

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 4 mg/10 mg comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 2 mg de pitavastatina y 10 mg de ezetimiba.

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 4 mg/10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 4 mg de pitavastatina y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente con efecto conocido

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 153,34 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 4 mg/10 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 151,35 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos

Comprimidos blancos o blanquecinos, ovalados, biconvexos, marcados con B2 en una de las caras.

Dimensiones del comprimido: aproximadamente 13 mm × 6 mm.

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 4 mg/10 mg comprimidos

Comprimidos blancos o blanquecinos, ovalados, biconvexos, marcados con B4 en una de las caras.

Dimensiones del comprimido: aproximadamente un diámetro de 9 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pitavastatina/ezetimiba está indicado como terapia sustitutiva complementaria a la dieta y otros tratamientos no farmacológicos para su uso en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluida la hipercolesterolemia familiar y no familiar heterocigótica o la dislipidemia combinada (mixta), que están adecuadamente controlados con pitavastatina y ezetimiba administradas de forma concomitante a la misma dosis que contiene la combinación de dosis fijas, pero en forma de productos separados.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes deben seguir una dieta para reducir el colesterol antes del tratamiento. Es importante que todos los pacientes continúen con el control dietético durante el tratamiento.

La dosis recomendada de pitavastatina/ezetimiba es de un comprimido al día.

Antes de cambiar a pitavastatina/ezetimiba, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de pitavastatina/ezetimiba debe basarse en función de las dosis de los componentes por separado utilizado en el momento del cambio.

Pitavastatina/ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo deben realizarse con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fijas de la concentración correspondiente.

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes mayores (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis de pitavastatina 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, pitavastatina/ezetimiba 4 mg/10 mg se utilizará ÚNICAMENTE con un control cuidadoso después del ajuste gradual de la dosis. La dosis de 4 mg/10 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4. y 5.2).

No es necesario ajustar la dosis de ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

La dosis de 4 mg/10 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Se puede administrar una dosis diaria máxima de 2 mg/10 mg con estrecha monitorización a estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). El tratamiento con pitavastatina/ezetimiba no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. El tratamiento con pitavastatina/ezetimiba está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pitavastatina/ezetimiba en niños menores de 18 años. Pitavastatina/ezetimiba no está recomendado en pacientes menores de 18 años. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede realizar ninguna recomendación sobre la posología.

#### Forma de administración

Pitavastatina/ezetimiba puede tomarse a cualquier hora del día con o sin alimentos. El comprimido se debe tragar con un vaso de agua a la misma hora cada día. El tratamiento con estatinas es generalmente más eficaz por la noche debido al ritmo circadiano del metabolismo lipídico.

### **4.3 Contraindicaciones**

Pitavastatina/ezetimiba está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida a pitavastatina, ezetimiba o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 u otras estatinas.
- en pacientes con insuficiencia hepática grave, 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 (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados (ver sección 4.6).

#### 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, rabdomiólisis. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma muscular. Deben determinarse los niveles de la creatinquinasa (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.

En la experiencia poscomercialización con ezetimiba, se han notificado casos de miopatía y rabdomiólisis. La mayoría de los pacientes que desarrollaron rabdomiólisis tomaban una estatina concomitantemente con ezetimiba. Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o se confirma mediante un nivel de creatina fosfoquinasa (CPK) superior a 10 veces al LSN (límite superior normal), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba. Se debe informar a todos los pacientes que inicien el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba del riesgo de miopatía y se les debe indicar que comuniquen inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicables (ver sección 4.8).

La creatinquinasa no debe determinarse después de haber realizado ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra causa alternativa del aumento de la creatinquinasa, ya que puede alterar la interpretación de los resultados. Cuando se observen concentraciones de CK elevadas ( $>5$  x LSN), deberá repetirse la determinación a los 5 - 7 días para confirmar el resultado.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrosante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatinquinasa 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 ni dentro de los 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento con dicho antibiótico. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento del mismo. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas simultáneamente (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/ezetimiba y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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/ezetimiba 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.

##### Antes del tratamiento

Al igual que con otras estatinas, pitavastatina/ezetimiba deberá prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a la rabdomiólisis. Se deberá determinar el nivel de la creatinquinasa a fin de establecer un valor basal de referencia en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios,

- antecedentes 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 rabiomólisis.

