

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg таблетки  
Ко-Питипикс 4 mg/10 mg таблетки

Co-Pitipix 2 mg/10 mg tablets  
Co-Pitipix 4 mg/10 mg tablets

|                                                  |                     |
|--------------------------------------------------|---------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                     |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                     |
| Към Рез. №                                       | 2220342 / 43        |
| Разрешение №                                     | 70616-7, 27-11-2025 |
| BG/MA/MP -                                       | /                   |
| Одобрение №                                      | /                   |

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 2 mg питавастатин (*pitavastatin*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Ко-Питипикс 4 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 4 mg питавастатин (*pitavastatin*) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 153,34 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Ко-Питипикс 4 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 151,35 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg таблетки

Бели или почти бели, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки, с означение B2 от едната страна на таблетката.

Размери на таблетката: приблизително 13 mm × 6 mm.

Ко-Питипикс 4 mg/10 mg таблетки

Бели или почти бели, кръгли, двойноизпъкнали таблетки, с означение B4 от едната страна на таблетката.

Размери на таблетката: приблизителен диаметър 9 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ко-Питипикс е показан като заместителна терапия в допълнение към диета и други нефармакологични лечения при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително хетерозиготна фамилна и не-фамилна хиперхолестеролемия или комбинирана (смесена) дислипидемия, които са адекватно контролирани с питавастатин и езетимиб, прилагани едновременно в същата доза, както в комбинация с фиксирани дози, но като отделни продукти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Преди лечението пациентите трябва да се поставят на диета за понижаване на холестерола. Важно е всички пациенти да продължат да спазват диетата си по време на лечението.





Препоръчителната доза Ко-Питипикс е една таблетка дневно.

Преди преминаване към Ко-Питипикс, пациентите трябва да бъдат контролирани със стабилизирани дози от монокомпонентите, приемани едновременно. Дозата на Ко-Питипикс трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията, към момента на преминаване.

Ко-Питипикс не е подходящ за начална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози е възможно преминаване към комбинацията с фиксирани дози в подходяща концентрация.

#### Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точки 5.1 и 5.2).

#### Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата на питавастатин при лека степен на бъбречно увреждане, но питавастатин трябва да се използва с повишено внимание. Данните за питавастатин в доза от 4 mg са ограничени при всички степени на нарушена бъбречна функция. Следователно, Ко-Питипикс в доза 4 mg/10 mg трябва да се използва САМО под строго наблюдение след постепенно титриране на дозата. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане дозата 4 mg/10 mg не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Не се налага коригиране на дозата на езетимиб при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Чернодробно увреждане

Дозата от 4 mg/10 mg не се препоръчва при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. На тези пациенти може да се прилага максимална дневна доза от 2 mg/10 mg при внимателно наблюдение (вж. точка 4.4 и точка 5.2). Лечението с Ко-Питипикс не се препоръчва при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане. Ко-Питипикс е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ко-Питипикс при деца под 18 години не са установени. Ко-Питипикс не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 18 години. Наличните към момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не могат да се направят препоръки за дозировка.

#### Начин на приложение

Начинът на приложение е перорално приложение. Ко-Питипикс може да се приема по всяко време на деня, със или без храна. Таблетката трябва да се приема с чаша вода по едно и също време всеки ден. Терапията със статини обикновено е по-ефективна вечер поради циркадния ритъм на липидния метаболизъм.

### **4.3 Противопоказания**

Ко-Питипикс е противопоказан:

- при пациенти с установена свръхчувствителност към питавастатин, езетимиб или някое от помощните вещества (изброени в точка 6.1), или към други статини
- при пациенти с тежко чернодробно увреждане, активно чернодробно заболяване или неизяснено продължително покачване на серумните трансаминази (надвишаващи 3 пъти горната граница на нормата [ULN])
- при пациенти с миопатия
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6)
- по време на бременност, кърмене и при жени в детеродна възраст, които не вземат контрацепция





подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6)

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### *Ефекти върху скелетната мускулатура*

Съществува потенциал за развитие на миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици). Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават за всякакви мускулни симптоми. Нивата на креатин киназата (creatine kinase, CK) трябва да се измерват при всеки пациент, който съобщава за мускулна болка, мускулна чувствителност или слабост, особено ако са придружени от неразположение или треска.

В постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Ако се подозира миопатия въз основа на мускулни симптоми или се потвърди чрез ниво на креатин фосфокиназа (creatine phosphokinase, CPK) повече от 10 пъти горната граница на нормата (ГГН), лечението с Ко-Питипикс трябва незабавно да се прекрати. Всички пациенти, започващи терапия с Ко-Питипикс, трябва да бъдат предупреждени за риска от миопатия и да им бъде казано да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

Креатин киназата не трябва да се изследва след интензивно физическо натоварване или при наличие на друга възможна причина за повишаване на СК, тъй като това затруднява тълкуването на стойността. Ако нивата на СК са значително повишени в началото (> 5 пъти ГГН), нивата трябва да бъдат изследвани отново в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение с някои статини. ИМНМ се характеризира клинично с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които персистират въпреки спирането на лечението със статини.

Питавастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои летални случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупрежден да потърси незабавно лекарска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

Терапията със статини може да бъде възобновена седем дни след последната доза на фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Ко-Питипикс и фузидова киселина трябва единствено да се разглежда за всеки случай поотделно и под строго медицинско наблюдение.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приемът на Ко-Питипикс трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщава се за рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

##### Преди лечението

Подобно на други статини, питавастатин трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивото на креатин фосфокиназа (CPK) трябва да се изследва преди започване на лечението в следните ситуации:

- бърбечно увреждане





- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите
- предишна анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат
- предишна анамнеза за чернодробно заболяване и/или консумация на значителни количества алкохол
- при пациенти в старческа възраст (над 70 години) с други предразполагащи фактори за рабдомиолиза

В такива случаи се препоръчва клинично наблюдение и рискът от лечението трябва да се прецени във връзка с възможната полза. Лечението с Ко-Питипикс не трябва да започва, ако стойностите на СК са значително повишени ( $>5$  пъти ГН).

#### По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават незабавно за поява на мускулна болка, слабост или крампи. Нивата на креатин киназата трябва да се измерват и лечението да се спре, ако нивата на СК са повишени ( $>5$  пъти ГН). Трябва да се обмисли спиране на лечението, ако мускулните симптоми са тежки, дори ако нивата на СК са  $\leq 5$  пъти ГН. Ако симптомите отзвучат и нивата на СК се нормализират, може да се обмисли повторно лечение с питавастатин в доза 1 mg и при стриктно проследяване.

#### *Чернодробни ефекти*

Ко-Питипикс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено тежка или тежка чернодробна недостатъчност, Ко-Питипикс не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Подобно на други статини, питавастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или такива, които редовно употребяват голямо количество алкохол. Изследване на чернодробната функция трябва да се извършва преди началото на лечение с питавастатин и след това периодично по време на лечението. Лечението трябва да се прекрати при пациенти, които имат персистиращо повишение на серумните трансаминази (ALT и AST), надвишаващо 3 пъти ГН. При контролирани изпитвания за едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и статин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазите ( $\geq 3$  пъти над горната граница на нормата [ГН]).

#### *Бъбречни ефекти*

Питавастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с умерено тежка или тежка степен на бъбречно увреждане. Повишаване на дозата трябва да се извършва само при стриктно проследяване. При пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане не се препоръчва приложение на Ко-Питипикс в доза от 4 mg/10 mg (вж. точка 4.2).

#### *Захарен диабет*

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти, с висок риск от развитие на диабет в бъдеще, могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които е необходимо специално лечение, предназначено за диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляването на съдовия риск при употреба на статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани както клинично, така и биохимично съгласно националните ръководства. Въпреки това, няма потвърден сигнал за риск от диабет с питавастатин нито от постмаркетингови проучвания за наблюдение на безопасността, нито от проспективни проучвания (вж. точка 5.1).

#### *Интерстициална белодробна болест*

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест след приложение на





някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да се преустанови.

#### *Други ефекти*

Препоръчва се временно спиране на питавастатин по време на лечение с еритромицин, други макролидни антибиотици или фузидова киселина (вж. точка 4.5). Питавастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че причиняват миопатия (например фибрати или ниацин, вж. точка 4.5).

#### *Фибрати*

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган с фибрати, не са установени. Ако се подозира холелитиаза при пациент, който приема Ко-Питипикс и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### *Циклоспорин*

Необходимо е повишено внимание, когато се започва лечение с Ко-Питипикс заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Ко-Питипикс и циклоспорин (вж. точка 4.5).

#### *Антикоагуланти*

Ако Ко-Питипикс се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.5).

#### Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

#### Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### ***Свързани с питавастатин***

Питавастатин се транспортира активно в човешки хепатоцити чрез множество чернодробни транспортери (включително полипептид, транспортиращ органичен анион, OATP), които могат да участват в някои от следните взаимодействия.

**Циклоспорин:** Едновременното приложение на единична доза циклоспорин с питавастатин в равновесно състояние води до 4,6-пъти увеличение на AUC на питавастатин. Ефектът на циклоспорин в стационарно състояние върху равновесното състояние на питавастатин не е известен. Ко-Питипикс е противопоказан при пациенти, лекувани с циклоспорин (вж. точка 4.3).

