FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pitavastatina Pensa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Pitavastatina Pensa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Pitavastatina Pensa 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pitavastatina Pensa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 1,05 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 1 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Pensa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 2,09 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 2 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Pensa 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido recubierto con película contiene 4,18 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 4 mg de pitavastatina

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido de Pitavastatina Pensa 1 mg contiene 63,09 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Pitavastatina Pensa 2 mg contiene 126,17 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de Pitavastatina Pensa 4 mg contiene 252,34 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1..

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Pitavastatina Pensa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos, biconvexos de color blanco, no ranurados y con el logo‘P1’ en un lado.

Pitavastatina Pensa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos, biconvexos de color blanco, no ranurados y con el logo‘P2’ en un lado.

Pitavastatina Pensa 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos, biconvexos de color blanco, ranurados en un lado y con el logo ‘P4’ en el otro lado. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL(C-LDL), en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sean inadecuados.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Los pacientes deben seguir una dieta baja en colesterol antes de iniciar el tratamiento. Es importante que todos los pacientes continúen con un control alimentario durante el tratamiento.

La dosis inicial habitual es de 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe efectuar a intervalos de 4 semanas o más. Las dosis deben personalizarse en función de los niveles de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. La dosis máxima diaria es de 4 mg.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes mayores de 70 años (ver secciones 5.1 y 5.2).

Población pediátrica:

Adolescentes y niños a partir de 6 años:
El uso de pitavastatina en niños solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia y la evolución deberá revisarse periódicamente.

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dosis inicial habitual es de 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe efectuarse a intervalos de 4 semanas o más. Las dosis deben personalizarse en función de los niveles de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente.

En niños de 6 a 9 años, la dosis diaria máxima es de 2 mg. En niños a partir de 10 años, la dosis máxima diaria es de 4 mg (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Niños menores de 6 años:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de pitavastatina en niños menores de 6 años y no se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve, aunque pitavastatina debe utilizarse con precaución. Los datos con dosis de 4 mg son limitados en todos los grados de insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis de 4 mg se utilizará únicamente con un control cuidadoso después del ajuste gradual de la dosis. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada
La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se puede administrar una dosis diaria máxima de 2 mg con un control cuidadoso (ver secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración
Únicamente por vía oral y debe tragarse entero. Pitavastatina Pensa puede tomarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. Es preferible que el paciente tome el comprimido a la misma hora cada día. El tratamiento con estatinas es generalmente más eficaz por la noche debido al ritmo circadiano del metabolismo lipídico.

En caso de que un niño o un adolescente no puedan tragar el comprimido, puede dispersarse el comprimido en un vaso de agua y tomarlo inmediatamente. Para asegurar que se toma la dosis exacta, se deberá enjuagar el vaso con más agua y beberse inmediatamente. Los comprimidos no deberán dispersarse en zumos de frutas ácidas ni en leche.

4.3. Contraindicaciones

Pitavastatina está contraindicado:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 u otras estatinas
- en pacientes con insuficiencia hepática severa, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas (por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN])
- en pacientes con miopatía
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos musculares
Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), existe la posibilidad de desarrollar mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rabdomiolisis. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma muscular. Deben determinarse los niveles de la creatina cinasa (CK) en cualquier paciente que notifique dolor muscular, dolor muscular a la palpación o debilidad muscular, especialmente si vienen acompañados de malestar general o fiebre.

La creatina cinasa no debe determinarse después de haber realizado ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra causa alternativa del aumento de la creatina cinasa que pudiera dar lugar a una mala interpretación de los resultados. Cuando se observen concentraciones de CK elevadas (>5 x LSN), deberá realizarse una prueba confirmatoria a los 5 - 7 días.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.
Pitavastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad. El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de pitavastatina y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica

<u>Antes del tratamiento</u>
Al igual que con otras estatinas, pitavastatina deberá prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiolisis. Se deberá determinar el nivel de la creatina cinasa a fin de establecer un valor basal de referencia en las siguientes situaciones:
- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios,
- antecedente de toxicidad muscular previa a un fibrato u otra estatina,
- antecedentes de enfermedad hepática o abuso de alcohol,
- pacientes de edad avanzada (más de 70 años) con otros factores de riesgo o predisposición a rabdomiolisis.