En dichos casos, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso y deberá sopesarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio. El tratamiento con pitavastatina/ezetimiba no debe iniciarse si los valores de CK son  $> 5 \times \text{LSN}$ .

### Durante el tratamiento

Se debe pedir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier dolor, debilidad o calambres musculares. Se deberán determinar los niveles de creatinquinasa e interrumpir el tratamiento en caso de que se eleven ( $> 5 \times \text{LSN}$ ). Se debe considerar interrumpir el tratamiento si los síntomas musculares son graves, incluso si los niveles de CK son  $\leq 5 \times \text{LSN}$ . 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 1 mg con una estrecha monitorización.

### *Efectos hepáticos*

Pitavastatina/ezetimiba está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Dado que no se conocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se recomienda la administración de pitavastatina/ezetimiba en estos casos (ver sección 5.2).

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 y a continuación periódicamente durante el tratamiento. El tratamiento deberá suspenderse en aquellos pacientes con un aumento persistente en las transaminasas séricas (ALAT y ASAT) por encima de 3 veces el LSN.

En ensayos controlados de coadministración de ezetimiba con una estatina, se han observado elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3 \times \text{LSN}$ ).

### *Efectos renales*

Pitavastatina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La dosis se incrementará únicamente con un control cuidadoso. La dosis de 4 mg no está recomendada en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave (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,  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 pos-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.

### *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).

### *Fibratos*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha coleditiasis en un paciente que está recibiendo pitavastatina/ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver secciones 4.5 y 4.8).

### *Ciclosporina*

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo este medicamento y ciclosporina (ver sección 4.5).

### *Anticoagulantes*

Si se añade pitavastatina/ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente (ver sección 4.5).

### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Lactosa

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

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### *Asociadas con pitavastatina*

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 ABC 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 ABC 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 con miopatía. La coadministración de fibratos con estatinas se ha asociado a un aumento de miopatía y rbdomiólisis. 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 ABC de la pitavastatina, mientras que con fenofibrato el ABC aumentó 1,2 veces.

*Niacina*: no se han realizado estudios de interacción con pitavastatina y niacina. El uso de niacina sola se ha asociado con miopatía y rabdomiólisis 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 rabdomiólisis 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 rabdomiólisis (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 ABC de la pitavastatina debido a una menor 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 ABC de la pitavastatina.

*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 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.

*Digoxina*: un sustrato conocido de glicoproteína-P, no mostró ninguna interacción con pitavastatina. Durante la co-administración, no hubo ningún cambio significativo en las concentraciones de pitavastatina o de digoxina.

*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 4 mg 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.

*Glecaprevir y pibrentasvir*: la administración concomitante de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y glecaprevir/pibrentasvir puede aumentar la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Aunque no se ha estudiado con pitavastatina, es probable que ocurra la misma interacción. Se recomienda administrar la dosis más baja de pitavastatina al inicio del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir y realizar un seguimiento clínico 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.

#### *Asociadas con ezetimiba*

En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y fármacos metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 o por la N-acetiltransferasa.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida

o midazolam en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

#### *Antiácidos*

La administración concomitante de antiácidos redujo la tasa de absorción de ezetimiba, pero no tuvo efecto sobre su biodisponibilidad. Esta reducción de la tasa de absorción no se consideró clínicamente relevante.

#### *Colestiramina*

La administración concomitante de colestiramina redujo el valor medio del área bajo la curva (ABC) de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55%. Es posible que el incremento en la reducción de C-LDL que se produciría al añadir pitavastatina/ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

#### *Fibratos*

En pacientes que están recibiendo fenofibrato y pitavastatina/ezetimiba, los médicos deben conocer el posible riesgo de colelitiasis y enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8).

Si se sospecha colelitiasis en un paciente que está recibiendo pitavastatina/ezetimiba y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento deberá interrumpirse (ver sección 4.8).

La administración concomitante con fenofibrato o gemfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de pitavastatina/ezetimiba con otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción del colesterol a la bilis y producir colelitiasis. En estudios en animales, algunas veces ezetimiba aumentó el colesterol en la vesícula biliar pero no en todas las especies (ver sección 5.3). No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de este medicamento.

