, reducând nivelul trigliceridelor (TG) plasmatiche.

Ezetimib face parte dintr-o clasă nouă de substanțe hipolipemiante care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor înrudiți de origine vegetală. Ezetimib este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe care reduc colesterolul (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimib este transportorul sterol Niemann-Pick C1-Like (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol de la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Efecte farmacodinamice

Pitavastatin reduce nivelul LDL-C, colesterolului total și trigliceridelor și crește nivelul HDL-colesterolului (HDL-C). Reduce Apo-B și produce creșteri variabile ale Apo-A1 (vezi Tabelul 1). De asemenea, reduce non-HDL-C și crește raportul TC/HDL-C, precum și raportul Apo-B/Apo-A1.

Tabelul 1. Răspunsul în funcție de doză administrată la pacienții cu hipercolesterolemie primară (Modificare medie procentuală ajustată față de valoarea inițială pe parcursul a 12 săptămâni)

Doză	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

*neajustat

O serie de studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimib pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția de colesterol marcat cu ¹⁴C, fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, a acizilor grași, a acizilor biliari, a progesteronului, a etinilestradiolului sau a vitaminelor liposolubile A și D.

Studii epidemiologice au stabilit că morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară variază direct proporțional cu concentrația plasmatică a colesterolului total și a LDL-colesterolului și invers proporțional cu concentrația plasmatică a HDL-colesterolului.

Administrarea de ezetimib în asociere cu o statină este eficace în reducerea riscului de evenimente cardiovasculare la pacienții cu boală coronariană și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA).

Eficacitate și siguranță clinică

Legate de pitavastatin/ezetimib

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb a evaluat eficacitatea și siguranța unei combinații de pitavastatin și ezetimib, comparativ cu pitavastatin administrat în monoterapie, la pacienții cu hipercolesterolemie. Un total de 293 pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a li se administra fie pitavastatin 2 mg, pitavastatin 4 mg, pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg, fie pitavastatin 4 mg/ezetimib 10 mg, timp de 12 săptămâni. Terapia combinată a dus la reduceri semnificativ mai mari ale colesterolului LDL-C, colesterolului total și colesterolului non-HDL, comparativ cu pitavastatin în monoterapie, cu reduceri ale LDL-C de 51,4% pentru pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg și 57,8% pentru pitavastatin 4 mg/ezetimib 10 mg, comparativ cu 39,5% pentru pitavastatin 2 mg, respectiv 45,2% pentru pitavastatin 4 mg. Incidența evenimentelor adverse a fost similară între grupuri, iar markerii de laborator asociați funcției hepatice și miopatiei au rămas în limite normale.

Un studiu randomizat, dublu-orb, a evaluat eficacitatea și siguranța asocierii de pitavastatin (2 mg sau 4 mg) cu ezetimib (10 mg), comparativ cu pitavastatin în monoterapie (2 mg sau 4 mg), la 283 pacienți cu hipercolesterolemie primară. Perioada de screening a constat într-o perioadă de eliminare de 4 săptămâni și o perioadă de administrare de placebo (4-8 săptămâni), după care pacienții eligibili au fost randomizați în grupuri de tratament. După 8 săptămâni de tratament în regim dublu-orb, valorile LDL-C au scăzut cu 52,8% în grupul tratat cu combinația, comparativ cu 37,1% în grupul tratat cu monoterapie ($P < 0,001$), 94,2% atingând obiectivul LDL-C, comparativ cu 69,1%. Evenimentele adverse au fost similare între grupuri.

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, a comparat eficacitatea și siguranța unei combinații de pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg cu monoterapia cu pitavastatin 2 mg și monoterapia cu ezetimib 10 mg la pacienții cu hipercolesterolemie sau dislipidemie mixtă. Un total de 388 de pacienți au fost randomizați și tratați zilnic, timp de 12 săptămâni. Grupul tratat cu combinația a prezentat o reducere semnificativ mai mare a nivelurilor de LDL-C (-50,5%), comparativ cu grupurile tratate cu pitavastatin (-36,1%) și ezetimib (-19,9%) ($P < 0,001$). În plus, tratamentul cu combinația pitavastatin 2 mg/ezetimib 10 mg a dus la îmbunătățiri semnificative ale nivelurilor de colesterol total, non-HDL-C și apolipoproteină B. Un procent mai mare de pacienți din grupul tratat cu combinația a atins ținta LDL-C de <100 mg/dl, în comparație cu ambele grupuri tratate cu monoterapie ($P < 0,001$). Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența evenimentelor adverse între grupuri, indicând profiluri de siguranță similare.