**Еритромицин:** Едновременното приложение с питавастатин води до 2,8-пъти увеличение на AUC на питавастатин. Препоръчва се временно спиране на Ко-Питипикс по време на лечение с еритромицин или други макролидни антибиотици.

**Гемфиброзил и други фибрати:** Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с миопатия. Едновременното приложение на фибрати със статини се свързва с повишена честота на миопатия и рабдомиолиза. Ко-Питипикс трябва да се прилага с повишено внимание, когато се използва едновременно с фибрати (вж. точка 4.4). Във фармакокинетични проучвания





едновременното приложение на питавастатин с гемфиброзил води до 1,4-пъти увеличение на AUC на питавастатин, с фенофибрат AUC се повишава 1,2 пъти.

**Ниацин:** Не са провеждани проучвания за взаимодействие с питавастатин и ниацин. Употребата на ниацин само по себе си е свързана с миопатия и рабдомиолиза, когато се използва като монотерапия. Поради това Ко-Питипикс трябва да се прилага с повишено внимание, когато се използва едновременно с ниацин.

**Фузидова киселина:** Рискът от появата на миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация. Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с Ко-Питипикс трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина (вж. точка 4.4).

**Рифампицин:** Едновременното приложение с питавастатин води до 1,3-пъти увеличение на AUC на питавастатин поради намалено чернодробно захващане.

**Протеазни инхибитори и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза:** Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, атазанавир или ефавиренц с питавастатин по едно и също време може да доведе до незначителни промени в AUC на питавастатин.

**Езетимиб** и неговият глюкурониден метаболит инхибират абсорбцията на холестерола от храната и жлъчката. Едновременното приложение на питавастатин няма ефект върху плазмените концентрации на езетимиб или върху концентрациите на глюкуронидния метаболит, а езетимиб не оказва влияние върху плазмените концентрации на питавастатин.

**Инхибитори на CYP3A4:** Проучванията за взаимодействия с итраконазол и сок от грейпфрут, известни инхибитори на CYP3A4, нямат клинично значим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин.

**Дигоксин,** установен субстрат на P-gp, не взаимодейства с питавастатин. По време на едновременното им приложение няма значителна промяна в концентрациите на питавастатин или дигоксин.

**Варфарин:** При здрави доброволци фармакокинетиката и фармакодинамиката (INR и PT) на варфарин в равновесно състояние не се повлиява от едновременното приложение на питавастатин 4 mg дневно. Въпреки това, както при другите статини, пациентите, приемащи варфарин, трябва да проследяват протромбиновото си време или INR, когато питавастатин се добави към тяхната терапия.

**Глекапревир и пибрентасвир:** Едновременното приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и глекапревир/пибрентасвир може да повиши плазмените концентрации на HMG-CoA редуктазния инхибитор. Питавастатин не е проучван, но е вероятно да възникне същото взаимодействие. На пациенти, приемащи тази комбинация в началото на лечението с глекапревир/пибрентасвир, се препоръчва прием на най-ниската доза питавастатин и извършване на клинично наблюдение.

#### Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни. Степента на взаимодействия в педиатричната популация не е известна.

#### **Свързани с езетимиб**

В предклинични проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира ензими от групата цитохром





P450, лекарства метаболизиращи ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

В клинични проучвания за взаимодействия, езетимиб не е оказал ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, прилаган едновременно с езетимиб, не е оказал ефект върху бионаличността на езетимиб.

#### *Антиациди*

Съпътстващото приложение на антиацидни средства намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността му. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

#### *Холестирамин*

Съпътстващото приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб-глюкуронид) с приблизително 55%. Инкременталното намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на Ко-Питипикс към холестирамин, може да бъде ограничено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

#### *Фибрати*

При пациенти, получаващи фенофибрат и Ко-Питипикс, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вижте точки 4.4 и 4.8). Ако се подозира холелитиаза при пациент, получаващ Ко-Питипикс и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вижте точка 4.8). Съпътстващото приложение на фенофибрат или гемфиброзил умерено повишава общите концентрации на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Съпътстващото приложение на Ко-Питипикс с други фибрати не е проучвано. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. В проучвания върху животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчката, но не при всички видове (вижте точка 5.3). Литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на Ко-Питипикс, не може да бъде изключен.

#### *Статини*

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.

#### *Циклоспорин*

В проучване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс > 50 ml/min на постоянна доза циклоспорин, единичната доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон 2,3 до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация, получаваща езетимиб самостоятелно, от друго проучване (n = 17). В друго проучване пациент с бъбречна трансплантация с тежка бъбречна недостатъчност, който получава циклоспорин и множество други лекарствени продукти, демонстрира 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб в сравнение с успоредни контроли, получаващи езетимиб самостоятелно. В кръстосано проучване с два периода при дванадесет здрави участници, ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с единична доза от 100 mg циклоспорин, на ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон от 10% намаление до 51 % увеличение) в сравнение с единична доза от 100 mg циклоспорин самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта от едновременното приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация. Необходимо е повишено внимание при започване на прием на Ко-Питипикс заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Ко-Питипикс и циклоспорин (вж. точка 4.4).





### Антикоагуланти

Съпътстващото приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма значим ефект върху бионаличността на варфарин и върху протромбиновото време в проучване на дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, на които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Ко-Питипикс се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Ко-Питипикс е противопоказан по време на бременност и кърмене (вижте точка 4.3).

### Бременност

Жени в детеродна възраст трябва да приемат подходящи предпазни контрацептивни мерки по време на лечението с Ко-Питипикс. Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтезата на холестерола са от съществено значение за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимството на лечението по време на бременност. Проучванията върху животни показват данни за репродуктивна токсичност, но няма тератогенен потенциал (вж. точка 5.3). Ако пациентката планира да забременее, лечението трябва да се прекрати най-малко един месец преди зачеването. Ако пациентка забременее по време на употребата на Ко-Питипикс, лечението трябва да се преустанови незабавно.

### Кърмене

Питавастатин се екскретира в млякото на плъхове. Не е известно дали се екскретира в кърмата при хора. Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се секретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се секретира в кърмата при хора.

### Фертилитет

Няма налични данни за питавастатин и фертилитета при хора. Питавастатин не е показал ефект върху фертилитета или репродуктивните функции в предклинични проучвания. Езетимиб не е показал ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за нежелани реакции, които да показват, че пациентите, приемащи питавастатин, ще имат някакво нарушение на способността за шофиране и работа с опасни машини, но трябва да се има предвид, че има съобщения за замаяност и сънливост по време на лечение с питавастатин и езетимиб, както и за сънливост по време на лечение само с питавастатин.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

- Много чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )
- Нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ )
- Редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ )
- Много редки ( $< 1/10\,000$ )
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

### Обобщение на профила на безопасност

В контролирани клинични проучвания, в препоръчителните дози, по-малко от 4% от пациентите, лекувани с питавастатин, са били оттеглени от проучванията поради нежелани реакции. Най-често съобщаваната нежелана реакция, свързана с питавастатин, в контролирани клинични проучвания е мигалгия.

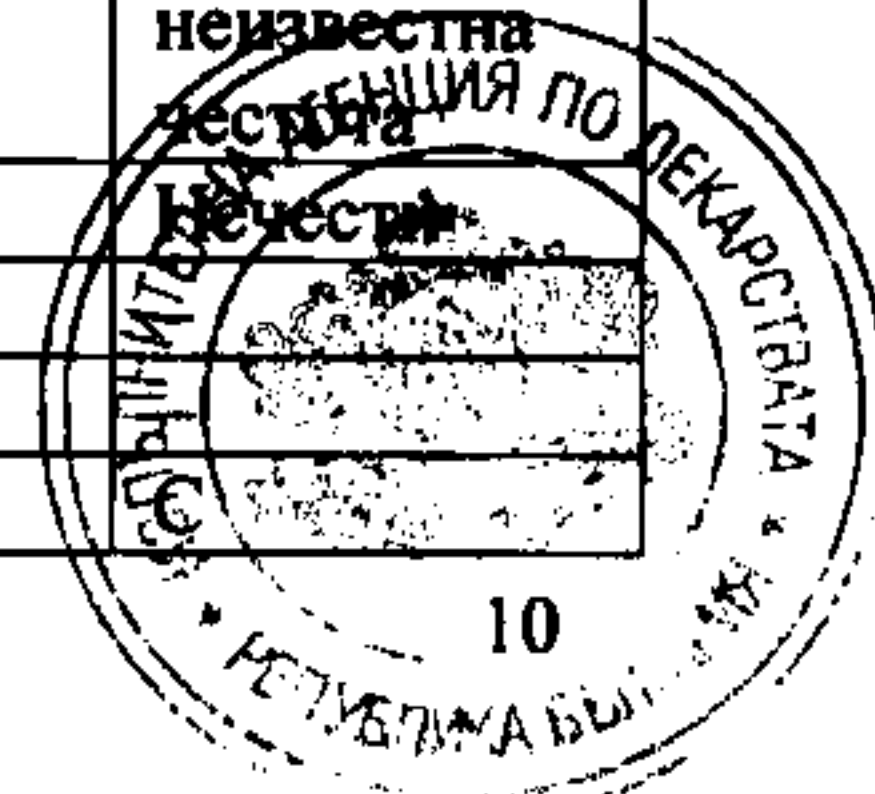




В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, със статин при 11 308 пациенти или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите реакции е била сходна между езетимиб и плацебо. По подобен начин, честотата на прекратяване поради нежелани реакции е била сравнима между езетимиб и плацебо.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