En dichos casos, se recomienda un control clínico y deberá sopesarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible efecto. El tratamiento con pitavastatina no debe iniciarse si los valores de CK son > 5 x LSN.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Durante el tratamiento
Se debe pedir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier dolor, debilidad o calambres musculares. Se deberán determinar los niveles de CK e interrumpir el tratamiento en caso de que sean altos (> 5 x LSN). Se debe considerar la suspensión del tratamiento si los síntomas musculares son severos, incluso si los niveles de CK son ≤ 5 x LSN. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK vuelven a los niveles normales, se puede considerar volver a administrar pitavastatina a una dosis de 1mg y con un control cuidadoso.

Efectos hepáticos
Al igual que con otras estatinas, pitavastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman habitualmente una gran cantidad de alcohol. Se deben efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con pitavastatina y a continuación periódicamente durante el tratamiento. El tratamiento con pitavastatina deberá suspenderse en aquellos pacientes con un aumento persistente en las transaminasas séricas (ALAT y ASAT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad.

Efectos renales
Pitavastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La dosis se incrementará únicamente con un control cuidadoso. La dosis de 4mg no está recomendada en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa (ver sección 4.2).

Diabetes Mellitus
Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30Kg/m2, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales. Sin embargo, no hay ningún indicio confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina en los estudios de farmacovigilancia post-comercialización o en los estudios prospectivos (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial
Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Población pediátrica
Los datos sobre el efecto a largo plazo en el crecimiento y la maduración sexual en pacientes pediátricos a partir de 6 años que toman pitavastatina son limitados. Las adolescentes deben recibir asesoramiento sobre las precauciones anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con pitavastatina (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otros efectos
Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con pitavastatina durante el tratamiento con eritromicina, otros antibióticos macrólidos o ácido fusídico (ver sección 4.5). Pitavastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos que se sabe que producen miopatía (p. ej.: fibratos o niacina, ver sección 4.5).

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de *novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Pitavastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Advertencia sobre excipientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La pitavastatina es activamente transportada a los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos (incluyendo polipéptidos transportadores aniónicos orgánicos, OATP), que pueden intervenir en alguna de las siguientes interacciones.

Ciclosporina: La coadministración de una sola dosis de ciclosporina con pitavastatina en estado estacionario produjo un aumento de 4,6 veces en el AUC de la pitavastatina. No se conoce el efecto de ambos fármacos al llegar a su estado de equilibrio. Pitavastatina está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina (ver sección 4.3).

Eritromicina: La coadministración con pitavastatina produjo un aumento de 2,8 veces en el AUC de la pitavastatina. Se recomienda suspender temporalmente pitavastatina durante el tratamiento con eritromicina u otros antibióticos macrólidos.

Gemfibrozilo y otros fibratos: El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. La coadministración de fibratos con estatinas se ha asociado a un aumento de miopatía y rabdomiolisis. Pitavastatina debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con fibratos (ver sección 4.4). En los estudios farmacocinéticos, la coadministración de pitavastatina con gemfibrozilo produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC de la pitavastatina, mientras que con fenofibrato se produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de la pitavastatina.

Niacina: No se han realizado estudios de interacción con pitavastatina y niacina. El uso de niacina sola se ha asociado a miopatía y rabdomiolisis al utilizarse en monoterapia. Por lo tanto, pitavastatina debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con niacina.

Ácido fusídico: El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de pitavastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

Rifampicina: La coadministración con pitavastatina al mismo tiempo produjo un aumento de 1,3 veces en el AUC de la pitavastatina debido a la reducción de la captación hepática.

Inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa: La coadministración de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir o efavirenz con pitavastatina al mismo tiempo puede ocasionar cambios menores en el AUC de la pitavastatina.

La ezetimiba y su metabolito glucurónido inhiben la absorción del colesterol alimentario y biliar. La coadministración de pitavastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de ezetimiba o del metabolito glucurónido, y la ezetimiba no tuvo ningún impacto en las concentraciones plasmáticas de pitavastatina.