Legate de pitavastatin

În studiile clinice controlate care au inclus un total de 1 687 pacienți cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, inclusiv 1 239 pacienți tratați cu doze terapeutice (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,8 mmol/l), pitavastatin a redus în mod constant concentrațiile de LDL-C, TC, non-HDL-C, TG și Apo-B și a crescut concentrațiile de HDL-C și Apo-A1. Raporturile TC/HDL-C și Apo-B/Apo-A1 au fost reduse. LDL-C a fost redus cu 38 până la 39% cu pitavastatin 2 mg și cu 44 până la 45% cu pitavastatin 4 mg. Majoritatea pacienților care au luat 2 mg au atins ținta de tratament a Societății Europene de Ateroscleroză (EAS) pentru LDL-C (<3 mmol/l).

Într-un studiu clinic controlat efectuat la 942 pacienți cu vârsta ≥ 65 ani (434 tratați cu pitavastatin 1 mg, 2 mg sau 4 mg) cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,2 mmol/l), valorile LDL-C au fost reduse cu 31%, 39,0% și, respectiv 44,3%, iar aproximativ 90% dintre pacienți au atins ținta de tratament a EAS. Mai mult de 80% dintre pacienți luau medicație concomitentă, dar incidența evenimentelor adverse a fost similară în toate grupurile de tratament și mai puțin de 5% dintre pacienți s-au retras din studiu din cauza evenimentelor adverse. Constatările privind siguranța și eficacitatea au fost similare la pacienții din diferitele subgrupuri de vârstă (65-69, 70-74 și ≥ 75 ani).

În studiile clinice controlate care au inclus un total de 761 pacienți (507 tratați cu pitavastatin 4 mg) care aveau hipercolesterolemie primară sau dislipidemie mixtă, cu 2 sau mai mulți factori de risc cardiovascular (LDL-C mediu inițial de aproximativ 4,1 mmol/l) sau dislipidemie mixtă cu diabet zaharat de tip 2 (LDL-C mediu inițial de aproximativ 3,6 mmol/l), aproximativ 80% au atins ținta EAS relevantă (fie 3, fie 2,5 mmol/l, în funcție de risc). LDL-C a fost redus cu 44%, respectiv 41%, în grupurile de pacienți.

În studiile pe termen lung cu o durată de până la 60 săptămâni, pentru indicațiile de hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă, atingerea țintei EAS a fost menținută prin reduceri persistente și stabile ale LDL-C, iar concentrațiile HDL-C au continuat să crească. Într-un studiu efectuat la 1 346 de pacienți care au finalizat 12 săptămâni de tratament cu statine (reducere LDL-C 42,3%, atingerea țintei EAS 69%, creșterea HDL-C 5,6%), valorile după încă 52 săptămâni de tratament cu pitavastatin 4 mg au fost reducerea LDL-C 42,9%, atingerea țintei EAS 74%, creșterea HDL-C 14,3%.

Într-o extensie a studiului de supraveghere de doi ani, efectuat în Japonia (LIVES-01, vezi pct. 4.8), 6 582 de pacienți cu hipercolesterolemie tratați cu pitavastatin 1, 2 sau 4 mg timp de 2 ani, au continuat tratamentul timp de încă 3 ani (în total, 5 ani de tratament). Pe parcursul acestui studiu de 5 ani, reducerea LDL-C (-30,5%) a fost menținută după 3 luni pe toată durata studiului, valorile HDL-C au crescut cu 1,7% la 3 luni până la 5,7% la 5 ani, fiind observate creșteri mai mari ale HDL-C la pacienții cu valori inițiale mai mici ale HDL-C

(<40 mg/dl), de exemplu, au fost observate niveluri serice crescute cu 11,9% la 3 luni, până la 28,9%, după 5 ani.