| Системо-органен клас по MedDRA                 | Нежелани реакции                            | Честота              |                      |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                |                                             | Питавастатин         | Езетимиб             |
| Нарушения на кръвоносната и лимфната система   | Анемия                                      | Нечести              | –                    |
|                                                | Тромбоцитопения                             | –                    | С неизвестна честота |
| Нарушения на имунната система                  | Свърхчувствителност, анафилаксия            | –                    | С неизвестна честота |
| Нарушения на метаболизма и храненето           | Анорексия                                   | Нечести              | –                    |
|                                                | Намален апетит                              | –                    | Нечести              |
| Психични нарушения                             | Безсъние                                    | Нечести              | –                    |
|                                                | Депресия                                    | –                    | С неизвестна честота |
| Нарушения на нервната система                  | Главоболие                                  | Чести                | Чести                |
|                                                | Парестезия                                  | –                    | Нечести              |
|                                                | Замаяност                                   | Нечести              | С неизвестна честота |
|                                                | Дисгеузия, сънливост, хипоестезия           | Нечести              | –                    |
|                                                | Миастения гравис                            | С неизвестна честота | –                    |
| Нарушения на очите                             | Намалена зрителна острота                   | Редки                | –                    |
|                                                | Очна миастения                              | С неизвестна честота | –                    |
| Нарушения на ухото и лабиринта                 | Шум в ушите                                 | Нечести              | –                    |
| Съдови нарушения                               | Гореци вълни, хипертония                    | –                    | Нечести              |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Кашлица                                     | –                    | Нечести              |
|                                                | Диспнея                                     | –                    | С неизвестна честота |
| Стомашно-чревни нарушения                      | Диария                                      | Чести                | Чести                |
|                                                | Метеоризъм                                  | –                    | Чести                |
|                                                | Коремна болка                               | Нечести              | Чести                |
|                                                | Диспепсия, гадене                           | Чести                | Нечести              |
|                                                | Гастроезофагеална рефлуксна болест, гастрит | –                    | Нечести              |
|                                                | Запек                                       | Чести                | С неизвестна честота |
|                                                | Сухота в устата                             | Нечести              | Нечести              |
|                                                | Повръщане                                   | Нечести              | –                    |
|                                                | Глосодиния, коремен дискомфорт              | Редки                | –                    |
|                                                | Панкреатит                                  | Редки                | –                    |

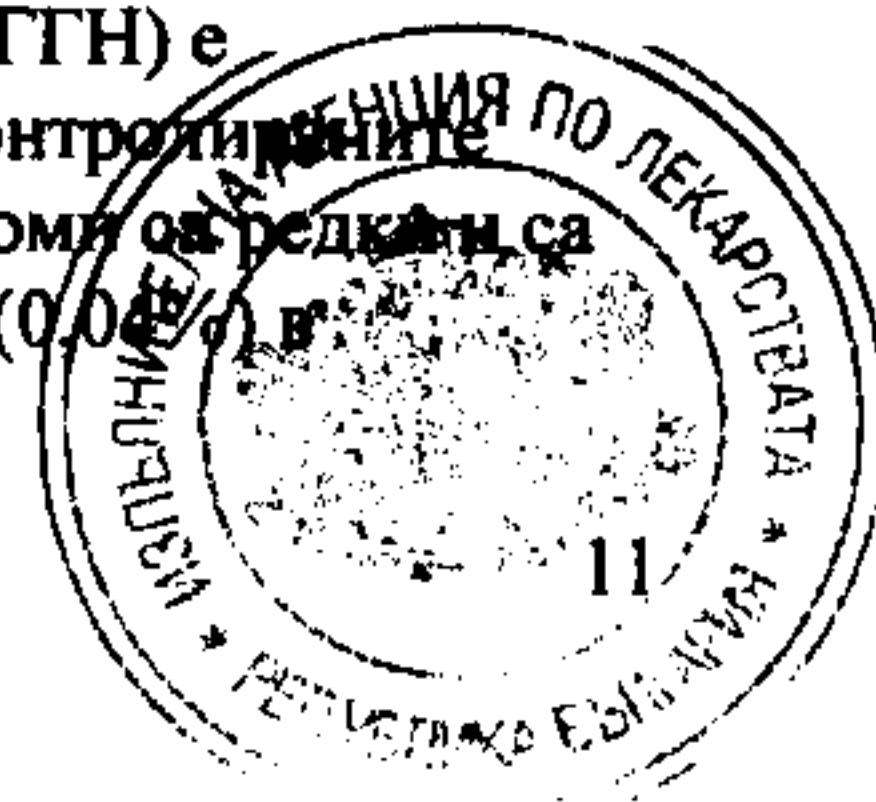




|                                                                                 |                                                                                                                                    |                      |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                 |                                                                                                                                    |                      | неизвестна честота   |
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                                                 | Повишени трансаминази (аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза)                                                         | Нечести              | –                    |
|                                                                                 | Холестатична жълтеница, абнормна чернодробна функция, чернодробно нарушение                                                        | Редки                | –                    |
|                                                                                 | Хепатит, холелитиаза, холецистит                                                                                                   | –                    | С неизвестна честота |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                                   | Сърбеж, обрив                                                                                                                      | Нечести              | Нечести              |
|                                                                                 | Уртикария                                                                                                                          | Редки                | Нечести              |
|                                                                                 | Еритема мултиформе                                                                                                                 | –                    | С неизвестна честота |
|                                                                                 | Еритема                                                                                                                            | Редки                | –                    |
|                                                                                 | Ангиедем                                                                                                                           | С неизвестна честота | С неизвестна честота |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i> | Миалгия                                                                                                                            | Чести                | Чести                |
|                                                                                 | Артралгия                                                                                                                          | Чести                | Нечести              |
|                                                                                 | Мускулни спазми                                                                                                                    | Нечести              | Нечести              |
|                                                                                 | Болка във врата, болка в гърба, мускулна слабост, болка в крайниците                                                               | –                    | Нечести              |
|                                                                                 | Миопатия/рабдомиолиза (вж. точка 4.4)                                                                                              | Редки                | С неизвестна честота |
|                                                                                 | Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4), Лупус-подобен синдром                                                        | С неизвестна честота | –                    |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                                | Полакиурия                                                                                                                         | Нечести              | –                    |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>                       | Гинекомастия                                                                                                                       | Редки                | –                    |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                         | Астения, периферен оток                                                                                                            | Нечести              | Нечести              |
|                                                                                 | Неразположение                                                                                                                     | Нечести              | –                    |
|                                                                                 | Умора                                                                                                                              | Нечести              | Чести                |
|                                                                                 | Болка в гърдите, болка                                                                                                             | –                    | Нечести              |
| <i>Изследвания</i>                                                              | Повишени нива на АЛТ и/или АСТ                                                                                                     | –                    | Чести                |
|                                                                                 | Повишена креатин фосфокиназа (СРК) в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, отклонения в чернодробните функционални показатели | –                    | Нечести              |

#### Лабораторни стойности

Повишена креатин киназа в кръвта >3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) е наблюдавана при 49 от 2 800 (1,8%) пациенти, получаващи питавастатин в контролираните клинични проучвания. Нива  $\geq 10$  пъти ГГН със съпътстващи мускулни симптоми са наблюдавани само при един пациент от 2 406, лекувани с 4 mg питавастатин (0,04%) в програмата за клинични проучвания.





В контролирани клинични изпитвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST  $\geq 3$  пъти горна граница на нормата, последователно) е била сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременно приложение, честотата е била 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза и се връщат към изходното ниво след преустановяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични проучвания, CPK  $>10$  пъти ГГН се съобщава при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, приемали езетимиб самостоятелно, спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемали плацебо, и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, приемали едновременно езетимиб и статин, спрямо 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемали само статин. Не е наблюдавана повишена честота на миопатия или рабдомиолиза, свързани с езетимиб, в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (вж. точка 4.4).

#### Педиатрична популация

Базата данни за клиничната безопасност включва данни за безопасност за 142 педиатрични пациенти, които са приемали питавастатин, сред които 87 пациенти са били на възраст от 6 до 11 години, а 55 пациенти са били на възраст от 12 до 17 години. Общо 91 пациенти са получавали питавастатин за 1 година, 12 пациенти са приемали питавастатин в продължение на 2,5 години, а 2 пациенти в продължение на 3 години. По-малко от 3% от лекуваните с питавастатин пациенти са изтеглени от проучването поради нежелани събития. Най-често съобщаваните, свързани с питавастатин нежелани реакции в клиничната програма, са главоболие (4,9%), миалгия (2,1%) и болка в областта на корема (4,9%). Въз основа на наличните данни се очаква честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши да бъдат сходни с тези при възрастни.