Inhibidores de CYP3A4: Los estudios de interacción con itraconazol y zumo de pomelo, inhibidores conocidos de CYP3A4, no mostraron ningún efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de pitavastatina.

La digoxina, un sustrato conocido de glicoproteina-P, no mostró ninguna interacción con pitavastatina. Durante la coadministración, no hubo ningún cambio significativo en las concentraciones de pitavastatina o de digoxina.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Warfarina: La farmacocinética y la farmacodinámica en estado de equilibrio (razón internacional normalizada [INR] y tiempo de protrombina [TP]) de la warfarina en voluntarios sanos no se vieron afectadas por la coadministración de pitavastatina 4mg al día. Sin embargo, al igual que con otras estatinas, se debe controlar el tiempo de protrombina o la razón internacional normalizada a los pacientes que reciben warfarina cuando se añade pitavastatina a su terapia.

Glecapebrir y pibrentasvir: La administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y glecapebrir/pibrentasvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. La pitavastatina no ha sido estudiada pero es posible que ocurra la misma interacción. Se recomienda la dosis más baja de pitavastatina al inicio del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir y se recomienda la monitorización clínica de los pacientes que reciben esta combinación.

Población pediátrica
Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado solo en adultos. Se desconoce el grado de las interacciones en la población pediátrica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Pitavastatina está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pitavastatina. Ya que el colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol son esenciales para el desarrollo del feto, el posible riesgo de inhibición de la HMG-CoA reductasa supera los beneficios del tratamiento durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, pero no han mostrado potencial teratogénico (ver sección 5.3). Si la paciente tiene previsto quedarse embarazada, el tratamiento debe suspenderse al menos un mes antes de concebir. Si una paciente se queda embarazada durante el uso de pitavastatina, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia
Pitavastatina está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). La pitavastatina se excreta en la leche de rata. Se desconoce si se excreta en la leche materna humana.

Fertilidad
No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe ningún patrón de reacciones adversas que indique que los pacientes que toman pitavastatina vayan a sufrir alguna alteración de la capacidad para conducir y utilizar máquinas peligrosas, pero debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia durante el tratamiento con pitavastatina.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En ensayos clínicos controlados, a las dosis recomendadas, menos del 4% de los pacientes tratados con pitavastatina abandonaron los ensayos debido a las reacciones adversas. La reacción adversa relacionada con la pitavastatina notificada con mayor frecuencia en los ensayos clínicos controlados fue la mialgia.

Resumen de las reacciones adversas
Las reacciones adversas y las frecuencias observadas en los ensayos clínicos controlados y en los estudios de extensión en todo el mundo, a las dosis recomendadas, se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Poco frecuentes: Anemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: Anorexia

Trastornos psiquiátricos
Poco frecuentes: Insomnio

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Cefalea
Poco frecuentes: Mareos, disgeusia, somnolencia
Frecuencia no conocida: Miastenia grave

Trastornos oculares
Raras: Reducción de la agudeza visual
Frecuencia no conocida: Miastenia ocular

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Acúfenos

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas
Poco frecuentes: Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos
Raras: Glosodinia, pancreatitis aguda

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Aumento de las transaminasas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa)
Raras: Ictericia colestática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Prurito, exantema
Raras: Urticaria, eritema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Mialgia, artralgia
Poco frecuentes: Espasmos musculares
Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Polaquiuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: Astenia, malestar, fatiga, edema periférico

Se observaron aumentos de la creatina cinasa en sangre >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 49 de los 2.800 pacientes (1,8%) que recibieron pitavastatina en los ensayos clínicos controlados. Rara vez se produjeron niveles ≥10 veces el LSN con síntomas musculares concurrentes y se observaron en un único paciente de los 2.406 tratados con pitavastatina 4mg (0,04%) en el programa de los ensayos clínicos.