Ateroscleroză

Studiul JAPAN-ACS a comparat efectele unui tratament de 8 până la 12 luni cu pitavastatin 4 mg sau atorvastatină 20 mg asupra volumului plăcii coronariene la 251 pacienți supuși unei intervenții coronariene percutanate pentru sindromul coronarian acut, ghidată prin ecografie intravasculară. Acest studiu a demonstrat o reducere de aproximativ 17% a volumului plăcii pentru ambele tratamente ($-16,9 \pm 13,9\%$ cu pitavastatin și $-18,1 \pm 14,2\%$ cu atorvastatină). A fost dovedită non-inferioritatea între pitavastatin și atorvastatină și viceversa. În ambele cazuri, regresia plăcii a fost asociată cu remodelarea negativă a vaselor (de la 113,0 la 105,4 mm³). Nu a existat o corelație semnificativă între reducerea LDL-C și regresia plăcii în acest studiu, spre deosebire de constatările din studiile controlate cu placebo.

Efectele benefice asupra mortalității și morbidității nu au fost încă evaluate.

Diabet zaharat

Într-un studiu prospectiv, deschis, controlat, efectuat la 1 269 de pacienți japonezi cu toleranță deficitară la glucoză, randomizați la modificarea stilului de viață cu sau fără pitavastatin 1 mg sau 2 mg pe zi, 45,7% dintre pacienții din grupul de control au dezvoltat diabet, în comparație cu 39,9% dintre pacienții din grupul cu pitavastatin, pe o perioadă de 2,8 ani, raportul de risc 0,82 [II 95% 0,68-0,99].

O meta-analiză efectuată asupra a 4 815 pacienți non-diabetici incluși în studii controlate, randomizate, dublu-orb, cu o durată de cel puțin 12 săptămâni (urmărire medie ponderată 17,3 săptămâni [SD 17,7 săptămâni]) a demonstrat un efect neutru al pitavastatin asupra riscului de diabet cu debut nou (0,98% dintre pacienții de control și 0,50% dintre pacienții cu pitavastatin au dezvoltat diabet, risc relativ 0,70 [II 95% 0,30-1,61]), în timp ce 6,5% (103/1 579) dintre pacienții din grupul de control au fost tratați cu placebo; restul au fost tratați cu statine, inclusiv atorvastatină, pravastatin și simvastatină.

Pacienți cu HIV

Eficacitatea pitavastatin și a altor statine asupra LDL-C este redusă la pacienții cu hipercolesterolemie asociată cu infecția HIV sau tratamentul acesteia, comparativ cu pacienții cu hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă fără HIV.

În studiul INTREPID, un total de 252 pacienți infectați cu HIV cu dislipidemie (n=126 per braț) au intrat într-o perioadă de 4 săptămâni de eliminare/introducere a unui regim alimentar, iar ulterior au fost randomizați la o doză zilnică de pitavastatin 4 mg sau pravastatin 40 mg, timp de 52 săptămâni. Obiectivul principal de eficacitate a fost evaluat în Săptămâna 12.

LDL-C seric în condiții de repaus alimentar a scăzut cu 31% și 30% în grupul de tratament cu pitavastatin și cu 21% și 20% în grupul de tratament cu pravastatin în 12 și, respectiv 52 săptămâni (diferența medie de tratament - 9,8%, P < 0,0001 în Săptămâna 12 și -8,4%, P = 0,0007, în Săptămâna 52. A existat o diferență de tratament semnificativă statistic în modificarea procentuală medie de la momentul inițial la Săptămânile 12 și 52 pentru obiectivele secundare de eficacitate ale TC, non-HDL-C și Apo B, cu o scădere mai mare în grupul de tratament cu pitavastatin decât în grupul de tratament cu pravastatin, pentru fiecare parametru. Nu au fost observate noi semnale de siguranță sau reacții adverse asociate cu pitavastatin 4 mg. În Săptămâna 52, eșecul virusologic (definit ca o valoare a încărcăturii virale ARN HIV-1 > 200 copii/ml și o creștere > 0,3-log față de valoarea inițială) a fost raportat pentru 4 subiecți (3,2%) din grupul cu pitavastatin și 6 subiecți (4,8%) în grupul cu pravastatin, fără diferențe semnificative statistic între tratamente.

Legate de ezetimib

În studii clinice controlate, ezetimib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu o statină, a redus semnificativ colesterolul total (C-total), lipoproteinele cu densitate mică - colesterol (LDL-C), apolipoproteina B (Apo B) și trigliceridele (TG) și a dus la creșterea lipoproteinelor cu densitate crescută - colesterol (HDL-C) la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu dublu-orb, placebo- controlat, cu durata de 8 săptămâni, 769 pacienți cu hipercolesterolemie care utilizau deja statină în monoterapie și care nu atinseseră valoarea țintă a Programului Național Educațional pentru Colesterol (NCEP) în ceea ce privește LDL-colesterolul (2,6 la 4,1 mmol/l [100 la 160 mg/dl], în funcție de caracteristicile inițiale), au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo, adăugate la tratamentul cu statină în desfășurare.