В проучване, включващо педиатрични (6 до 10-годишна възраст) пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия ( $n = 138$ ), повишение на нивата на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пъти ГГН, последователно) е наблюдавано при 1,1% (1 пациент) от пациентите, приемащи езетимиб, в сравнение с 0% в групата на плацебо. Не е наблюдавано повишение на CPK ( $\geq 10$  пъти ГГН). Не са съобщени случаи на миопатия. В отделно проучване, включващо юноши (10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ( $n = 248$ ), повишение на нивата на ALT и/или AST ( $\geq 3$  пъти ГГН, последователно) е наблюдавано при 3% (4 пациенти) от пациентите, приемащи езетимиб/симвастатин, в сравнение с 2% (2 пациенти) в групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2 пациенти) и 0% за повишение на CPK ( $\geq 10$  пъти ГГН). Не са съобщени случаи на миопатия. Тези проучвания не са подходящи за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

#### Постмаркетингов опит

В Япония е проведено двегодишно проспективно постмаркетингово обсервационно проучване при близо 20 000 пациенти. По-голямата част от 20 000 пациенти в проучването са лекувани с 1 mg или 2 mg питавастатин, а не с 4 mg. 10,4% от пациентите съобщават за нежелани събития, при които не може да се изключи причинно-следствена връзка с питавастатин, а 7,4% от пациентите са отпаднали от терапията поради поява на нежелани събития. Честотата на миалгията е 1,08%. По-голямата част от нежеланите събития са леки. Процентът на нежелани събития за двете години на проучването е по-висок при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия (20,4%) или чернодробно или бъбречно заболяване (13,5%). В постмаркетинговото обсервационно проучване има две съобщения за рабдомиолиза, изискваща хоспитализация (0,01% от пациентите). Освен това, при пациенти, лекувани с питавастатин при всички препоръчителни дози има спонтанни постмаркетингови съобщения за ефекти върху скелетната мускулатура, включително миалгия и миопатия. Получени са също съобщения за рабдомиолиза със и без остра бъбречна недостатъчност, включително и за фатална рабдомиолиза.

Нежеланите реакции след пускане на пазара са получени от съобщения, включващи езетимиб.





прилаган самостоятелно или със статин. Нежеланите реакции за езетимиб, включени в таблицата по-горе, са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (n=2 396) и с по-голяма честота, отколкото при плацебо (n=1 159), или при пациенти, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин (n=1 1308), и с по-голяма честота, отколкото при статин, прилаган самостоятелно (n=9 361).

#### **Ефекти на класа статини**

Съобщават се следните нежелани събития с някои статини:

- нарушения на съня, включително кошмари
- загуба на паметта
- сексуална дисфункция
- депресия
- в изключителни случаи, интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, ИТМ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране, да се започне симптоматично и поддържащо лечение.

##### ***Свързани с питавастатин***

Няма специфично лечение в случай на предозиране. Пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки, ако е необходимо. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се наблюдават. Хемодиализата вероятно няма да бъде от полза.

##### ***Свързани с езетимиб***

В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg/ден при 15 здрави доброволци за период до 14 дни или 40 mg/ден на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за период до 56 дни, като цяло се понася добре. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Съобщени са няколко случая на предозиране с езетимиб. Повечето не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са били сериозни. В случай на предозиране, трябва да се започне симптоматично и поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, комбинации от различни





липидомодифициращи средства, АТС код: C10BA13.

### Механизъм на действие

Питавастатин конкурентно инхибира HMG-CoA редуктазата, ензимът, ограничаващ скоростта на биосинтезата на холестерола, и инхибира синтеза на холестерол в черния дроб. В резултат на това се увеличава експресията на LDL рецепторите в черния дроб, което стимулира усвояването на циркулиращия LDL от кръвта, намалявайки концентрациите на общия холестерол (ОХ) и LDL-холестерола (LDL-C) в кръвта. Продължителното инхибиране на синтеза на холестерол в черния дроб намалява секрецията на VLDL в кръвта и понижава плазмените нива на триглицеридите (ТГ).

Езетимиб е от нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и сродни растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от други класове съединения, намаляващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчни киселини [смоли], производни на фибринова киселина и растителни станоли). На молекулярно ниво целта на езетимиб е стероловия транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното усвояване на холестерол и фитостеролите.

Езетимиб се локализира в покритата с власинки граница на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаляване на доставянето на чревния холестерол в черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерол с 54%, в сравнение с плацебо.

### Фармакодинамични ефекти

Питавастатин намалява повишения LDL-холестерола (LDL-C), общия холестерол (ОХ) и триглицеридите (ТГ) и повишава HDL-холестерола (HDL-C). Той понижава също Апо-В и предизвиква вариabilно увеличение на Апо-А1 (вж. Таблица 1). Питавастатин понижава също не-HDL-холестерола и понижава повишените съотношения ОХ/HDL-C и Апо-В/Апо-А1.

Таблица 1. Повлияване от дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (Коригиран среден процент на промяна за 12 седмици спрямо изходната стойност)

| Доза    | N  | LDL-C | ОХ*   | HDL-C | ТГ    | Апо-В | Апо-А1 |
|---------|----|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Плацебо | 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    |

\*некоригиран

Проведени са серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [<sup>14</sup>C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицериди, мастни киселини, жлъчни киселини, прогестерон, етинил естрадиол или мастноразтворими витамини А и D.

При епидемиологични проучвания е установено, че сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност варират правопрпорционално с нивото на общия холестерол и LDL-C и обратнопропорционално с нивото на HDL-C.

Прилагането на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечносъдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС).





## Клинична ефикасност и безопасност

### ***Свързани с питавастатин/езетимиб***

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване оценява ефикасността и безопасността на комбинацията от питавастатин и езетимиб в сравнение с монотерапия с питавастатин при пациенти с хиперхолестеролемия. Общо 293 пациенти са разпределени на случаен принцип да получават питавастатин 2 mg, питавастатин 4 mg, питавастатин 2 mg/езетимиб 10 mg или питавастатин 4 mg/езетимиб 10 mg в продължение на 12 седмици. Комбинираната терапия води до значително по-голямо намаление на LDL-C, общия холестерол и не-HDL-C в сравнение с питавастатин самостоятелно, с намаление на LDL-C от 51,4% за питавастатин 2 mg/езетимиб 10 mg и 57,8% за питавастатин 4 mg/езетимиб 10 mg, в сравнение с 39,5% и 45,2% съответно за питавастатин 2 mg и питавастатин 4 mg. Честотата на нежеланите събития е била сходна между групите, а лабораторните маркери, свързани с чернодробната функция и миопатията, са останали в нормални граници.

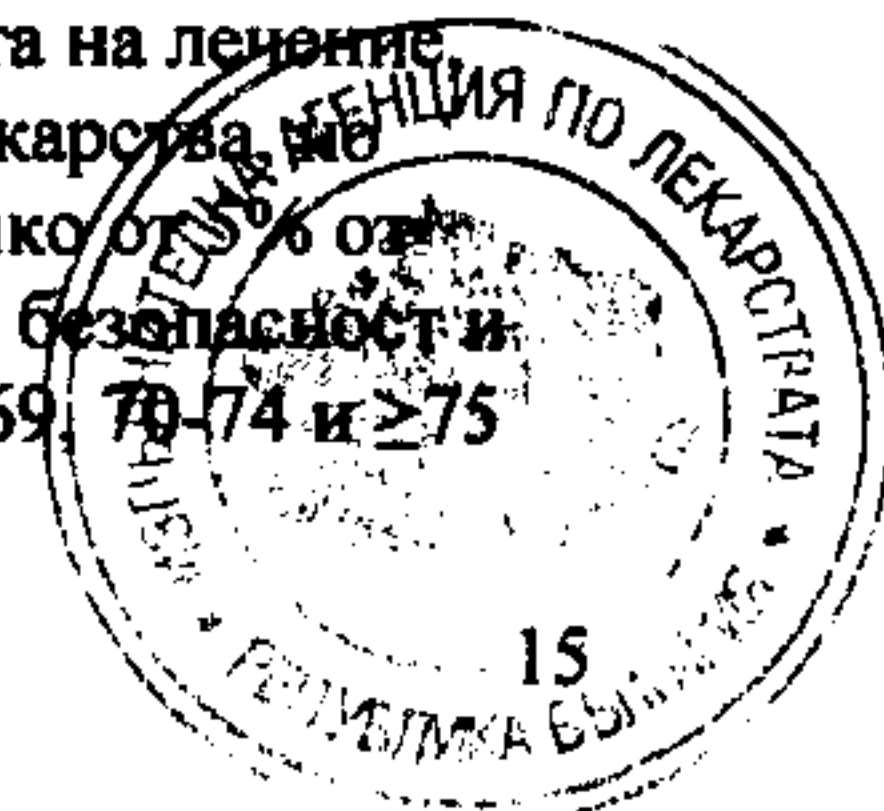
Рандомизирано, двойносляпо изпитване оценява ефикасността и безопасността на комбинирането на питавастатин (2 mg или 4 mg) с езетимиб (10 mg) в сравнение с монотерапия с питавастатин (2 mg или 4 mg) при 283 пациенти с първична хиперхолестеролемия. Периодът на скрининг се състои от 4-седмичен период на изчистване и период на въвеждане на плацебо (4–8 седмици), след което отговарящите на условията пациенти са рандомизирани в групи за лечение. След 8 седмици двойносляп период на лечение, нивата на LDL-C намаляват с 52,8% в групата на комбинирана терапия спрямо 37,1% в групата на монотерапия ( $P < 0,001$ ), като 94,2% постигат целевите си нива на LDL-C в сравнение с 69,1%. Нежеланите събития са сходни между групите.

Многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване сравнява ефикасността и безопасността на комбинацията питавастатин 2 mg/езетимиб 10 mg с монотерапия с питавастатин 2 mg и монотерапия с езетимиб 10 mg при пациенти с хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия. Общо 388 пациенти са рандомизирани и лекувани ежедневно в продължение на 12 седмици. Групата с комбинирано лечение показва значително по-голямо намаление на нивата на LDL-C (-50,5%) в сравнение с групите с питавастатин (-36,1%) и езетимиб (-19,9%) ( $P < 0,001$ ). Освен това, лечението с комбинацията питавастатин 2 mg/езетимиб 10 mg води до значително подобрене в нивата на общия холестерол, не-HDL-C и нивата на аполипопротеин В. По-висок процент пациенти в групата с комбинирано лечение са постигнали целевата стойност на LDL-C  $< 100$  mg/dL в сравнение с двете групи с монотерапия ( $P < 0,001$ ). Не са наблюдавани значителни разлики в честотата на нежеланите събития между групите, което показва сходни профили на безопасност.

### ***Свързани с питавастатин***

В контролирани клинични проучвания, в които са включени общо 1 687 пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, включително 1 239 пациенти, лекувани с терапевтични дози (средно изходно ниво на LDL-C около 4,8 mmol/l), питавастатин последователно намалява LDL-C, OX, не-HDL-C, TG и Apo-B и повишава концентрациите на HDL-C и Apo-A1. Съотношенията OX/HDL-C и Apo-B/Apo-A1 се намаляват. LDL-C е намален с 38 до 39% с питавастатин 2 mg и 44 до 45% с питавастатин 4 mg. По-голямата част от пациентите, приемащи 2 mg, постигат целта на лечение, определена от Европейското дружество по атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) за LDL-C ( $< 3$  mmol/l).

В контролирано клинично изпитване при 942 пациенти на възраст  $\geq 65$  години (434 лекувани с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg) с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия (средно изходно ниво на LDL-C около 4,2 mmol/l), стойностите на LDL-C са били намалени съответно с 31%, 39,0% и 44,3% и около 90% от пациентите са достигнали целта на лечение, определена от EAS. Повече от 80% от пациентите са приемали съпътстващи лекарства, но честотата на нежеланите събития е сходна при всички лекувани групи и по-малко от 1% от пациентите са отпаднали от изпитването поради нежелани събития. Данните за ефикасност са сходни при пациентите от различните възрастови подгрупи (65-69, 70-74 и  $\geq 75$  години).





В контролирани клинични изпитвания, в които са включени общо 761 пациенти (507 лекувани с питавастатин 4 mg), които са имали първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, с 2 или повече сърдечносъдови рискови фактора (средна изходна стойност на LDL-C около 4,1 mmol/l) или смесена дислипидемия и диабет тип 2 (средна изходна стойност на LDL-C около 3,6 mmol/l), приблизително 80% са постигнали съответната цел, определена от EAS (или 3, или 2,5 mmol/l, в зависимост от риска). LDL-C е намален съответно с 44% и 41% в групите пациенти.

В дългосрочни проучвания с продължителност до 60 седмици при първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия, целите, определени от EAS, се постигат и се поддържа трайна и стабилна редукция на LDL-C, а концентрациите на HDL-C продължават да се увеличават. В проучване при 1 346 пациенти, които са завършили 12-седмична терапия със статин (понижаване на LDL-C с 42,3%, постигане на целта на EAS при 69% от пациентите, повишаване на HDL-C с 5,6%), стойностите на LDL-C след още 52 седмици лечение с питавастатин 4 mg са били намалени с 42,9%, целта на EAS е постигната при 74% от пациентите, HDL-C е повишен с 14,3%.

В продължението на двугодишното обсервационно проучване, проведено в Япония (LIVES-01, вж. точка 4.8), при 6 582 пациенти с хиперхолестеролемия, които са получавали лечение с питавастатин 1 mg, 2 mg или 4 mg в продължение на 2 години, лечението е продължено с още 3 години (общо 5 години лечение). По време на това 5-годишно проучване намалението на LDL-C (-30,5%) се поддържа от 3-тия месец до края на проучването, стойностите на HDL-C се повишават с 1,7% на 3 месеца до 5,7% на 5 години, по-голямо увеличение на HDL-C е наблюдавано при пациенти с по-ниски изходни стойности на HDL-C (<40 mg/dl), напр. наблюдавани са повишени серумни нива с 11,9% след 3 месеца до 28,9% след 5 години.

#### *Атеросклероза*

Проучването JAPAN-ACS сравнява ефектите на 8- до 12-месечно лечение с питавастатин 4 mg или с аторвастатин 20 mg върху обема на коронарната плака при 251 пациенти, подложени на перкутанна коронарна интервенция при остър коронарен синдром, под контрола на интраваскуларен ултразвук. Това проучване демонстрира приблизително 17% намаление на обема на плаката и при двете лечения ( $-16,9 \pm 13,9\%$  с питавастатин и  $-18,1 \pm 14,2\%$  с аторвастатин). Между питавастатин и аторвастатин и обратно е доказана неинфериорност. И в двата случая регресията на плаката е свързана с обратно ремоделиране на съдове (113,0 до 105,4 mm<sup>3</sup>). Няма значима корелация между намаляването на LDL-C и регресията на плаката в това проучване, за разлика от резултатите от плацебо-контролирани проучвания.

Благоприятните ефекти върху смъртността и заболеваемостта все още не са оценени.

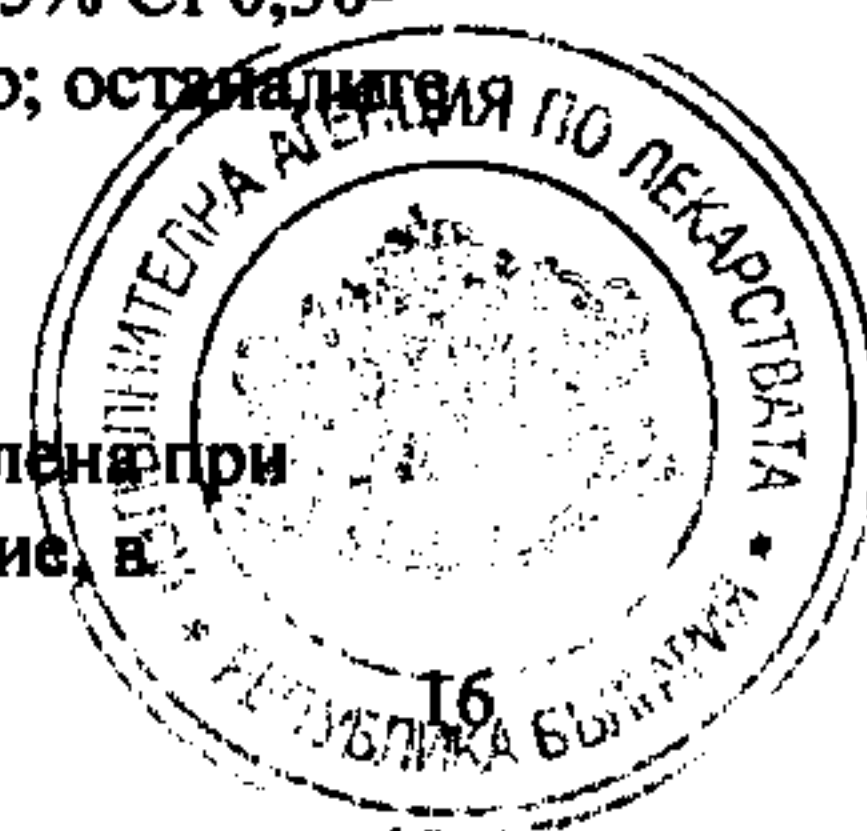
#### *Захарен диабет*

В открито проспективно контролирано проучване при 1 269 пациенти от японски произход и с нарушен глюкозен толеранс, рандомизирани в групи с промяна на начина на живот със или без прием на питавастатин 1 mg или 2 mg дневно, 45,7% от пациентите в контролната група развиват диабет в сравнение с 39,9% от пациентите в групата с питавастатин за период от 2,8 години, коефициент на риск 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Мета-анализ на 4 815 пациенти без диабет, включени в рандомизирани контролирани двойно-слепи проучвания с продължителност най-малко 12 седмици (средно претеглена продължителност на проследяване 17,3 седмици [SD 17,7 седмици]), демонстрира неутрален ефект на питавастатин върху риска от новопоявил се диабет (0,98% от контролните пациенти и 0,50% от пациентите на питавастатин са развили диабет, относителен риск 0,70 [95% CI 0,30-1,61]), като 6,5% (103/1 579) от контролната група пациенти са лекувани с плацебо; останалите са лекувани със статини, включително аторвастатин, правастатин и симвастатин.