Población pediátrica
La base de datos de seguridad clínica incluye los datos de seguridad de 142 pacientes pediátricos tratados con pitavastatina, de los cuales 87 pacientes tenían entre 6 y 11 años y 55 pacientes tenían entre 12 y 17 años. En total, 91 pacientes recibieron pitavastatina durante 1 año, 12 pacientes recibieron pitavastatina durante 2,5 años y 2 pacientes durante 3 años. Menos de un 3 % de los pacientes tratados con pitavastatina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

abandonaron debido a los acontecimientos adversos. Las reacciones adversas asociadas a pitavastatina comunicadas con mayor frecuencia en el programa clínico fueron cefalea (4,9 %), mialgia (2,1 %) y dolor abdominal (4,9 %). Según los datos disponibles, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sean similares en niños, adolescentes y adultos.

Experiencia post-comercialización
Se realizó un estudio prospectivo de farmacovigilancia post-comercialización durante dos años en casi 20.000 pacientes en Japón. La gran mayoría de los 20.000 pacientes del estudio recibieron tratamiento con 1 o 2 mg de pitavastatina y no con 4 mg. El 10,4% de los pacientes notificó reacciones adversas en las que no pudo excluirse una relación causal con la pitavastatina, y el 7,4% de los pacientes abandonó el tratamiento debido a las reacciones adversas. El índice de mialgia fue del 1,08%. La mayoría de las reacciones adversas fueron de carácter leve. Los índices de reacciones adversas fueron mayores a lo largo de dos años en pacientes con antecedentes de alergia a los medicamentos (20,4%), o con enfermedad hepática o renal (13,5%).

A continuación, se enumeran las reacciones adversas y las frecuencias observadas en el estudio prospectivo de farmacovigilancia post-comercialización pero no en los ensayos clínicos controlados de todo el mundo, a las dosis recomendadas.

Trastornos hepatobiliares
Raras: Función hepática anormal, trastorno hepático

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Raras: Miopatía, rabdomiolisis

En el estudio de farmacovigilancia post-comercialización se notificaron dos casos de rabdomiolisis que requirieron hospitalización (0,01% de los pacientes).
Además, se han notificado de manera espontánea (post-comercialización) algunos casos de efectos musculoesqueléticos que incluyen mialgia y miopatía en pacientes tratados con pitavastatina a todas las dosis recomendadas. Se han recibido asimismo notificaciones espontáneas de rabdomiolisis, con y sin insuficiencia renal aguda, incluida rabdomiolisis mortal.
Se han registrado los siguientes eventos recibidos (la frecuencia está basada en la observación de los estudios post-comercialización):

Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuentes: hipoestesia.

Trastornos gastrointestinales
Raras: molestias gastrointestinales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: Angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: Síndrome tipo lupus

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Raras: Ginecomastia

Efectos de clase de las estatinas
Se han notificado las siguientes reacciones adversas con algunas estatinas:
- Alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas
- Pérdida de memoria
- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos prolongados (ver

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sección 4.4)
- Diabetes Mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas ≥ 5,6 mmol/L, el IMC > 30kg/m2, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

No hay ningún tratamiento específico en caso de sobredosis. Se deberá tratar al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de apoyo según proceda. Deben controlarse la función hepática y los niveles de creatina cinasa (CK). Es poco probable que la hemodiálisis aporte algún beneficio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Código ATC: C10A A08.

Mecanismo de acción
La pitavastatina inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol, e inhibe la síntesis del colesterol en el hígado. Como consecuencia de esto, aumenta el número de los receptores LDL hepáticos, lo que fomenta la captación del LDL circulante de la sangre, y reduce las concentraciones sanguíneas de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL). La inhibición sostenida de la síntesis hepática del colesterol reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad en la sangre, lo que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG).

Efectos farmacodinámicos
Pitavastatina reduce los niveles altos de C-LDL, colesterol total y triglicéridos y aumenta el colesterol HDL (C- HDL). Reduce la Apo B y produce aumentos variables de la Apo A1 (ver la Tabla 1). Asimismo, reduce el C-noHDL y las relaciones elevadas de CT/C-HDL y de Apo B/Apo A1.