Printre pacienții tratați cu statină care nu atinseseră valoarea țintă a LDL-colesterolului la începutul studiului (~82%), un număr semnificativ mai mare de pacienți randomizați pentru a li se administra ezetimib au atins valoarea lor țintă a LDL-colesterolului la finalul studiului, comparativ cu pacienții randomizați pentru a li se administra placebo, 72% și, respectiv 19%. Reducerile corespunzătoare ale LDL-colesterolului au prezentat diferențe semnificative (25% și, respectiv 4% pentru ezetimib, față de placebo). În plus, ezetimib adăugat tratamentului cu statină în desfășurare a dus la scăderea semnificativă a colesterolului total, a Apo B, a TG și la creșterea HDL-colesterolului, comparativ cu placebo. Administrarea adăugată de ezetimib la un tratament cu statină a dus la reducerea medie a proteinei C-reactive cu 10%, comparativ cu valoarea inițială, față de placebo -0% față de valoarea inițială.

În două studii cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, randomizate, placebo- controlate, care au inclus 1 719 pacienți cu hipercolesterolemie primară, administrarea dozei de ezetimib 10 mg a dus la scăderea semnificativă a colesterolului total (13%), LDL-colesterolului (19%), Apo B (14%) și TG (8%) și la creșterea HDL-colesterolului (3%), comparativ cu placebo. În plus, ezetimib nu a avut niciun efect asupra concentrațiilor plasmatiche ale vitaminelor liposolubile A, D și E, niciun efect asupra timpului de protrombină și, similar altor substanțe hipolipemiente, nu a influențat producerea de hormon steroidian adrenocortical.

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat (ENHANCE), 720 pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost randomizați să li se administreze ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg (n = 357) sau simvastatină 80 mg (n = 363), timp de 2 ani. Criteriul principal al studiului a fost să investigheze efectul tratamentului combinat cu ezetimib/simvastatină asupra grosimii intima-media la nivelul arterei carotide (GIM), comparativ cu monoterapia cu simvastatină. Impactul acestui marker surogat asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu este încă demonstrat.

Criteriul principal final de evaluare, modificarea mediei GIM la nivelul tuturor celor 6 segmente carotidiene, măsurat cu ultrasunete în modul-B, nu a fost semnificativ diferit ($p = 0,29$) între cele două grupuri de tratament. În cazul tratamentului cu ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg sau simvastatină 80 mg în monoterapie, grosimea intima-media a crescut cu 0,0111 mm și, respectiv 0,0058 mm, pe durata studiului de 2 ani (valoarea medie inițială a GMI carotidiene 0,68 mm și, respectiv 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg administrat în combinație cu simvastatină 80 mg a scăzut LDL-colesterolul, colesterolul total, Apo B și TG, semnificativ mai mult decât monoterapia cu simvastatină 80 mg. Creșterea procentuală a HDL-colesterolului a fost asemănătoare pentru cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse raportate pentru ezetimib 10 mg în combinație cu simvastatină 80 mg au fost în concordanță cu profilul său de siguranță cunoscut.

Copii și adolescenți

Legate de pitavastatin

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, multicentric, controlat cu placebo NK-104-4.01EU (n=106; 48 de sex masculin și 58 de sex feminin) efectuat la pacienți copii și adolescenți (≥ 6 ani și < 17 ani) cu hiperlipidemie cu risc crescut (niveluri plasmatiche de LDL-C în condiții de repaus alimentar ≥ 160 mg/dl (4,1 mmol/l) sau LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4 mmol/l) cu factori de risc suplimentari) s-au administrat zilnic pitavastatin în doze de 1 mg, 2 mg, 4 mg sau placebo, timp de 12 săptămâni. La intrarea în studiu, majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, aproximativ 41% dintre pacienți aveau vârste cuprinse între 6 și 10 ani, și aproximativ 20%, 9%, 12% și 9% erau în stadiile Tanner II, III, IV, respectiv, Tanner V. LDL-C mediu a fost redus cu 23,5%, 30,1% și 39,3% cu pitavastatin 1, 2 și, respectiv, 4 mg, comparativ cu 1,0% pentru placebo.