#### *ХИВ популация*

Ефикасността на питавастатин и на други статини върху LDL-холестерола е намалена при пациенти с хиперхолестеролемия, свързана с ХИВ-инфекция или с нейното лечение, в





сравнение с пациенти с първична хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия без ХИВ.

В проучването INTREPID общо 252 пациенти с ХИВ-инфекция и с дислипидемия (n=126 за всяко рамо) са включени в проучването с 4-седмичен въвеждащ период на изчистване/диета и след това са били рандомизирани на еднократна дневна доза от 4 mg питавастатин или 40 mg правастатин за 52 седмици. Първичната крайна точка за ефикасност е оценена на 12-та седмица.

Серумният LDL-холестерол на гладно намалява с 31% и 30% в групата на лечение с питавастатин и с 21% и 20% в групата на лечение с правастатин съответно за 12 и 52 седмици (LS средна разлика в лечението -9,8%,  $P < 0,0001$  на седмица 12 и -8,4%  $P = 0,0007$  на седмица 52). Наблюдаване е статистически значима разлика в лечението в средната процентна промяна от изходното ниво до седмици 12 и 52 за вторичните крайни точки за ефикасност а именно стойностите на ОХ, не-HDL-C и Apo B, като за всеки параметър се наблюдава по-голямо намаление в групата на лечение с питавастатин, отколкото в групата на лечение с правастатин. Не са наблюдавани нови съобщения за безопасност или нежелани реакции с питавастатин 4 mg. На седмица 52 се съобщава за вирусологичен неуспех (дефиниран като стойност на ХИВ-1 РНК вирусен товар  $>200$  копия/ml и  $>0,3$ -log увеличение от изходното ниво) за 4 пациента (3,2%) в групата на питавастатин и 6 пациента (4,8 %) в групата на правастатин, без статистически значими разлики между двата терапевтични режима.

#### **Свързани с езетимиб**

В контролирани клинични изпитвания, езетимиб, както като монотерапия, така и едновременно прилаган със статин, е понижил значително общия холестерол (ОХ), холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C), аполипопротеин В (Apo B) и триглицеридите (ТГ) и е повишил холестерола на липопротеините с висока плътност (HDL-C) при пациенти с хиперхолестеролемия.

#### **Първична хиперхолестеролемия**

При двойнослепо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 769 пациенти с хиперхолестеролемия, получаващи към началото на проучването монотерапия със статин, но без да достигат прицелните стойности за LDL-C (2,6 до 4,1 mmol/L [100 до 160 mg/dL], в зависимост от изходните данни) според параметрите на Националната образователна програма за холестерола (National Cholesterol Education Program, NCEP), са били рандомизирани в групата с прием на езетимиб 10 mg или плацебо като добавка към редовната терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, които не са постигнали прицелните нива за LDL-C в началото на проучването (~82%), достигането на прицелните нива в края на проучването е наблюдавано при значително по-голям брой пациенти, рандомизирани към групата с езетимиб, в сравнение с пациентите, включени в плацебо групата- 72% и съответно 19%. Понижението на LDL-C е сигнификантно (25% в езетимиб срещу 4% плацебо). Освен това, с добавянето на езетимиб към провежданата терапия със статин е постигнато значимо понижение на общия холестерол, Apo B, ТГ и повишаване на HDL-C в сравнение с плацебо. С добавянето на езетимиб към провежданото лечение със статин е постигнато снижение на средната стойност на С-реактивен протеин съответно с 10% в езетимиб срещу 0% в плацебо групата.

В две двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания с 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, езетимиб 10 mg е довел до значимо намаляване общия холестерол (13%), LDL-C (19%), Apo B (14%) и ТГ (8%) и до увеличаване на HDL-C (3%) в сравнение с плацебо. Освен това, езетимиб не е повлиял концентрацията на мастно разтворимите витамини А, D и Е в плазмата; не се е променило протромбиновото време и подобно на другите лекарствени продукти за понижаване на липидите не е била наблюдавана промяна в адренокортикалната стероидна хормонална продукция.

В многоцентрово, двойнослепо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с ХеФХ са били рандомизирани да получават езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин





80 mg (n = 357) или симвастатин 80 mg (n = 363) за 2 години. Основната цел на това проучване е била да се изследва ефекта от комбинираната терапия езетимиб/симвастатин върху дебелината на интима-медия (intima-media thickness, IMT) на каротидната артерия спрямо монотерапията със симвастатин. Влиянието на този сурогатен маркер върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност все още не е демонстрирано.

Първичната крайна точка и промяната в средната IMT на всичките шест каротидни сегмента, измерени чрез B-mode ултразвук, не се различават значително ( $p = 0,29$ ) между двете лекувани групи. Дебелината на интима-медия се увеличава с 0,0111 mm при комбинация на езетимиб 10 mg със симвастатин 80 mg и съответно 0,0058 mm при самостоятелно прилаган симвастатин 80 mg, в продължение 2-годишно проучване (изходни стойности на средната IMT на каротидната артерия 0,68 mm и 0,69 mm съответно).

Езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg значително понижава LDL-C, общия холестерол, Apo B и TG в сравнение със симвастатин 80 mg. Процентът на увеличение на HDL-C е сходен за двете лекувани групи. Нежеланите реакции, съобщавани за езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg, съответстват на неговия известен профил на безопасност.

#### Педиатрична популация

##### ***Свързани с питавастатин***

В двойнослепо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване NK-104-4.01EU (n=106; 48 момчета и 58 момичета) деца и юноши ( $\geq 6$  години и  $< 17$  години) с високорискова хиперлипидемия (плазмени нива на LDL-C на гладно  $\geq 160$  mg/dl (4,1 mmol/l) или LDL-C  $\geq 130$  mg/dl (3,4 mmol/l) с допълнителни рискови фактори) получават питавастатин 1 mg, 2 mg, 4 mg дневно или плацебо в продължение на 12 седмици. При включване в проучването по-голямата част от пациентите са диагностицирани с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, приблизително 41% от пациентите са на възраст от 6 до  $< 10$  години и приблизително 20%, 9%, 12% и 9% са били съответно II, III, IV, и V стадий по скалата на Танер. Средният LDL-C е намален с 23,5%, 30,1% и 39,3% съответно от питавастатин 1 mg, 2 mg и 4 mg, в сравнение с 1,0% за плацебо.

В 52-седмично открито разширено проучване за безопасност NK-104-4.02EU (n=113, включително 87 пациенти от 12-седмичното плацебо-контролирано проучване; 55 момчета и 58 момичета) деца и юноши (на възраст  $\geq 6$  години и  $< 17$  години) с високорискова хиперлипидемия са приемали питавастатин в продължение на 52 седмици. Всички пациенти са започнали лечение с питавастатин 1 mg дневно и на базата на LDL-C стойностите на седмица 4 и седмица 8 е било възможно титриране на дозата на питавастатин до 2 mg и 4 mg, за да се постигне оптималната цел на лечение на LDL-C от  $< 110$  mg/dl (2,8 mmol/l). При включване в проучването приблизително 37% от пациентите са били на възраст от 6 до  $< 10$  години и приблизително 22%, 11%, 12% и 13% са били в стадий II, III, IV по скалата на Танер, и V, съответно. На по-голяма част от пациентите (n=103) дозата на питавастатин е титрирана до 4 mg дневно. Средният LDL-C е намален с 37,8% на седмица 52 - крайната точка проучването. На 52 седмица общо 47 пациенти (42,0%) са постигнали минималната цел на АНА (American Heart Association) за LDL-C от  $< 130$  mg/dl и 23 пациенти (20,5%) са постигнали идеалната цел на АНА за LDL-C от  $< 110$  mg/dl. В крайната точка на проучването на седмица 52 средният LDL-C е намален с 40,2% при пациенти на възраст  $\geq 6$  до  $< 10$  години (n=42), с 36,7% при пациенти на възраст  $\geq 10$  до  $< 16$  години (n=61) и с 34,5% при пациенти на възраст  $\geq 16$  до  $< 17$  години (n=9). Полът на пациента изглежда не оказва влияние на отговора на лечението. Освен това средните нива на общия холестерол (ОХ) са намалени с 29,5%, а средните нива на триглицеридите (ТГ) са намалени със 7,6% в крайната точка на седмица 52.

##### ***Свързани с езетимиб***

В мултицентрово, двойнослепо, контролирано изпитване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета) от 6 до 10-годишна възраст (средна възраст 8,3 години) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия с изходни нива на LDL-C между 3,74 и 9,92 mmol/L са





рандомизирани, или към езетимиб 10 mg, или плацебо за 12 седмици.

През седмица 12, езетимиб значително намалява общия холестерол (-21% срещу 0%), LDL-C (-28% срещу -1%), Апо-В (-22% срещу -1%) и не-HDL-C (-26% срещу 0%), сравнен с плацебо. Резултатите за двете лекувани групи са сходни за ТГ и HDL-C (-6% срещу +8% и съответно +2% срещу +1%).