#### *Estatinas*

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando ezetimiba se administró junto con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

#### *Ciclosporina*

En un estudio, la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina superior a 50 ml/min y en tratamiento estable con ciclosporina, produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) del área bajo la curva (ABC) media para ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n = 17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, se encontró en un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos, una exposición a ezetimiba total 12 veces superior a la encontrada en sujetos control que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de 2 periodos en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días y una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, resultó en un aumento medio del 15% en el ABC de ciclosporina (intervalo del 10% de descenso al 51% de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis de 100 mg de ciclosporina sola. No se ha realizado un estudio controlado sobre el efecto de la administración conjunta de ezetimiba y ciclosporina sobre la exposición a ciclosporina en pacientes con trasplante renal. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba en pacientes que reciben ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo pitavastatina/ezetimiba y ciclosporina (ver sección 4.4).

#### *Anticoagulantes*

La administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo un efecto significativo sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina en un estudio en doce varones adultos sanos. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del cociente internacional normalizado (INR) en pacientes que tomaron ezetimiba con warfarina o fluindiona. Si se añade pitavastatina/ezetimiba a warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a fluindiona, el INR debe ser vigilado apropiadamente (ver sección 4.4).

### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Pitavastatina/ezetimiba está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (ver sección 4.3).

### Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba. 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 teratogenicidad (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/ezetimiba, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

### Lactancia

Pitavastatina se excreta en la leche de rata. Se desconoce si pitavastatina/metabolitos se excreta en la leche materna humana. Los estudios en ratas han demostrado que ezetimiba se excreta en la leche materna. Se desconoce si ezetimiba se elimina en la leche materna humana.

### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre pitavastatina y la fertilidad en humanos. En estudios preclínicos, la pitavastatina no tuvo efectos sobre la fertilidad o el rendimiento reproductivo. Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho y hembra (ver sección 5.3).

## **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, pero debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia durante el tratamiento con pitavastatina y ezetimiba, así como somnolencia durante el tratamiento con pitavastatina sola.

## **4.8 Reacciones adversas**

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ )
- Muy raras ( $< 1/10\ 000$ )
- Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

### 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.

En ensayos clínicos de hasta 112 semanas de duración, se administró 10 mg de ezetimiba diarios en monoterapia a 2.396 pacientes, con una estatina a 11.308 pacientes o con fenofibrato a 185 pacientes. Las reacciones adversas eran por lo general leves y pasajeras. La incidencia global de reacciones adversas fue similar entre ezetimiba y placebo. Del mismo modo, la tasa de abandonos por acontecimientos adversos fue también comparable entre ezetimiba y placebo.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia	
		Pitavastatina	Ezetimiba
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Anemia	Poco frecuente	–
	Trombocitopenia	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad, anafilaxia	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Anorexia	Poco frecuente	–
	Disminución del apetito	–	Poco frecuente
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnia	Poco frecuente	–
	Depresión	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Frecuente	Frecuente
	Parestesia	–	Poco frecuente
	Mareo	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
	Disgeusia, somnolencia, hipoestesia	Poco frecuente	–
	Miastenia gravis	Frecuencia no conocida	–
<i>Trastornos oculares</i>	Disminución de la agudeza visual	Raro	–
	Miastenia ocular	Frecuencia no conocida	–
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Tinnitus	Poco frecuente	–
<i>Trastornos vasculares</i>	Sofocos, hipertensión	–	Poco frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos	–	Poco frecuente
	Disnea	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Flatulencia	–	Frecuente
	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia, náuseas	Frecuente	Poco frecuente
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastritis	–	Poco frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Frecuencia no conocida
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Poco frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	–
	Glosodinia, molestias abdominales	Raro	–
	Pancreatitis	Raro	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de transaminasas	Poco frecuente	–

	(aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa)		
	Ictericia colestásica, función hepática anormal, alteración hepática	Raro	–
	Hepatitis, colelitiasis, colecistitis	–	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito, exantema	Poco frecuente	Poco frecuente
	Urticaria	Raro	Poco frecuente
	Eritema multiforme	–	Frecuencia no conocida
	Eritema	Raro	–
	Angioedema	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Mialgia	Frecuente	Frecuente
	Artralgia	Frecuente	Poco frecuente
	Espasmos musculares	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor cervical, dolor de espalda, debilidad muscular, dolor en extremidades	–	Poco frecuente
	Miopatía/rabdomiólisis (ver sección 4.4)	Raro	Frecuencia no conocida
	Miopatía necrosante inmunomediada (ver sección 4.4), síndrome similar al lupus	Frecuencia no conocida	–
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Polaquiuria	Poco frecuente	–
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Ginecomastia	Raro	–
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia, edema periférico	Poco frecuente	Poco frecuente
	Malestar general	Poco frecuente	–
	Fatiga	Poco frecuente	Frecuente
	Dolor torácico, dolor	–	Poco frecuente
<i>Exploraciones</i>	Aumento de ALT y/o AST	–	Frecuente
	Aumento de CPK, de gamma-glutamilttransferasa, o pruebas de función hepática anormales	–	Poco frecuente