Într-un studiu de extensie și siguranță în regim deschis, cu durată de 52 săptămâni NK-104-4.02EU (n=113, incluzând 87 pacienți din studiul controlat cu placebo de 12 săptămâni; 55 de sex masculin și 58 de sex feminin), pacienții copii și adolescenți (interval de vârstă ≥ 6 ani și < 17 ani) cu hiperlipidemie cu risc crescut, au fost tratați cu pitavastatin timp de 52 săptămâni. Toți pacienții au început tratamentul cu pitavastatin 1 mg pe zi, iar doza de pitavastatin a putut fi crescută la 2 mg și 4 mg pentru a atinge o țintă optimă de tratament cu LDL-C de < 110 mg/dl (2,8 mmol/l) pe baza valorilor LDL-C la Săptămâna 4 și Săptămâna 8. La intrarea în studiu, aproximativ 37% dintre pacienți aveau vârsta de 6 până la < 10 ani și aproximativ 22%, 11%, 12% și 13% erau în stadiul II, III, IV Tanner, respectiv, stadiul V. Majoritatea pacienților (n=103) au fost trecuți la 4 mg pitavastatin pe zi. LDL-C mediu a fost redus cu 37,8% la obiectivul final din Săptămâna 52. În total, 47 pacienți (42,0%) au atins ținta de LDL-C minim conform AHA de < 130 mg/dl și 23 pacienți (20,5%) au atins ținta ideală a AHA de LDL-C de < 110 mg/dl în Săptămâna 52. Reducerea LDL-C mediu la obiectivul final din Săptămâna 52 a fost de 40,2% pentru pacienții cu vârsta ≥ 6 până la < 10 ani (n=42), 36,7% pentru pacienții cu vârsta ≥ 10 până la < 16 ani (n=61) și 34,5% pentru pacienții cu vârsta ≥ 16 până la < 17 ani (n=9). Sexul pacientului pare să nu aibă niciun efect asupra răspunsului. În plus, TC medie a fost scăzută cu 29,5% și TG medie a scăzut cu 7,6% la obiectivul final din săptămâna 52.

Legate de ezetimib

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat, 138 pacienți (59 băieți și 79 fete), cu vârste de 6 până la 10 ani (vârsta medie 8,3 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă sau non-familială (HHeF), cu valori inițiale ale LDL-colesterolului între 3,74 și 9,92 mmol/l, au fost randomizați fie în grupul de tratament cu ezetimib 10 mg, fie în grupul cu administrare placebo, timp de 12 săptămâni.

În săptămâna a 12-a, ezetimib a redus semnificativ colesterolul total (-21% față de 0%), LDL-colesterolul (-28% față de -1%), Apo-B (-22% față de -1%) și non-HDL-colesterolul (-26% față de 0%), comparativ cu placebo. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și HDL-colesterol (-6% față de +8% și, respectiv +2%, față de +1%).

Într-un studiu clinic multicentric, dublu-orb, controlat, 142 băieți (stadiul II și peste pe scala Tanner) și 106 fete după menarhă, cu vârste de 10 până la 17 ani (vârsta medie 14,2 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HHeF), cu valori inițiale ale LDL-colesterolului între 4,1 și 10,4 mmol/l, au fost randomizați fie în grupul de tratament cu ezetimib 10 mg administrat în asociere cu simvastatină (10, 20 sau 40 mg), fie în grupul de tratament cu simvastatină (10, 20 sau 40 mg) în monoterapie, timp de 6 săptămâni, ulterior fiind repartizați în grupul de tratament cu ezetimib administrat în asociere cu simvastatină 40 mg sau în grupul cu simvastatină 40 mg în monoterapie pentru următoarele 27 săptămâni, urmând apoi o perioadă de tratament în regim deschis cu ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (10 mg, 20 mg sau 40 mg), de 20 săptămâni.