При многоцентрово, двойносляпо, контролирано изпитване, 142 момчета (стадий II по скалата на Танер и нагоре) и 106 момичета с менструация, на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,2 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХеФХ) с изходни нива на LDL-C между 4,1 и 10,4 mmol/L са рандомизирани към езетимиб 10 mg едновременно приложен със симвастатин (10 mg, 20 mg или 40 mg) или симвастатин (10 mg, 20 mg или 40 mg) самостоятелно за 6 седмици, езетимиб приложен едновременно с 40 mg симвастатин или 40 mg симвастатин самостоятелно за следващите 27 седмици и с отворена фаза - езетимиб едновременно със симвастатин (10 mg, 20 mg или 40 mg) за 20 седмици след това.

През седмица 6, езетимиб, приложен едновременно със симвастатин (всички дози), значително намалява общия холестерол (38% срещу 26%), LDL-C (49% срещу 34%), Апо В (39% срещу 27%), и не-HDL-C (47% срещу 33%) в сравнение със симвастатин (всички дози) самостоятелно. Резултатите в двете лекувани групи са сходни за ТГ и HDL-C (-17% срещу -12% и +7% срещу +6%, съответно). През седмица 33, резултатите са в съответствие с тези през седмица 6 и значително повече пациенти, получавали езетимиб и 40 mg симвастатин (62%) са постигнали NCEP AAP идеалната цел ( $<2,8$  mmol/L [110 mg/dL]) за LDL-C в сравнение с тези, получавали 40 mg симвастатин (25%). През седмица 53, края на удължената отворена фаза, ефектите върху липидните параметри се задържат.

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно с дози симвастатин над 40 mg дневно, не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години. Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен в комбинация със симвастатин, не са проучвани при педиатрични пациенти  $<10$ -годишна възраст.

Дългосрочната ефикасност на лечението с езетимиб при пациенти под 17 години за намаляване на заболяемостта и смъртността при зряла възраст не са проучвани.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

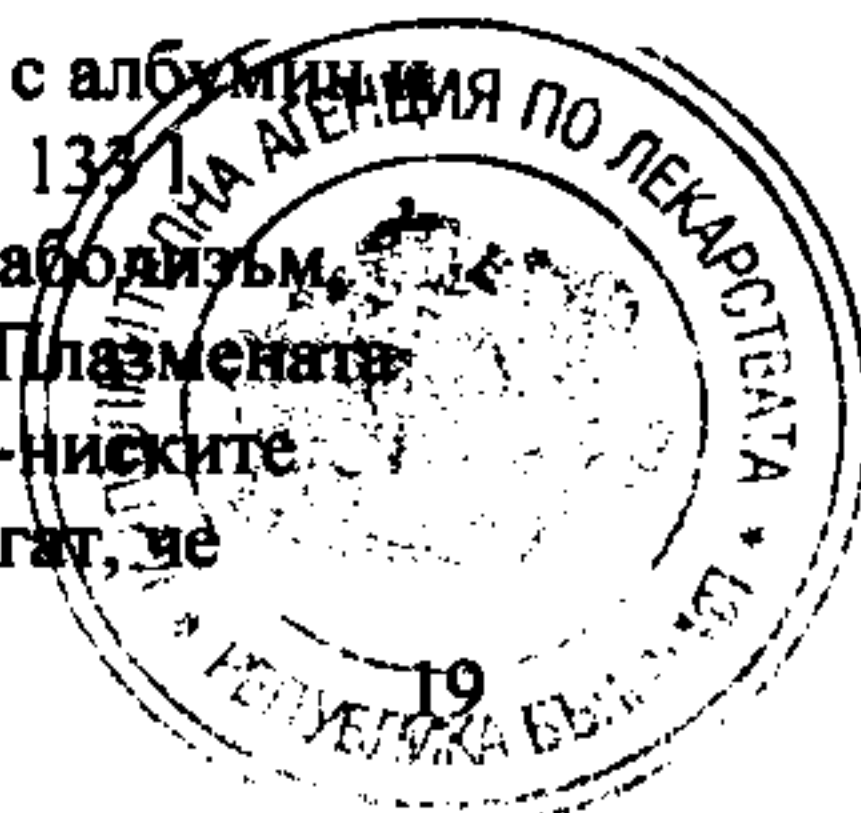
### Абсорбция

Питавастатин се абсорбира бързо от горните отдели на стомашно-чревния тракт и пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на един час след перорално приложение. Абсорбцията не се влияе от храната. Непромененото лекарство претърпява ентерохепатална циркулация и се абсорбира добре от йеюнума и илеума. Абсолютната бионаличност на питавастатин е 51%.

След перорално приложение езетимиб се резорбира бързо и се конюгира екстензивно във фармакологично активен фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

### Разпределение

Питавастатин е свързан в повече от 99% с протеините в човешката плазма, главно с албумин и алфа 1-киселия гликопротеин, и средният обем на разпределение е приблизително 133 L. Питавастатин се транспортира активно в хепатоцитите, мястото на действие и метаболизъм, чрез множество чернодробни транспортери, включително OATP1B1 и OATP1B3. Плазмената AUC е променлива с приблизително 4-кратен диапазон между най-високите и най-ниските стойности. Проучванията със SLCO1B1 (генът, който кодира OATP1B1) предполагат, че





полиморфизмът на този ген може да обясни голяма част от променливостта на AUC. Питавастатин не е субстрат на р-гликопротеина.

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват 99,7% и 88 до 92% с човешките плазмени протеини, съответно.

#### Биотрансформация

Непромененият питавастатин е преобладаващата част от лекарството в плазмата. Основният метаболит е неактивният лактон, който се образува чрез естерен тип конюгат на питавастатин и глюкуронова киселина от UDP глюкуронозилтрансфераза (UGT1A3 и 2B7). *In vitro* проучвания, използващи 13 изоформи на човешки цитохром P450 (CYP), показват, че метаболизмът на питавастатин от CYP е минимален; CYP2C9 (и в по-малка степен CYP2C8) е отговорен за метаболизма на питавастатин до второстепенни метаболити.

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция от фаза II) с последваща жлъчна екскреция. Наблюдаван е минимален окислителен метаболизъм (реакция от фаза I) при всички оценявани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни съединения, открити в плазмата, съставляващи приблизително 10 до 20% и съответно 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Като езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

#### Елиминиране

Непромененият питавастатин се отделя бързо от черния дроб в жлъчката, но претърпява ентерохепатална рециркуляция, което допринася за продължителността на действието му. По-малко от 5% от питавастатин се екскретира в урината. Плазменият елиминационен полуживот варира от 5,7 часа (единична доза) до 8,9 часа (стационарно състояние), а привидният среден геометричен клирънс след перорално приложение е 43,4 l/h след еднократна доза.

След перорално приложение на  $^{14}\text{C}$ -езетимиб (20 mg) при хора, общото количество езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се откриват съответно във фекалиите и урината за 10-дневен период на събиране. След 48 часа не се установяват нива на радиоактивност в плазмата.

#### Ефект на храната

Максималната плазмена концентрация на питавастатин е намалена с 43%, когато се приема с храна с високо съдържание на мазнини, но AUC остава непроменена.

Съпътстващият прием на храна (храни с високо съдържание на мазнини или обезмаслени храни) не е оказал влияние върху пероралната бионаличност на езетимиб в сравнение с приема на гладно, когато се прилага като таблетки езетимиб 10 mg.

Ко-Питипикс може да се прилага със или без храна.

#### Линейност/нелинейност

$C_{\text{max}}$  и AUC на питавастатин се увеличават линейно с дозата и линейната зависимост е потвърдена. Питавастатин има терапевтичен дозов диапазон от 1 mg до 4 mg, докато езетимиб се прилага клинично във фиксирана доза от 10 mg.

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Във фармакокинетично проучване, което сравнява здрави млади доброволци и доброволци в старческа възраст ( $\geq 65$  години), AUC на питавастатин е 1,3 пъти по-висока при пациенти в старческа възраст. В клинични проучвания това не оказва влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при пациенти в старческа възраст.





Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), отколкото при младите (18 до 45 години). Понижаването на LDL-холестерола и профилът на безопасност са сравними между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, лекувани с езетимиб.

#### *Пол*

Във фармакокинетично проучване, което сравнява здрави мъже и жени доброволци, AUC на питавастатин при жените е 1,6 пъти по-висока. В клинични проучвания това не оказва влияние върху безопасността или ефикасността на питавастатин при жени.

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Намаляването на LDL-холестерола и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Следователно, не е необходима корекция на дозата на базата на пола.

#### *Раса*

Няма разлика във фармакокинетичния профил на питавастатин между здрави доброволци от Япония и от бялата раса, когато се вземат предвид възрастта и телесното тегло.

#### *Педиатрична популация*

Има ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши. В проучване NK-104-4.01EU (вж. точка 5.1) спорадичното вземане на проби разкрива дозозависим ефект върху плазмените концентрации на питавастатин 1 час след приложение на дозата. Има също така индикации, че концентрацията на питавастатин 1 час след приложението на дозата е (обратнопропорционално) свързана с телесното тегло и може да бъде по-висока при деца, отколкото при възрастни.