Tabla 1. Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Porcentaje medio ajustado por el valor basal a lo largo de 12 semanas)

Dosis	N	C-LDL	CT*	C-HDL	TG	Apo B	Apo A1
Placebo	**51**	**-4,0**	**-1,3**	**2,5**	**-2,1**	**0,3**	**3,2**
1 mg	**52**	**-33,3**	**-22,8**	**9,4**	**-14,8**	**-24,1**	**8,5**
2 mg	**49**	**-38,2**	**-26,1**	**9,0**	**-17,4**	**-30,4**	**5,6**
4 mg	**50**	**-46,5**	**-32,5**	**8,3**	**-21,2**	**-36,1**	**4,7**

*sin ajustar

Eficacia clínica
En estudios clínicos controlados en los que participaron un total de 1.687 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, incluidos 1.239 pacientes tratados con las dosis terapéuticas (valores basales medios de C-LDL alrededor de 4,8 mmol/l), pitavastatina redujo de forma constante las concentraciones de C- LDL, CT, C-noHDL, TG y Apo B y aumentó las concentraciones de C-HDL y Apo A1. Las relaciones de CT/C-HDL y Apo B/Apo A1 disminuyeron. El C-LDL disminuyó entre el 38 y el 39% con pitavastatina 2 mg y entre el 44 y el 45% con pitavastatina 4 mg. La mayoría de los pacientes que tomaron 2 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

lograron el objetivo del tratamiento de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) en cuanto al C-LDL (<3 mmol/l).

En un ensayo clínico controlado con 942 pacientes ≥65 años (434 tratados con pitavastatina 1 mg, 2 mg o 4 mg) con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (valores basales medios de C-LDL alrededor de 4,2 mmol/l), los valores de C-LDL disminuyeron en un 31%, 39,0% y 44,3%, respectivamente, y alrededor del 90% de los pacientes lograron el objetivo del tratamiento de la EAS. Más del 80% de los pacientes tomaban medicamentos concomitantes, pero la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de tratamiento, y menos del 5% de los pacientes abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas. Los resultados de seguridad y eficacia fueron similares en los pacientes de los diferentes subgrupos de edad (65-69, 70-74 y ≥75 años).

En ensayos clínicos controlados en los que participaron un total de 761 pacientes (507 tratados con pitavastatina 4mg) que tenían hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, con 2 o más factores de riesgo cardiovascular (valores basales medios de C-LDL de alrededor de 4,1 mmol/l), o dislipidemia mixta con diabetes de tipo 2 (valores basales medios de C-LDL de alrededor de 3,6 mmol/l), aproximadamente el 80% logró el objetivo relevante de la EAS (bien 3 ó 2,5 mmol/l, dependiendo del riesgo). El C-LDL se redujo en un 44% y un 41%, respectivamente, en los grupos de pacientes.

En estudios a largo plazo de hasta 60 semanas de duración en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, se ha mantenido la consecución del objetivo de la EAS por las reducciones persistentes y estables de C-LDL, y las concentraciones de C-HDL han continuado en aumento. En un estudio de 1.346 pacientes que habían completado 12 semanas de tratamiento con estatinas (reducción del C-LDL del 42,3%, consecución del objetivo de la EAS del 69%, aumento del C-HDL del 5,6%), los valores después de otras 52 semanas de tratamiento con 4mg de pitavastatina fueron una reducción del C-LDL del 42,9%, consecución del objetivo de la EAS del 74% y aumento del C-HDL del 14,3%.

En una ampliación del estudio de farmacovigilancia de dos años realizado en Japón (LIVES-01, ver sección 4.8), 6.582 pacientes con hipercolesterolemia que habían sido tratados con 1 mg, 2 mg o 4 mg de pitavastatina durante 2 años, continuaron en tratamiento durante 3 años más (5 años de tratamiento en total).

Durante este estudio de 5 años, la reducción (–30,5 %) del C-LDL se mantuvo desde el tercer mes durante todo el estudio, los valores de C-HDL aumentaron de un 1,7 % a los 3 meses hasta un 5,7 % a los 5 años, observándose aumentos mayores en C-HDL en los pacientes con valores basales de C-HDL más bajos (<40mg/dl); p. ej., se observaron niveles séricos que aumentaron en un 11,9 % a los 3 meses hasta un 28,9 % a los 5 años.