### Valores de laboratorio

Se observaron aumentos de la creatinquinasa en sangre > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 49 de los 2800 pacientes (1,8%) que recibieron pitavastatina en los ensayos clínicos controlados. Rara vez se llegaron a niveles  $\geq 10$  veces el LSN con síntomas musculares concurrentes y se observaron en un único paciente de los 2406 tratados con pitavastatina 4 mg (0,04 %) en el programa de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq 3 \times$  LSN, consecutivas) fue similar entre ezetimiba (0,5%) y placebo (0,3%). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina fue del 1,3% y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, no se asociaron a colestasis y revirtieron tras suspender el tratamiento o a pesar de continuar con el mismo (ver sección 4.4).

En ensayos clínicos, se comunicaron valores de CPK > 10 x LSN en 4 de 1 674 (0,2%) pacientes a los que se les administró ezetimiba solo frente a 1 de 786 (0,1%) pacientes a los que se les administró placebo y de 1 de 917 (0,1%) pacientes a los que se les administró ezetimiba y una estatina frente a 4 de 929 (0,4%) pacientes a los que se les administró una estatina sola. No hubo exceso de miopatía o rabdomiólisis asociado a ezetimiba en comparación con el grupo control correspondiente (placebo o estatina sola) (ver sección 4.4).

### 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 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.

En un estudio incluyendo pacientes pediátricos (de 6 a 10 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar (n = 138), se observaron elevaciones de ALT y/o AST ( $\geq 3$  x LSN, consecutivas) en el 1,1% (1 paciente) de los pacientes tratados con ezetimiba en comparación con el 0% en el grupo placebo. No hubo elevaciones de la CPK ( $\geq 10$  x LSN). No se notificaron casos de miopatía. En un estudio distinto realizado en pacientes adolescentes (entre 10 y 17 años edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (n = 248), se observaron elevaciones de la ALT y/o AST ( $\geq 3$  x LSN, consecutivas) en el 3% (4 pacientes) en el grupo que tomaba ezetimiba/simvastatina en comparación con el 2% (2 pacientes) en el grupo que tomaba simvastatina sola; estas cifras fueron respectivamente 2% (2 pacientes) y 0% para la elevación de la CPK ( $\geq 10$  x LSN). No se notificaron casos de miopatía. Estos estudios no eran adecuados para la comparación de reacciones adversas raras.

### Experiencia pos-comercialización

Se realizó un estudio prospectivo de farmacovigilancia pos-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%). En el estudio de farmacovigilancia posterior, se registraron dos casos de rabdomiólisis que requirieron hospitalización (0,01 % de los pacientes). Además, existen informes poscomercialización no solicitados de efectos musculares esqueléticos, incluyendo mialgia y miopatía, en pacientes tratados con pitavastatina a todas las dosis recomendadas. También se han recibido informes de rabdomiólisis, con y sin insuficiencia renal aguda, incluidos casos mortales.

Las reacciones adversas notificadas tras la comercialización de ezetimiba se derivan de informes en los que el medicamento se administró solo o en combinación con una estatina. Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n = 2 396) y con una incidencia superior a placebo (n = 1 159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrado con una estatina (n = 11 308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n = 9 361).

### **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 sección 4.4).
- Diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, el IMC  $> 30$ kg/m<sup>2</sup>, 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: <https://www.notificaRAM.es>.

#### **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, deben instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.

##### **Asociado a pitavastatina**

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

##### **Asociado a ezetimiba**

En ensayos clínicos, la administración de ezetimiba a 15 sujetos sanos a dosis de 50 mg/día durante 14 días, o 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante 56 días, fue generalmente bien tolerada. En animales, no se observó toxicidad tras dosis orales únicas de 5 000 mg/kg de ezetimiba en la rata y el ratón y dosis de 3 000 mg/kg en el perro.

Se han comunicado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba. La mayoría no se han asociado con experiencias adversas. Las experiencias adversas comunicadas no han sido graves. En caso de sobredosis, deben instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes modificadores de los lípidos, combinaciones de varios agentes modificadores de los lípidos.

Código ATC: C10BA13.

#### 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, 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).

Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados. Ezetimiba es activo por vía oral y tiene un mecanismo de acción que le diferencia de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (p. ej., estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fíbrico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esterol, el Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroides.

Ezetimiba se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol, reduciendo el paso de colesterol desde el intestino al hígado; las estatinas reducen la síntesis de colesterol en el hígado y estos diferentes mecanismos juntos proporcionan una reducción complementaria del

colesterol. En un ensayo clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes con hipercolesterolemia, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en un 54% en comparación con placebo.

### 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	-33.0	-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

\* sin ajustar

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de [14C]-colesterol sin mostrar efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o las vitaminas liposolubles A y D.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la morbilidad y mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL.

La administración de ezetimiba con una estatina es eficaz para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria y antecedentes de un acontecimiento de SCA.

### Eficacia clínica y seguridad

#### **Asociado a pitavastatina/ezetimiba**

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de pitavastatina y ezetimiba en comparación con la monoterapia con pitavastatina en pacientes con hipercolesterolemia. Un total de 293 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir pitavastatina 2 mg, pitavastatina 4 mg, pitavastatina 2 mg/ezetimiba 10 mg o pitavastatina 4 mg/ezetimiba 10 mg durante 12 semanas. La terapia combinada produjo reducciones significativamente mayores del colesterol LDL, del colesterol total y del colesterol no HDL en comparación con la pitavastatina sola, con reducciones de LDL-C del 51,4 % para pitavastatina 2 mg/ezetimiba 10 mg y 57,8 % para pitavastatina 4 mg/ezetimiba 10 mg, frente al 39,5 % y 45,2 % para pitavastatina 2 mg y 4 mg respectivamente. La incidencia de acontecimientos adversos fue similar entre los grupos, y los parámetros analíticos relacionados con la función hepática y la miopatía permanecieron dentro de los rangos normales.

Un ensayo aleatorizado y doble ciego evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de pitavastatina (2 mg o 4 mg) con ezetimiba (10 mg) frente a la monoterapia con pitavastatina (2 mg o 4 mg) en 283 pacientes con hipercolesterolemia primaria. Tras un periodo de selección consistió en una fase de lavado de 4 semanas y una fase inicial de placebo (4–8 semanas), tras las cuales los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Después de 8 semanas de tratamiento en fase doble ciego, los niveles de C-LDL disminuyeron un 52,8 % en el grupo de combinación frente a un 37,1 % en el grupo de monoterapia ( $p < 0,001$ ), alcanzando su objetivo de C-LDL el 94,2 % de los pacientes del grupo combinado frente al 69,1 %. Los acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego comparó la eficacia y seguridad de la combinación pitavastatina 2 mg/ezetimiba 10 mg frente a la monoterapia con pitavastatina 2 mg y con ezetimiba 10 mg

en pacientes con hipercolesterolemia o dislipidemia mixta. Un total de 388 pacientes fueron aleatorizados y tratados diariamente durante 12 semanas. El grupo de combinación mostró una reducción significativamente mayor de los niveles de C-LDL (-50,5 %) en comparación con los grupos de pitavastatina (-36,1 %) y ezetimiba (-19,9 %) ( $p < 0,001$ ). Además, el tratamiento con la combinación de pitavastatina 2 mg/ezetimiba 10 mg produjo mejoras significativas en colesterol total, colesterol no HDL y apolipoproteína B. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo combinado alcanzó el objetivo de C-LDL  $< 100$  mg/dl en comparación con ambos grupos de monoterapia ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos adversos entre los grupos, lo que indica perfiles de seguridad similares.

### **Asociados a pitavastatina**

En estudios clínicos controlados en los que participaron un total de 1687 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, incluidos 1239 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 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  $\geq 65$  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  $\geq 75$  años).

En ensayos clínicos controlados en los que participaron un total de 761 pacientes (507 tratados con pitavastatina 4 mg) 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 el alcance 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%, alcance del objetivo de la EAS del 69%, aumento del C-HDL del 5,6%), los valores después de otras 52 semanas de tratamiento con 4 mg de pitavastatina fueron una reducción del C-LDL del 42,9%, alcance 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 ( $< 40$  mg/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 ( $-16,9 \pm 13,9$  % con pitavastatina y  $-18,1 \pm 14,2$  % 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  $105,4$  mm<sup>3</sup>). 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.

Los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y la morbilidad aún no se han evaluado.

#### *Diabetes mellitus*

En un estudio abierto, prospectivo y controlado realizado en 1269 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 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 con VIH*

La eficacia de 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 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 de  $-8,4$  % [ $p = 0,0007$ ] 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.

#### **Asociado a ezetimiba**

En ensayos clínicos controlados, ezetimiba tanto en monoterapia como administrado junto con una estatina, redujo significativamente el colesterol total (C-total), el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), la apolipoproteína B (Apo B) y los triglicéridos (TG) y aumentó el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en pacientes con hipercolesterolemia.

#### *Hipercolesterolemia primaria*

En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia que ya estaban con una estatina en monoterapia y que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL (2,6 a 4,1 mmol/L [100 a 160 mg/dL] dependiendo de las características basales) señalado por el “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP), a 10 mg de ezetimiba o placebo, además de continuar recibiendo la estatina.

Entre los pacientes tratados con una estatina que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82%), un porcentaje significativamente superior de pacientes aleatorizados a ezetimiba alcanzaron el objetivo de C-LDL en la evaluación final del estudio, en comparación con el porcentaje de pacientes aleatorizados a placebo, 72% y 19%, respectivamente. Las reducciones correspondientes de C-LDL fueron significativamente diferentes (25% y 4% para ezetimiba frente a placebo, respectivamente). Además, ezetimiba, añadido al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de C-total, Apo B y TG y elevó los de C-HDL, en comparación con placebo. Ezetimiba o placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10% ó 0% frente al basal, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, con 1 719 pacientes con hipercolesterolemia primaria y de 12 semanas de duración, ezetimiba a dosis de 10 mg redujo significativamente los niveles de C-total (13%), C-LDL (19%), Apo B (14%) y TG (8%) y aumentó los niveles de C-HDL (3%) en comparación con placebo. Además, ezetimiba no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y, como otros fármacos hipolipemiantes, no afectó a la producción de hormonas esteroideas por la corteza suprarrenal.

En un ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado (ENHANCE), 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota fueron aleatorizados para recibir ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg (n = 357) o simvastatina 80 mg (n = 363) durante 2 años. El criterio principal de valoración del ensayo fue investigar el efecto del tratamiento combinado de ezetimiba/simvastatina sobre el grosor de la íntima media de la arteria carótida en comparación con simvastatina en monoterapia. Aún no se ha demostrado el impacto de este marcador indirecto sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El criterio principal de valoración, el cambio en la media del grosor de la íntima media de los seis segmentos de la carótida, no difirió de forma significativa ( $p = 0,29$ ) entre los dos grupos de tratamiento, determinado por ecografía modelo B. Con ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg o simvastatina 80 mg sola, el grosor de la íntima media aumentó 0,0111 mm y 0,0058 mm, respectivamente, durante los 2 años de duración del ensayo (grosor medio basal de la íntima media 0,68 mm y 0,69 mm respectivamente).

Ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg, disminuyó el C-LDL, el C-total, Apo-B y los triglicéridos significativamente más que simvastatina 80 mg. El porcentaje de aumento del C-HDL fue similar en los dos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas comunicadas para ezetimiba 10 mg en combinación con simvastatina 80 mg fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido.

### Población pediátrica

#### ***Asociado a pitavastatina***

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  $\geq 6$  años y  $<17$  años) con hiperlipidemia de alto riesgo (niveles plasmáticos de C-LDL en ayunas  $\geq 160$  mg/dl [4,1 mmol/l] o C-LDL  $\geq 130$  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  $\geq 6$  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  $\geq 6$  a  $< 10$  años (n=42), un 36,7 % en los pacientes de  $\geq 10$  a  $< 16$  años (n=61) y un 34,5 % en los pacientes de  $\geq 16$  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.

### ***Asociado a ezetimiba***

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, 138 pacientes (59 chicos y 79 chicas), de 6 a 10 años de edad (edad media de 8,3 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota o hipercolesterolemia no familiar con niveles basales de C-LDL entre 3,74 y 9,92 mmol/l fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg o placebo durante 12 semanas.

En la semana 12, ezetimiba redujo significativamente el C-total (-21% frente a 0%), el C-LDL (-28% frente a -1%), Apo-B (-22% frente a -1%) y el colesterol no-HDL (-26% frente a 0%) comparado con placebo. Los resultados de los dos grupos de tratamiento fueron similares para TG y C-HDL (-6% frente a +8% y +2% frente a +1%, respectivamente).

En un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado de 142 chicos (escala de Tanner II o superior) y 106 chicas postmenáurquicas, de entre 10 y 17 años de edad (media de edad de 14,2 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFH) y con niveles basales de C-LDL entre 4,1 y 10,4 mmol/l, fueron aleatorizados a ezetimiba 10 mg administrado junto con simvastatina (10, 20 o 40 mg) o simvastatina (10, 20 o 40 mg) en monoterapia durante 6 semanas, a ezetimiba administrado junto con 40 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina en monoterapia durante las siguientes 27 semanas y, más tarde, a ezetimiba administrado de forma abierta con simvastatina (10 mg, 20 mg o 40 mg) durante 20 semanas.

A la semana 6, ezetimiba administrado junto con simvastatina (a todas las dosis) redujo significativamente el C-total (38% frente a 26%), el C-LDL (49% frente a 34%), Apo B (39% frente a 27%) y el colesterol no-HDL (47% frente a 33%) en comparación con la administración de simvastatina en monoterapia (a todas las dosis). Para los dos grupos de tratamiento, los resultados fueron similares para TG y C-HDL (-17% frente a -12% y +7% frente a +6%, respectivamente). A la semana 33, los resultados fueron coherentes con los obtenidos a la semana 6 y significativamente más pacientes que tomaron ezetimiba y 40 mg de simvastatina (62%) alcanzaron el objetivo ideal del NECP AAP ( $< 2,8$  mmol/L [ $110$  mg/dL]) para el C-LDL en comparación con los que tomaron 40 mg de simvastatina (25%). A la semana 53, el final de la extensión abierta, se mantenían los efectos en los parámetros lipídicos.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ezetimiba administrado junto con una dosis de simvastatina por encima de 40 mg al día en pacientes pediátricos entre 10 y 17 años de edad. No se ha estudiado la eficacia y seguridad de la administración de ezetimiba junto con simvastatina en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad.

No se ha estudiado la eficacia a largo plazo de la terapia con ezetimiba en pacientes menores de 17 años de edad para reducir la morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

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%.

Tras su administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga ampliamente conjugada con un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (ezetimiba-glucurónido). La media de las concentraciones máximas plasmáticas ( $C_{max}$ ) tiene lugar entre 1 y 2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y entre 4 y 12 horas en el caso de ezetimiba. No pudo determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

### Distribución

Pitavastatina se fija a las proteínas plasmáticas humanas en más del 99%, principalmente a la albúmina y a la glicoproteína ácida alfa 1, y el volumen medio de distribución es aproximadamente de 133 l.

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 ABC 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 ABC podría deberse al polimorfismo de este gen. Pitavastatina no es un sustrato de la glicoproteína-P.

Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido se unen en un 99,7% y del 88 al 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

### Biotransformación

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 pitavastatina a metabolitos menores.

Ezetimiba se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucurónidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción de fase I). Ezetimiba y el complejo ezetimiba-glucurónido son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10 al 20% y del 80 al 90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimiba-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.

### Eliminación

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.

Tras la administración oral de ezetimiba marcada con C14 (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93% de la radioactividad total en plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente, a lo largo de los 10 días del periodo de recogida de muestras. A las 48 horas ya no había niveles de radioactividad detectables en plasma.

#### 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 ABC se mantuvo sin cambios.

La administración concomitante de alimentos (comidas con/sin alto contenido en grasa) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba en su administración en forma de comprimidos de 10 mg de ezetimiba.

Pitavastatina/ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

#### Linealidad/ No linealidad

La  $C_{max}$  y el ABC de la pitavastatina aumentan linealmente con la dosis, y esta relación lineal ha sido confirmada. Pitavastatina presenta un rango terapéutico de 1 a 4 mg, mientras que ezetimiba se administra clínicamente a una dosis fija de 10 mg.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos jóvenes y de edad avanzada ( $\geq 65$  años), el ABC de la pitavastatina fue 1,3 veces más alto en los 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.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas dos veces más altas en las personas de edad avanzada ( $\geq 65$  años) que en las jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los sujetos de edad avanzada y en los jóvenes tratados con ezetimiba. Por tanto, no se precisan ajustes de dosis en personas de edad avanzada.

##### *Sexo*

En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos de ambos sexos, el ABC 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.

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente más altas (aproximadamente 20%) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción de C-LDL como el perfil de seguridad son comparables en los hombres y las mujeres tratados con ezetimiba. Por tanto, no se necesita ajustes de dosis en función del sexo.

##### *Raza*

No hubo diferencia en el perfil farmacocinético de 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.

Las farmacocinéticas de ezetimiba son similares en niños (de 6 años de edad o mayores) y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 6 años de edad. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con HFHo, HFH o sitosterolemia.

#### *Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal moderada y en aquellos en hemodiálisis, los valores del ABC aumentaron 1,8 y 1,7 veces respectivamente (ver sección 4.2).

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba en pacientes con insuficiencia renal grave ( $n = 8$ ;  $\text{CrCl} \leq 0.5 \text{ mL/s/1.73 m}^2$  ( $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos ( $n = 9$ ). No se consideró que este resultado fuera clínicamente importante. En este estudio, otro paciente (sometido a trasplante renal y en tratamiento con múltiples medicamentos, entre ellos ciclosporina) presentó un aumento de la exposición a ezetimiba total de 12 veces.

#### *Insuficiencia hepática*

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) el ABC fue 1,6 veces más alto que en los sujetos sanos, mientras que en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) el ABC 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/ezetimiba está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Tras una dosis única de 10 mg de ezetimiba, el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 ó 6) en comparación con los sujetos sanos. En un estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) con administración repetida durante 14 días (10 mg al día), el valor medio del ABC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 4 veces el día 1 y el día 14 en comparación con los sujetos sanos. Dado que se desconocen los efectos del aumento de la exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh  $> 7$ ), no se recomienda ezetimiba en estos pacientes (ver sección 4.4).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### *Asociado a pitavastatina*

Los datos de los estudios preclínicos 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 específico 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.

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 ABC). No se han realizado estudios en animales jóvenes.

#### *Asociado a ezetimiba*

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron órganos diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba ( $> 0,03 \text{ mg/kg/día}$ ) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 a 3,5. Sin embargo, en un estudio de un año de duración en perros a los que se administraron dosis de hasta 300 mg/kg/día, la incidencia de coleditiasis no

aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede excluirse un riesgo litogénico asociado con el uso terapéutico de ezetimiba.

En estudios en los que se administró ezetimiba junto a estatinas, los efectos tóxicos observados fueron esencialmente aquellos que se asocian típicamente a las estatinas. Algunos de los efectos tóxicos fueron más pronunciados que los observados durante el tratamiento solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el tratamiento concomitante. No se produjeron tales interacciones en los estudios clínicos. Se produjeron miopatías en ratas sólo después de la exposición a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de ABC para estatinas y de 500 a 2 000 veces el nivel de ABC para los metabolitos activos).

En una serie de ensayos “*in vivo*” e “*in vitro*” no se observó que ezetimiba tuviera potencial genotóxico ni cuando se administró solo ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de la rata macho o hembra, ni fue teratógena en la rata ni en el conejo, ni afectó al desarrollo prenatal o posnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en la rata y la coneja gestante tratadas a las que se administraron dosis repetidas de 1 000 mg/kg/día. La administración concomitante de ezetimiba y estatinas no produjo teratogenicidad en ratas. En conejas gestantes, se observó un pequeño número de deformidades esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embriofetales.

## 6 . DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos y 4 mg/10 mg comprimidos

Intragranular:

Laurilsulfato de sodio

Povidona

Lactosa monohidratada

Croscarmelosa sódica

Extragranulares:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Eestearato de magnesio

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

2 años

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.  
No requiere ninguna temperatura especial de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster (OPA/Al/PVC/papel Al): 28, 30, 56, 60, 84, 90 y 100 comprimidos, en una caja de cartón.  
Blíster (OPA/Al/PVC/papel Al), calendarizados: 28, 56 y 84 comprimidos, en una caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

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**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 2 mg/10 mg comprimidos. 90.847

Pitavastatina/Ezetimiba Krka 4 mg/10 mg comprimidos. 90.848

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

Fecha de la primera autorización: Diciembre 2025

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/25