Фармакокинетиката на езетимиб при деца  $\geq 6$  години е сходна с тази при възрастни. Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация на възраст  $< 6$  години. Клиничният опит при пациенти в детска и юношеска възраст включва пациенти с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

#### *Бъбречно увреждане*

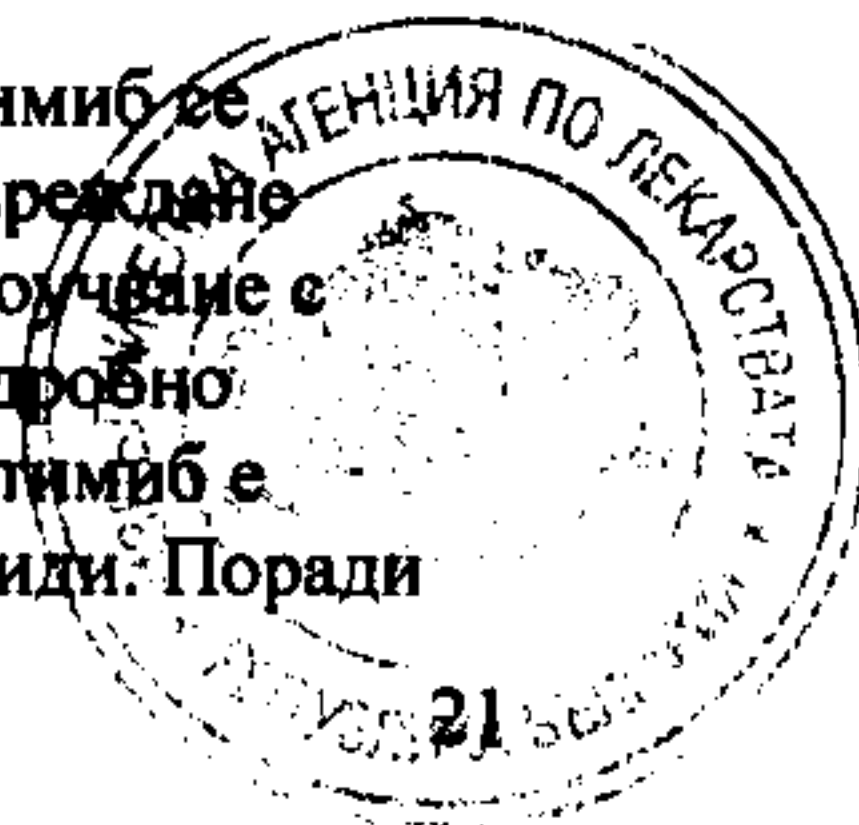
При пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане и тези на хемодиализа стойностите на AUC са увеличени съответно 1,8 пъти и 1,7 пъти (вж. точка 4.2).

След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежка степен на бъбречно заболяване ( $n = 8$ ; среден  $\text{CrCl} \leq 0,5 \text{ mL/s/1,73 m}^2$  ( $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5-кратно в сравнение със здрави индивиди ( $n = 9$ ). Този резултат не се счита за клинично значим. При допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и приемащ множество лекарствени продукти, включително циклоспорин) е наблюдавана 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с лека (Child-Pugh A) степен на чернодробно увреждане AUC е 1,6 пъти по-висока отколкото при здрави индивиди, докато при пациенти с умерено тежка (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане AUC е 3,9 пъти по-висока. Препоръчва се корекция на дозата при пациенти с леко и умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Ко-Питипикс е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

След единична доза от 10 mg езетимиб, средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 5 или 6), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерено тежка степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh 7 до 9), средната стойност на AUC за общия езетимиб е увеличена приблизително 4 пъти на Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави индивиди. Поради





неизвестните ефекти при повишена експозиция на езетимиб при пациенти с умерено тежка или тежка степен на чернодробно увреждане (оценка по Child-Pugh >7), езетимиб не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 4.4).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### **Свързани с питавастатин**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на резултатите от конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Индикации за бъбречна токсичност са наблюдавани при маймуни при експозиция, по-голяма от тази, достигната при възрастни хора, на които е приложена максималната дневна доза от 4 mg, а екскрецията чрез урината играе много по-голяма роля при маймуните, отколкото при други животински видове. *In vitro* проучвания с микрозоми на черния дроб показват, че може да е замесен специфичен за маймуните метаболит. Ефектите върху бъбреците, наблюдавани при маймуни, е малко вероятно да имат клинично значение за хората, но потенциалът за бъбречни нежелани реакции не може да бъде напълно изключен.

Питавастатин няма ефект върху фертилитета или репродуктивната способност и няма данни за тератогенен потенциал. Въпреки това, при високи дози се наблюдава токсичност за майката. Проучване при плъхове показва майчина смъртност по време на или близо до термина, придружена от смърт на плода или новородените при дози от 1 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти по-висока от най-високата доза при хора на базата на AUC). Не са провеждани проучвания при млади животни.

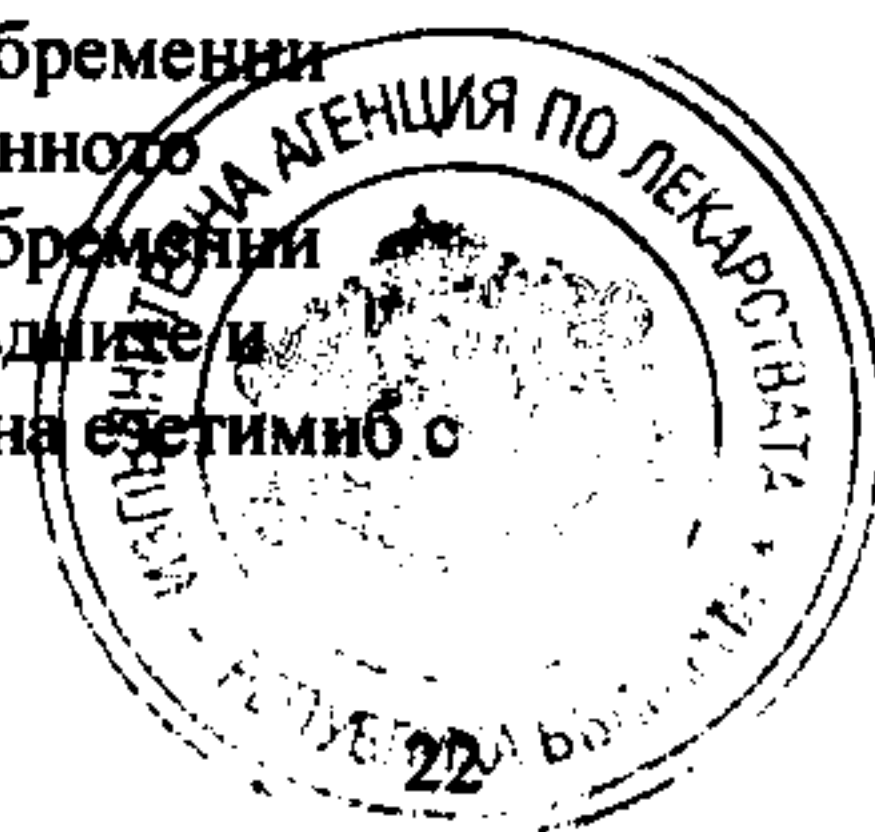
#### **Свързани с езетимиб**

Проучванията при животни относно хроничната токсичност на езетимиб не са установили прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани с езетимиб четири седмици ( $\geq 0,03$  mg/kg/ден), концентрацията на холестерола в жлъчката от жлъчния мехур е нараснала от 2,5 до 3,5. Независимо от това, в проучване при кучета, които са получавали до 300 mg/kg/ден езетимиб в продължение на една година, не е била установена повишена заболяемост от холелитиаза или други жлъчно-чернодробни нарушения. Значението на тези данни по отношение на прилагането на лекарствения продукт при хора не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на езетимиб, не може да се изключи.

В проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са били характерните за статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени в сравнение с наблюдаваните при самостоятелното използване на статини. Този резултат се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия между отделните лекарствени продукти при едновременното им приложение. Подобни взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. Миопатия при плъхове е настъпвала само след прилагане на дози, няколко пъти по-високи от терапевтичните при хората (приблизително 20 пъти за AUC при статините и 500 до 2 000 пъти AUC за активните метаболити).

В поредица *in vivo* и *in vitro* проби езетимиб, приложен самостоятелно или съвместно със статини, не е изявил генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са били негативни.

Езетимиб не е повлиял фертилността при мъжки или женски плъхове, нито е бил установен тератогенен ефект при зайци или плъхове, както и не са били повлияни пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб е преминавал през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократно дози от 1 000 mg/kg/дневно. Едновременното прилагане на езетимиб и статини не е имало тератогенен ефект при плъхове. При бременни зайци са били наблюдавани малък процент деформитети в скелета (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени). Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин е довело до летални за ембрионите ефекти.





## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg таблетки и 4 mg/10 mg таблетки

Вътрегранулиращи съставки:

Натриев лаурилсулфат

Повидон

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Външен слой на гранулите:

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер (OPA/Al/PVC/Al фолио): 28, 30, 56, 60, 84, 90 и 100 таблетки, в картонена кутия.

Блистер (OPA/Al/PVC/Al фолио), календарна опаковка: 28, 56 и 84 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Ко-Питипикс 2 mg/10 mg – Рег. №:

Ко-Питипикс 4 mg/10 mg – Рег. №:

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА**





## **УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване за употреба:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