Aterosclerosis
En el estudio JAPAN-ACS se compararon los efectos del tratamiento durante 8 a 12 meses con 4 mg de pitavastatina o 20 mg de atorvastatina sobre el volumen de placa coronaria en 251 pacientes que se sometieron a una intervención coronaria percutánea para el síndrome coronario agudo, guiada por ecografía intravascular. En este estudio se demostró una reducción del 17 % aproximadamente en el volumen de placa con ambos tratamientos (–16,9 ± 13,9 % con pitavastatina y –18,1 ± 14,2 % con atorvastatina). Se demostró la no inferioridad entre pitavastatina y atorvastatina y viceversa. En ambos casos, la regresión de la placa se asoció a una remodelación de los vasos negativa (113,0 a 105,4 mm3).

A diferencia de los hallazgos observados en los estudios controlados con placebo, en este estudio no hubo una correlación significativa entre la reducción del C-LDL y la regresión de la placa.

No se han evaluado todavía los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y la morbilidad.

Diabetes mellitus
En un estudio abierto, prospectivo y controlado realizado en 1.269 pacientes japoneses con trastornos de tolerancia a la glucosa aleatorizados a modificar su estilo de vida con o sin pitavastatina 1 mg o 2 mg al día, el 45,7 % de los pacientes del grupo control desarrollaron diabetes en comparación con el 39,9 % de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes del grupo de pitavastatina a lo largo de un periodo de 2,8 años, razón de riesgo de 0,82 [IC del 95 %: 0,68-0,99].

En un metanálisis de 4.815 pacientes no diabéticos incluidos en estudios doble ciego, controlados y aleatorizados de al menos 12 semanas de duración (seguimiento medio ponderado de 17,3 semanas [DE 17,7 semanas]) se demostró un efecto neutro de pitavastatina en el riesgo de diabetes de nueva aparición (0,98 % de los pacientes del grupo control y 0,50 % de los pacientes del grupo de pitavastatina desarrollaron diabetes, riesgo relativo de 0,70 [IC del 95 %: 0,30-1,61]); el 6,5 % (103/1579) de los pacientes del grupo control recibió placebo y el resto fue tratado con estatinas, entre ellas atorvastatina, pravastatina y simvastatina.

Población pediátrica
En el estudio NK-104-4.01EU doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo, llevado a cabo en niños y adolescentes (n=106; 48 varones y 58 mujeres de ≥6 años y <17 años) con hiperlipidemia de alto riesgo (niveles plasmáticos de C-LDL en ayunas ≥160 mg/dl [4,1 mmol/l] o C-LDL ≥130 mg/dl [3,4 mmol/l] con factores de riesgo adicionales), se les administraron 1 mg, 2 mg o 4 mg de pitavastatina o placebo cada día durante 12 semanas. Al comienzo del estudio, la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de hipercolesterolemia familiar heterocigótica, aproximadamente un 41 % de los pacientes tenía de 6 a <10 años y aproximadamente un 20 %, 9 %, 12 % y 9 % estaban en los estadios II, III, IV y V de la escala de Tanner, respectivamente. El C-LDL medio se redujo en un 23,5 %, 30,1 % y 39,3 % con pitavastatina a las dosis de 1 mg, 2 mg y 4 mg, respectivamente, en comparación con un 1,0 % en el caso del placebo.