În săptămâna a 6-a, ezetimib administrat în asociere cu simvastatină (toate dozele) a redus semnificativ colesterolul total (38% față de 26%), LDL-colesterolul (49% față de 34%), Apo B (39% față de 27%) și non-HDL-colesterolul (47% față de 33%), comparativ cu simvastatina (toate dozele) în monoterapie. Rezultatele pentru cele două grupuri de tratament au fost similare pentru TG și HDL-colesterol (-17% față de -12% și, respectiv +7% față de +6%). La săptămâna 33, rezultatele au fost concordante cu cele obținute la săptămâna 6 și, semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ezetimib în asociere cu simvastatină 40 mg (62%) au atins valoarea țintă ideală a NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) în ceea ce privește LDL-colesterolul, comparativ cu cei cărora li s-a administrat în monoterapie simvastatină 40 mg (25%). La săptămâna 53, finalul extensiei deschise, efectele asupra parametrilor lipidici au fost menținute.

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu doze de simvastatină de peste 40 mg zilnic nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârste de 10 până la 17 ani. Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat în asociere cu simvastatină nu au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta < 10 ani.

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu ezetimib la pacienți cu vârsta sub 17 ani pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea la vârsta adultă, nu a fost studiată.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pitavastatin este absorbit rapid din tractul gastrointestinal superior și concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de o oră după administrarea orală. Absorbția nu este afectată de alimente. Medicamentul nemodificat este supus circulației enterohepatice și este bine absorbit din jejun și ileon. Biodisponibilitatea absolută a pitavastatinei este de 51%.

După administrare orală, ezetimib este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic farmacologic activ (ezetimib-glucuronoconjugat). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronoconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimib nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei injectabile.

Distribuție

Pitavastatin este legat în proporție de peste 99% de proteinele plasmatice umane, în principal de albumină și de alfa 1-acid glicoproteină, iar volumul mediu de distribuție este de aproximativ 133 l. Pitavastatin este transportat activ în hepatocite, locul de acțiune și metabolizare, prin mai mulți transportatori hepatici, inclusiv OATP1B1 și OATP1B3. ASC plasmatică este variabilă, cu un interval de aproximativ 4 ori între cele mai mari și cele mai scăzute valori. Studiile cu SLCO1B1 (gena care codifică OATP1B1) sugerează că polimorfismul acestei gene ar putea explica o mare parte din variabilitatea ASC. Pitavastatin nu este un substrat pentru glicoproteina P.

La om, ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat sunt legate de proteinele plasmatice în proporție de 99,7% și, respectiv între 88-92%.

Metabolizare

Pitavastatin nemodificat este fragmentul de medicament predominant în plasmă. Principalul metabolit este lactona inactivă care se formează printr-un conjugat glucuronid de pitavastatin de tip ester de către UDP glucuronil-transferaza (UGT1A3 și 2B7). Studiile *in vitro*, folosind 13 izoforme ale citocromului P450 uman (CYP), indică faptul că metabolizarea pitavastatinei de către CYP este minimă; CYP2C9 (și, într-o măsură mai mică, CYP2C8) este responsabil pentru metabolizarea pitavastatin la metaboliți minori.

Ezetimib este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuronoconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat, constituind aproximativ 10-20% și, respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimib, cât și ezetimib-glucuronoconjugat sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat este de aproximativ 22 ore.

Eliminarea

Pitavastatin nemodificat este eliminat rapid din ficat în bilă, dar suferă o recirculare enterohepatică, ceea ce contribuie la durata sa de acțiune. Mai puțin de 5% din pitavastatin este excretat prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la 5,7 ore (doză unică) la 8,9 ore (stare de echilibru), iar media geometrică aparentă a clearance-ului oral este de 43,4 l/oră după administrarea unei doze unice.

După administrarea orală de ezetimib-¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din substanța marcată radioactiv administrată s-au regăsit în materiile fecale și, respectiv în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 ore, nu au mai fost valori detectabile de radioactivitate în plasmă.

Efectul alimentelor

Concentrația plasmatică maximă de pitavastatin a fost redusă cu 43% atunci când a fost administrat în timpul unei mese cu conținut ridicat de grăsimi, dar ASC a rămas nemodificat.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimib, atunci când a fost administrat sub formă de comprimate 10 mg.

Co-Pitipix poate fi administrat cu sau fără alimente.

Liniaritate/non-liniaritate

C_{max} și ASC a pitavastatin au crescut liniar o dată cu doza, iar relația liniară a fost confirmată. Pitavastatin are un interval terapeutic de doze cuprinse între 1 și 4 mg, în timp ce ezetimib este administrat clinic la o doză fixă de 10 mg.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Într-un studiu de farmacocinetică care a comparat voluntari sănătoși tineri și vârstnici (≥ 65 ani), ASC a pitavastatin a fost de 1,3 ori mai mare la subiecții vârstnici. Acest lucru nu are niciun efect asupra siguranței sau eficacității pitavastatin la pacienții vârstnici din studiile clinice.