En el estudio NK-104-4.02EU, estudio abierto de extensión para valorar la seguridad y de 52 semanas de duración, llevado a cabo en niños y adolescentes (n=113, incluidos 87 pacientes del estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración; 55 varones y 58 mujeres de ≥6 años y <17 años) con hiperlipidemia de alto riesgo recibieron pitavastatina durante 52 semanas. Todos los pacientes comenzaron el tratamiento con 1 mg de pitavastatina al día. Se permitió un ajuste gradual de la dosis de pitavastatina a 2 mg y 4 mg para alcanzar el nivel objetivo óptimo de C-LDL con el tratamiento de <110 mg/dl (2,8 mmol/l) en función de los valores de C-LDL de la semana 4 y la semana 8. Al comienzo del estudio, aproximadamente un 37 % de los pacientes tenía de 6 a <10 años y aproximadamente un 22 %, 11 %, 12 % y 13 % estaban en los estadios II, III, IV y V de la escala de Tanner, respectivamente. Se incrementó la dosis de pitavastatina a 4 mg diarios a la mayoría de los pacientes (n=103), Disminuyendo el C-LDL medio en un 37,8 % en la variable de evaluación al final de la semana 52. En total, 47 pacientes (42,0 %) alcanzaron el objetivo de C-LDL mínimo de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés) de <130 mg/dl y 23 pacientes (20,5 %) alcanzaron el objetivo de C-LDL ideal de la AHA de <110 mg/dl en la semana 52. El C-LDL medio disminuyó en un 40,2 % en los pacientes de ≥6 a <10 años (n=42), un 36,7 % en los pacientes de ≥10 a <16 años (n=61) y un 34,5 % en los pacientes de ≥16 a <17 años (n=9) en la variable de evaluación de la semana 52. El sexo de los pacientes no pareció afectar a la respuesta. Además, el valor medio del colesterol total disminuyó en un 29,5 % y el valor medio de los triglicéridos disminuyó en un 7,6 % en la variable de evaluación de la semana 52.

El Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en niños menores de 6 años y en el tratamiento de niños de todas las edades con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Población con VIH

La eficacia de la pitavastatina y otras estatinas en términos del C-LDL es menor en pacientes con hipercolesterolemia asociada a la infección por el VIH o a su tratamiento, en comparación con los pacientes que presentan hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta sin VIH.

En el ensayo INTREPID, un total de 252 pacientes con infección por el VIH que presentaban dislipidemia (n = 126 por grupo) iniciaron un período de 4 semanas de reposo farmacológico/con dieta. A continuación, se aleatorizó a estos pacientes para recibir una dosis diaria de 4 mg de pitavastatina o 40 mg de pravastatina durante 52 semanas. El criterio de valoración principal de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

eficacia se evaluó en la semana 12.

El C-LDL sérico en ayunas disminuyó entre un 31 % y un 30 % en el grupo tratado con pitavastatina, y entre un 21 % y un 20 % en el grupo tratado con pravastatina durante 12 y 52 semanas, respectivamente (diferencia media entre tratamientos, según el método de los mínimos cuadrados, del –9,8 % [p <0,0001] en la semana 12 y del –8,4 % [p = 0,0007] en la semana 52). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos en términos del cambio porcentual medio desde el momento basal hasta las semanas 12 y 52 en los criterios de valoración secundarios de la eficacia, como el colesterol total (CT), el colesterol distinto al HDL y la Apo B: el grupo tratado con pitavastatina mostró una mayor disminución que el grupo tratado con pravastatina para cada parámetro. No se observaron nuevas señales relativas a la seguridad ni acontecimientos adversos con 4 mg de pitavastatina. En la semana 52, se notificó el fracaso virológico (definido como un valor de carga viral de >200 copias/ml de ARN del VIH-1 y un aumento >0,3 log con respecto al momento basal) para 4 sujetos (3,2 %) del grupo tratado con pitavastatina y para 6 sujetos (4,8 %) del grupo tratado con pravastatina. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción
La pitavastatina se absorbe de forma rápida desde el tracto gastrointestinal alto y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de una hora después de la administración oral. La absorción no se ve afectada por los alimentos. El medicamento sin alterar se somete a circulación enterohepática y se absorbe bien desde el yeyuno y el íleon. La biodisponibilidad absoluta de la pitavastatina es del 51%.

Distribución
La pitavastatina se fija a las proteínas plasmáticas humanas en más del 99%, principalmente a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa 1, y el volumen medio de distribución es aproximadamente de 133 l. La pitavastatina es activamente transportada a los hepatocitos, el lugar de acción y de metabolismo, por múltiples transportadores hepáticos, incluido el OATP1B1 y el OATP1B3. El AUC en plasma es variable con un rango de aproximadamente 4 veces entre los valores máximos y mínimos. Los estudios con SLCO1B1 (el gen que codifica OATP1B1) indican que mucha de la variabilidad en el AUC podría deberse al polimorfismo de este gen. La pitavastatina no es un substrato de la glicoproteína-P.