La vârstnici (≥ 65 ani) concentrațiile plasmatiche de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere al LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Sex

Într-un studiu farmacocinetic care a comparat voluntari sănătoși de sex masculin și feminin, ASC a pitavastatin a crescut de 1,6 ori la femei. Acest lucru nu are niciun efect asupra siguranței sau eficacității pitavastatin la femeile din studiile clinice.

Concentrațiile plasmatiche pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratați cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Rasă

Nu a existat nicio diferență în profilul farmacocinetic al pitavastatin între voluntarii sănătoși japonezi și caucazieni atunci când au fost luate în considerare vârsta și greutatea corporală.

Copii și adolescenți

Există date farmacocinetice limitate la copii și adolescenți. În studiul NK-104-4.01EU (vezi pct 5.1) eșantionarea redusă a evidențiat un efect dependent de doză asupra concentrațiilor plasmatiche de pitavastatin la 1 oră după administrarea dozei. A existat, de asemenea, un indiciu că valoarea concentrației plasmatiche la 1 oră după administrarea dozei a fost invers proporțională cu greutatea corporală și poate fi mai mare la copii decât la adulți.

Proprietățile farmacocinetice ale ezetimib sunt similare la copii cu vârsta ≥ 6 ani, adolescenți și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind copiii cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică în ceea ce privește pacienții copii și adolescenți include pacienți cu HHoF, HHeF sau sitosterolemie.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată și la cei care efectuează ședințe de hemodializă, creșterile valorilor ASC au fost de 1,8 ori, respectiv de 1,7 ori (vezi pct. 4.2).

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib la pacienți cu boală renală severă ($n=8$; clearance mediu al creatininei $\leq 0,5$ ml/s/1,73 m² (≤ 30 ml/minut/1,73 m²)), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși ($n=9$). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal care a utilizat

mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea totală de ezetimib.

Insuficiență hepatică

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), ASC a fost de 1,6 ori mai mare decât la subiecții sănătoși, în timp ce pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), ASC a fost de 3,9 ori mai mare. Restricțiile de doză sunt recomandate la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (vezi pct.4.2). Co-Pitipix este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile cu administrarea de doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Legate de pitavastatin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza rezultatelor studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. La maimuțe au fost observate indicații de toxicitate renală la expuneri mai mari decât cele atinse la adulții cărora li s-a administrat doza zilnică maximă de 4 mg, iar excreția urinară joacă un rol mult mai important la maimuță decât la alte specii de animale. Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici indică faptul că un metabolit specific maimuțelor poate fi implicat. Este puțin probabil ca efectele renale observate la maimuțe să aibă relevanță clinică pentru om, însă potențialul de reacții adverse renale nu poate fi complet exclus.

Pitavastatin nu a avut niciun efect asupra fertilității sau a performanței reproductive și nu a existat nicio dovadă de potențial teratogen. Cu toate acestea, toxicitatea maternă a fost observată la doze mari. Un studiu efectuat la șobolan a indicat mortalitatea maternă la termen sau aproape de termen, însoțită de decese fetale și neonatale la doze de 1 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât cea mai mare doză administrată la om pe baza ASC). Nu s-au efectuat studii la animale tinere.

Legate de ezetimib

Studiile de toxicitate cronică a ezetimib efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi), concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Totuși, într-un studiu cu durată de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

În studii de administrare asociată de ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost, mai ales, cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de la 500 la 2 000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimib au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan și nici nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală.

Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1 000 mg/kg/zi. Administrarea asociată de ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femelele gestante de iepure a fost observat un număr redus de malformații scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale). Administrarea asociată de ezetimib cu lovastatină a dus la apariția de efecte embrioretale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Co-Pitipix 2 mg/10 mg și 4 mg/10 mg comprimate

Intrgranular:

Laurilsulfat de sodiu

Povidonă

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Extragranular:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 100 comprimate.

Blister (OPA-Al-PVC/Al) tip calendar: cutie cu 28, 56 și 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16429/2026/01-10

16430/2026/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro/>.