Biotransformación
La pitavastatina sin alterar es la fracción de medicamento predominante en el plasma. El metabolito principal es la lactona inactiva que se forma a través de un conjugado glucurónido de pitavastatina tipo éster por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A3 y 2B7). Los estudios in vitro, utilizando 13 isoformas del citocromo P450 (CYP) humano, indican que el metabolismo de la pitavastatina por CYP es mínimo; CYP2C9 (y en menor medida CYP2C8) es el responsable del metabolismo de la pitavastatina a metabolitos menores.

Eliminación
La pitavastatina sin alterar se elimina rápidamente del hígado en la bilis, pero se somete a recirculación enterohepática, lo que contribuye a su duración de acción. Menos del 5% de la pitavastatina se excreta en la orina. La semivida de eliminación plasmática oscila entre 5,7 horas (dosis única) y 8,9 horas (estado estacionario) y la media geométrica aparente de la eliminación oral es de 43,4 l/h después de una dosis individual.

Efecto de los alimentos
La concentración plasmática máxima de la pitavastatina se redujo en el 43% cuando se tomó con una comida rica en grasas, pero el AUC se mantuvo sin cambios.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos jóvenes y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes de edad avanzada (≥65 años), el AUC de la pitavastatina fue 1,3 veces más alto en los pacientes de edad avanzada. Esto no tiene ningún efecto en la seguridad o eficacia de pitavastatina en los pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos.

Sexo: En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos de ambos sexos, el AUC de la pitavastatina fue 1,6 veces más alto en las mujeres. Esto no tiene ningún efecto en la seguridad o eficacia de pitavastatina en las mujeres en los ensayos clínicos.

Raza: No hubo diferencia en el perfil farmacocinético de la pitavastatina entre los voluntarios sanos japoneses y caucásicos cuando se tuvo en cuenta la edad y el peso.

Población pediátrica: Los datos farmacocinéticos disponibles en niños y adolescentes son limitados. En el estudio NK-104-4.01EU (ver sección 5.1), unas pocas muestras revelaron un efecto dosis-dependiente sobre las concentraciones plasmáticas de pitavastatina 1 hora después de la administración de la dosis. También había datos que apuntaban que la concentración 1 hora después de la administración estaba (inversamente) relacionada con el peso corporal y que puede ser mayor en niños que en adultos.

Insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal moderada y en aquellos en hemodiálisis los aumentos en el AUC fueron de 1,8 veces y de 1,7 veces respectivamente (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática: En los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) el AUC fue 1,6 veces más alto que en los sujetos sanos, mientras que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) el AUC fue 3,9 veces más alto. Se recomiendan restricciones en la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver sección 4.2). Pitavastatina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Se observaron signos de toxicidad renal en monos con exposiciones superiores a las alcanzadas en seres humanos adultos que recibieron la dosis máxima diaria de 4 mg y la excreción urinaria desempeña un papel mucho más importante en el mono que en otras especies animales. Los estudios in vitro con microsomas hepáticos indican que un metabolito especifico de mono puede estar implicado. Es poco probable que los efectos renales observados en los monos tengan relevancia clínica para los seres humanos, sin embargo, el potencial de reacciones adversas renales no puede descartarse por completo.

La pitavastatina no tuvo ningún efecto en la fertilidad ni en la reproducción y no hubo indicios de potencial teratogénico. Sin embargo, se observó toxicidad materna a altas dosis. Un estudio en ratas indicó mortalidad materna a término o cerca de la fecha de término, acompañada de muertes fetales o neonatales a dosis de 1 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces superiores a la dosis más alta en seres humanos en función del AUC).
No se han realizado estudios en animales jóvenes

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Lactosa monohidrato
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
Hipromelosa
Hidróxido de magnesio
Estearato de magnesio

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Recubrimiento
Opadry Y-1-7000: Hipromelosa, Dióxido de titanio (E-171) y Macrogol.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original (blister) para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/aluminio en cajas de 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios