

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ezelpix 2 mg/10 mg cápsulas duras
Ezelpix 4 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ezelpix 2 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 2 mg de pitavastatina (en forma de pitavastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Ezelpix 4 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 4 mg de pitavastatina (en forma de pitavastatina cálcica) y 10 mg de ezetimiba.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula contiene:

Lactosa - 37,05 mg (en forma de lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Ezelpix 2 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura con tapa y cuerpo de color amarillo. La cápsula tiene un tamaño aproximado de 23 mm.

Ezelpix 4 mg/10 mg cápsulas duras

Cápsula de gelatina dura con tapa de color verde y cuerpo de color blanco. La cápsula tiene un tamaño aproximado de 23 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia primaria

Pitavastatina/Ezetimiba está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia combinada (mixta) como terapia de sustitución en pacientes adultos adecuadamente controlados con los productos individuales, administrados concomitantemente al mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, pero como medicamentos separados.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Pitavastatina/Ezetimiba está indicado en pacientes adultos cuya hipercolesterolemia esté adecuadamente controlada con preparaciones monocomponentes administradas por separado a las mismas dosis que la combinación recomendada.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente debe seguir una dieta hipolipemiente adecuada y continuarla durante el tratamiento con pitavastatina/ezetimiba.

La dosis diaria recomendada es de una cápsula de la posología indicada, con o sin alimentos.

Pitavastatina/Ezetimiba no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si fuera necesario, solo se debe realizar con los monocomponentes y, una vez establecidas las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración apropiada.

Administración concomitante con secuestrantes de ácidos biliares

Pitavastatina/Ezetimiba debe tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con edad igual o superior a 70 años (ver secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No obstante, los datos sobre la dosis de 4 mg de ezetimiba son limitados en todos los niveles de insuficiencia renal. Por lo tanto, Pitavastatina/Ezetimiba 4 mg/10 mg se utilizará ÚNICAMENTE bajo estrecha supervisión médica y tras un ajuste gradual de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda utilizar Pitavastatina/Ezetimiba 4 mg/10 mg (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Pitavastatina/Ezetimiba 4 mg/10 mg no está recomendada en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

No se recomienda el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh entre 7 y 9) o grave (puntuación de Child-Pugh > 9) (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pitavastatina/Ezetimiba en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Vía oral. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua.

Pitavastatina/Ezetimiba puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Es preferible que el paciente tome los comprimidos 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 contraindicada:

- en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- en pacientes con enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere 3 veces el límite superior normal (LSN)).
- durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.
- en pacientes con miopatía.

en pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos musculoesqueléticos

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 dolor muscular. Deben determinarse los niveles de creatina cinasa (CK) en cualquier paciente que notifique dolor, sensibilidad o debilidad muscular, especialmente si vienen acompañados de malestar o fiebre.

La CK no debe medirse después de haber realizado ejercicio físico intenso o en presencia de cualquier otra causa probable de su aumento, ya que pueden interferir en la interpretación de los resultados. Si se detectan concentraciones elevadas de CK ($> 5 \times \text{LSN}$), se deberá realizar de nuevo el ensayo en un plazo de 5 a 7 días para confirmar los resultados.

Se han notificado casos muy raros de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. La MNIM se caracteriza clínicamente por una debilidad muscular proximal persistente y aumento de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con estatinas.

En la experiencia post-comercialización 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 si se confirma un nivel de creatinina cinasa (CPK) > 10 veces el LSN, debe interrumpirse inmediatamente la administración de ezetimiba, cualquier estatina o cualquier medicamento similar que el paciente esté tomando concomitantemente. Todos los pacientes que inicien el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba deben ser informados del riesgo de miopatía y se les debe aconsejar que comuniquen inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular injustificados (ver sección 4.8).

Antes del tratamiento

Pitavastatina/Ezetimiba debe prescribirse con precaución en pacientes con factores de predisposición a rabdomiólisis. Se deben medir los niveles de CK para 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 con 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 rabdomiólisis.

En estas situaciones, se recomienda un control clínico y se debe valorar el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio. No debe iniciarse el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba si los niveles de CK son superiores a $5 \times \text{LSN}$.

Durante el tratamiento

Se debe pedir a los pacientes a que notifiquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres. Se deben medir los niveles de CK e interrumpir el tratamiento si son elevados ($> 5 \times \text{LSN}$). Debe considerarse la suspensión del 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/Ezetimiba, con una estrecha vigilancia.

Efectos hepáticos

Al igual que con otras estatinas, Pitavastatina/Ezetimiba debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman regularmente cantidades excesivas de alcohol. Deben realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba y periódicamente durante el tratamiento. El tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba debe suspenderse en aquellos pacientes con un aumento persistente de las transaminasas séricas (ALT y AST) superior a 3 x LSN.

Dado que se desconocen los efectos de una mayor exposición a ezetimiba en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda la administración de Pitavastatina/Ezetimiba (ver sección 5.2).

Efectos renales

Pitavastatina/Ezetimiba debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Los aumentos de dosis solo deben instaurarse bajo estrecha vigilancia. En casos de insuficiencia renal grave, no se recomienda la dosis de 4 mg + 10 mg (ver sección 4.2).

Ácido fusídico

Pitavastatina/Ezetimiba no debe administrarse conjuntamente con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o durante los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico se considere esencial, el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba debe interrumpirse durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes tratados con ácido fusídico y estatinas de forma combinada (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba puede reiniciarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando se requiera 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.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con tratamientos a largo plazo (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 una enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, aumentan los niveles de glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir niveles de hiperglucemia donde es necesario un cuidado de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y, por tanto, no debería ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo de hiperglucemia (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico según las directrices 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).

Fibratos

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ezetimiba cuando se administra junto con fibratos. Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente que está en tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver secciones 4.5 y 4.8).

Anticoagulantes

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

Ciclosporina

Se debe tener precaución cuando se inicia el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba en pacientes que toman ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en pacientes que estén recibiendo Pitavastatina/Ezetimiba y ciclosporina (ver sección 4.5).

Otros efectos

Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con Pitavastatina/Ezetimiba durante el tratamiento con eritromicina u otros antibióticos macrólidos (ver sección 4.5).

Se ha notificado en algunos casos que las estatinas inducen o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistente (ver sección 4.8). Pitavastatina/Ezetimiba debe interrumpirse si los síntomas empeoran. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

Excipientes

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4, o por la N-acetiltransferasa. 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: Pitavastatina/Ezetimiba está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con ciclosporina (ver sección 4.3).

En un estudio, la coadministración de una sola dosis de ciclosporina con pitavastatina en estado estacionario produjo un aumento de 4,6 veces en el área bajo la curva (AUC) de pitavastatina. No se conoce el efecto de ambos fármacos al llegar a su estado de equilibrio.

En otro estudio, realizado con ocho pacientes sometidos a un trasplante renal con aclaramiento de creatinina >50 ml/min y que recibían una dosis fija de ciclosporina, una dosis única de 10 mg de ezetimiba produjo un aumento de 3,4 veces (intervalo de 2,3 a 7,9 veces) en el AUC media de ezetimiba total en comparación con una población control sana, de otro estudio (n=17) que estaba recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio diferente, un paciente con trasplante renal e insuficiencia renal grave que recibía ciclosporina y otros medicamentos mostró una exposición a ezetimiba 12 veces mayor a la ezetimiba total comparada con controles concurrentes que estaban recibiendo únicamente ezetimiba. En un estudio cruzado de dos fases en doce sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimiba durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina el día 7, provocó un aumento medio del 15% en el AUC de ciclosporina (intervalo del 10% de descenso al 51% de aumento), en comparación con los resultados obtenidos tras la administración de una dosis única 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 de ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

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

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

Niacina: el uso de niacina sola se ha asociado a miopatía y rabdomiólisis. Por lo tanto, Pitavastatina/Ezetimiba debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con niacina.

Fibratos: en los pacientes tratados con fenofibrato y Pitavastatina/Ezetimiba, los médicos deben tener presente el riesgo de colelitiasis y de enfermedad de la vesícula biliar (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se sospecha de la presencia de colelitiasis en un paciente tratado con Pitavastatina/Ezetimiba y fenofibrato, está indicado realizar estudios de la vesícula biliar y se debe interrumpir este tratamiento (ver sección 4.8).

La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo produjo un pequeño aumento de las concentraciones totales de ezetimiba (aproximadamente 1,5 y 1,7 veces, respectivamente).

No se ha estudiado la coadministración de ezetimiba y otros fibratos.

Los fibratos pueden incrementar la excreción de colesterol en la bilis, y producir colelitiasis. En estudios con animales, ezetimiba aumentó en algunas ocasiones el colesterol en la bilis de 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 ezetimiba.

El uso aislado de fibratos se asocia ocasionalmente a miopatía. La coadministración de fibratos con estatinas se ha asociado a un aumento de miopatía y rabdomiólisis. Pitavastatina/Ezetimiba 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 pitavastatina, mientras que con fenofibrato se produjo un aumento de 1,2 veces en el AUC de la pitavastatina.

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/Ezetimiba se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4).

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 Pitavastatina/Ezetimiba no se ha estudiado, es probable que ocurra la misma interacción. Se recomienda administrar la dosis más baja de Pitavastatina/Ezetimiba al inicio del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir, y realizar un seguimiento clínico de los pacientes que reciben esta combinación.

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

Antiácidos: la administración simultánea 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 simultánea de colestiramina redujo el AUC de ezetimiba total (ezetimiba + ezetimiba glucurónido) aproximadamente un 55 %. Es posible que el incremento en la reducción del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) que se produciría al añadir ezetimiba a colestiramina, disminuya como consecuencia de esta interacción (ver sección 4.2).

Anticoagulantes: la farmacocinética y la farmacodinámica (cociente internacional normalizado - INR y tiempo de protrombina - TP) de la warfarina en estado de equilibrio en voluntarios sanos no se vieron afectadas por la administración diaria concomitante de pitavastatina 4 mg y warfarina. En un estudio de doce varones adultos sanos, la administración concomitante de ezetimiba (10 mg una vez al día) no tuvo efectos significativos sobre la biodisponibilidad de warfarina y el tiempo de protrombina. Sin embargo, se han recibido notificaciones después de la comercialización de aumento del 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 monitorizarse adecuadamente (ver sección 4.4).

Inhibidores del 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 la gp-P, no mostró ninguna interacción con pitavastatina. Durante la coadministración, no hubo ningún cambio significativo en las concentraciones de pitavastatina o de digoxina.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto en la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida o midazolam, durante la administración concomitante con estos fármacos. Cimetidina, coadministrada con ezetimiba, no tuvo efecto en la biodisponibilidad de ezetimiba.

Población pediátrica: Los estudios de interacciones 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/Ezetimiba está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). 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 con pitavastatina 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/Ezetimiba, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Lactancia

Pitavastatina/Ezetimiba está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). Los estudios en ratas, tanto con ezetimiba como con pitavastatina, han demostrado que ambas se excretan en la leche materna. Se desconoce si pitavastatina y ezetimiba, así como sus respectivos metabolitos, se excretan en la leche humana.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad con pitavastatina. 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/Ezetimiba vayan a sufrir alguna alteración de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia durante el tratamiento con pitavastatina y ezetimiba.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Pitavastatina

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 más frecuencia en los ensayos clínicos controlados fue la mialgia.

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 2 años en pacientes con antecedentes de alergia a los medicamentos (20,4%), o con enfermedad hepática o renal (13,5%).

Ezetimiba

El perfil de las reacciones adversas se estableció sobre la base de los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización. Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con ezetimiba (n=2396) con una incidencia superior a placebo (n=1159) o en pacientes tratados con ezetimiba coadministrado con estatina (n=11308) con una incidencia superior a los tratados con una estatina sola (n=9361). Se han notificado reacciones adversas durante la fase de post-comercialización en pacientes a los que se administró ezetimiba solo o con una estatina.

Lista tabulada de 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 ($<1/10.000$);
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas basadas en datos de estudios clínicos y experiencia post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Pitavastatina	Ezetimiba
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	-	No conocida
	Anemia	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema	No conocida	No conocida
	Hipersensibilidad; incluyendo erupción cutánea; urticaria y anafilaxia	-	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	-	Poco frecuente
	Anorexia	Poco frecuente	-
Trastornos	Depresión	-	No conocida

Sistema de clasificación de órganos psiquiátricos	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Pitavastatina	Ezetimiba
	Insomnio	Poco frecuente	-
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente
	Mareos	Poco frecuente	No conocida
	Insomnio	Poco frecuente	-
	Somnolencia	Poco frecuente	-
	Miastenia grave	No conocida	-
	Parestesia	-	Poco frecuente
	Hipoestesia	Poco frecuente	-
	Disgeusia	Poco frecuente	-
Trastornos oculares	Miastenia ocular	No conocida	-
	Reducción de la agudeza visual	Rara	-
Trastornos del oído y del laberinto	Zumbidos (acúfenos)	Poco frecuente	-
Trastornos vasculares	Sofoco, hipertensión	-	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-	Poco frecuente
	Disnea	-	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuente	No conocida
	Náuseas	Frecuente	Poco frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	-
	Dolor abdominal	Poco frecuente	Frecuente
	Pancreatitis	Rara	No conocida
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Xerostomía, boca seca	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Gastritis	-	Poco frecuente
	Glosodinia	Rara	-
	Flatulencia	-	Frecuente
	Dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas hepáticas	Poco frecuente	-
	Ictericia colestática	Rara	-
	Hepatitis	-	No conocida
	Función hepática anormal	Rara	-
	Dolor hepático	Rara	-
	Colelitiasis	-	No conocida
	Colecistitis	-	No conocida
Trastornos de la	Angioedema	No conocida	-

Sistema de clasificación de órganos piel y del tejido subcutáneo	Reacciones adversas	Frecuencia	
		Pitavastatina	Ezetimiba
Sistema de clasificación de órganos piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente
	Erupción cutánea	Poco frecuente	Poco frecuente
	Urticaria	Rara	Poco frecuente
	Eritema multiforme	Rara	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente	Frecuente
	Miopatía (incluido miositis)	Rara	No conocida
	Rabdomiólisis	Rara	No conocida
	Artralgia	Frecuente	Poco frecuente
	Miopatía necrotizante inmunomediada	No conocida	-
	Lumbalgia	-	Poco frecuente
	Síndrome similar al lupus	No conocida	-
	Debilidad muscular	-	Poco frecuente
	Dolor en las extremidades	-	Poco frecuente
	Espasmos musculares, dolor de cuello	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria	Poco frecuente	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Ginecomastia	Rara	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Edema periférico	Poco frecuente	Poco frecuente
	Fatiga	-	Frecuente
	Dolor torácico, dolor	-	Poco frecuentes
	Malestar, cansancio	Poco frecuentes	-
Exploraciones complementarias	ALT y/o AST elevadas	-	Frecuente
	CPK elevada en sangre; gamma glutamiltransferasa elevada; prueba de función hepática anormal	-	Poco frecuentes

Pitavastatina

Se produjeron niveles elevados de CK en sangre > 3 veces el 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 4 mg de pitavastatina (0,04%) en el programa de los ensayos clínicos.

En el estudio de farmacovigilancia post-comercialización, se notificaron dos casos de rabdomiólisis que requirieron hospitalización (0,01% de los pacientes).

Además, se han notificado de manera espontánea tras la post-comercialización algunos casos de efectos musculoesqueléticos, que incluyen mialgia y miopatía, en pacientes tratados con pitavastatina a todas las

dosis recomendadas. También se han notificado casos de rabdomiólisis, con y sin insuficiencia renal aguda, incluida rabdomiólisis mortal.

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 de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Ezetimiba

Ezetimiba administrada concomitantemente con fenofibrato: el dolor abdominal es un trastorno gastrointestinal frecuente.

En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y a 576 pacientes durante un año. En este estudio, 172 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato completaron las 12 semanas de tratamiento, y 230 pacientes tratados con ezetimiba y fenofibrato (incluyendo 109 que recibieron ezetimiba sola durante las primeras 12 semanas) completaron un año de tratamiento. Este estudio no fue diseñado para comparar grupos de tratamiento por acontecimientos poco frecuentes. Las tasas de incidencia [intervalo de confianza (IC) del 95%] para elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (>3 veces el LSN, consecutivas) fueron del 4,5% (1,9; 8,8) y del 2,7% (1,2; 5,4) para fenofibrato en monoterapia y la ezetimiba administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por la exposición al tratamiento. Las tasas de incidencias correspondientes a colecistectomía fueron 0,6% (0,0; 3,1) y 1,7% (0,6; 4,0) para fenofibrato en monoterapia y ezetimiba administrado concomitantemente con fenofibrato, respectivamente (ver secciones 4.4 y 4.5).

Valores de laboratorio:

En ensayos clínicos controlados en monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST $\geq$ 3 veces el LSN, consecutivas) fue similar con ezetimiba (0,5 %) y con placebo (0,3 %). En ensayos clínicos de coadministración, la incidencia fue del 1,3 % en los pacientes tratados con ezetimiba junto con una estatina, 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 los ensayos clínicos, se comunicaron valores CPK > 10 veces el LSN en 4 de 1674 (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 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%).

En un estudio en el que participaron pacientes pediátricos (de 6 a 10 años) 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 ($\geq 10 \times \text{LSN}$). No se notificaron casos de miopatía.

Basándose en los datos disponibles, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sean similares a las de los adultos.

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

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar las medidas de apoyo necesarias.

Pitavastatina

Deben controlarse la función hepática y los niveles de CK. Es poco probable que la hemodiálisis aporte algún beneficio.

Ezetimiba

En ensayos clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimiba a 15 sujetos sanos durante 14 días, o de 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 5000 mg/kg de ezetimiba en ratas y ratones, y dosis de 3000 mg/kg en perros.

Se han notificado unos pocos casos de sobredosis con ezetimiba; la mayoría no se han asociado con reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas no han sido graves.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, combinaciones, código ATC: C10BA13.

Pitavastatina

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 de LDL hepáticos, lo que fomenta la captación del LDL circulante de la sangre, y reduce las concentraciones sanguíneas del colesterol total (CT) y C-LDL en la sangre. La inhibición sostenida de la síntesis hepática del colesterol reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en la sangre, lo que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG).

Efectos farmacodinámicos

La pitavastatina reduce los niveles elevados de C-LDL, CT y TG, y aumenta los de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL). Reduce la Apo-B y produce un aumento variable de la Apo-A1 (ver la tabla 2). También reduce el colesterol C-noHDL y las relaciones elevadas de CT/C-HDL y de Apo-B/Apo-A1.

Tabla 2: 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 y seguridad

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, colesterol no-HDL, TG y Apo-B y aumentó las concentraciones de C-HDL y Apo-A1.

También se redujeron las relaciones de CT/C-HDL y Apo-B/Apo-A1. El C-LDL disminuyó entre un 38 y un 39% con pitavastatina 2 mg y entre un 44 y un 45% con pitavastatina 4 mg. La mayoría de los pacientes que tomaron 2 mg alcanzaron el objetivo del tratamiento de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) para el 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 el 90% de los pacientes alcanzaron 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 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 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 o 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 alcanzado del 69%, aumento del C-HDL del 5,6%), los valores tras otras 52 semanas de tratamiento con 4 mg 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, 2 o 4 mg de pitavastatina durante 2 años, continuaron en tratamiento durante otros 3 años más (5 años de tratamiento en total). Durante este estudio de 5 años, la reducción del C-LDL (-30,5%) se mantuvo desde los 3 meses hasta el final del 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 más bajos de C-HDL (<40 mg/dl) al inicio del estudio, con un aumento de los niveles séricos del 11,9% a los 3 meses al 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 la 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 mm³). En este estudio no hubo una correlación significativa entre la reducción del C-LDL y la regresión de la placa, a diferencia de los datos obtenidos en los estudios controlados con placebo.

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

Diabetes mellitus

En un estudio abierto, prospectivo y controlado de 1.269 pacientes japoneses con intolerancia a la glucosa, aleatorizados a modificar su estilo de vida con o sin pitavastatina a dosis diarias de 1 mg o 2 mg, el 45,7% de los pacientes del grupo control desarrollaron diabetes frente al 39,9% de los pacientes del grupo de pitavastatina durante un periodo de 2,8 años, razón de riesgo de 0,82 [IC 95%: 0,68-0,99].

En un meta-análisis 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 (desviación estándar: 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 el 0,50% de los pacientes del grupo de pitavastatina desarrollaron diabetes, riesgo relativo 0,70 (IC del 95%: 0,30-1,61), con un 6,5% (103/1.579) de los pacientes del grupo control fueron tratados con placebo; y el resto fueron tratados con estatinas, entre ellas atorvastatina, pravastatina y simvastatina.

Población VIH

La eficacia de la pitavastatina y otras estatinas sobre el 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 clínico 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.

Las concentraciones séricas del C-LDL 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 LS del tratamiento -9,8%, P<0,0001 en la semana 12 y -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 valor basal hasta las semanas 12 y 52 en los criterios de valoración secundarios de la eficacia, como el CT, el no-C-LDL 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 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 valor basal) para 4 sujetos (3,2%) del grupo tratado con pitavastatina y para 6 sujetos (4,8%) del grupo tratado con pravastatina, sin diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

Ezetimiba

Mecanismo de acción

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. La ezetimiba es activa por vía oral y tiene un mecanismo de acción diferente al de otras familias de agentes hipocolesterolemiantes (por ejemplo, estatinas, secuestrantes de ácidos biliares [resinas], derivados del ácido fibrótico y estanoles de origen vegetal). La diana molecular de ezetimiba es el transportador de esteroles, 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 del 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 estudio clínico de 2 semanas de duración en el que se incluyeron 18 pacientes hipercolesterolémicos, ezetimiba inhibió la absorción intestinal de colesterol en aproximadamente un 54 % en comparación con el placebo.

Efectos farmacodinámicos

Se realizaron una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimiba en la inhibición de la absorción del colesterol. Ezetimiba inhibió la absorción de 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 la mortalidad cardiovasculares varían directamente con el nivel de CT y 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 SCA.

Eficacia clínica y seguridad

En ensayos clínicos controlados, ezetimiba tanto en monoterapia como administrado junto con una estatina redujo significativamente el CT, el C-LDL, la Apo-B y los TG, y aumentó el C-HDL en pacientes con hipercolesterolemia.

Hipercolesterolemia primaria

En un estudio doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración, se aleatorizaron 769 pacientes con hipercolesterolemia, que ya tomaban estatinas 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), se les asignó aleatoriamente a tomar 10 mg de ezetimiba o placebo, además de continuar recibiendo estatinas.

Entre los pacientes tratados con estatinas que no habían alcanzado el objetivo de C-LDL al inicio del estudio (~82%), un porcentaje significativamente superior de pacientes aleatorizados a ezetimiba alcanzó 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, añadida al tratamiento previo con una estatina, disminuyó significativamente los valores de CT, la Apo-B, los TG y elevó el C-LDL, en comparación con placebo. La ezetimiba o el placebo añadidos al tratamiento con una estatina redujeron la mediana de la proteína C reactiva un 10% o 0%, frente al basal, respectivamente.

En dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo de 12 semanas de duración en 1.719 pacientes con hipercolesterolemia primaria, ezetimiba a dosis de 10 mg redujo significativamente el CT (13%), el C-LDL (19%), Apo-B (14%) y TG (8%), y aumentó los niveles de C-HDL (3%), en comparación con placebo. Además, ezetimiba no interfirió con las concentraciones plasmáticas de las vitaminas liposolubles A, D y E, no modificó el tiempo de protrombina y no afectó a la producción de hormonas esteroideas en la corteza suprarrenal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene pitavastatina en niños menores de 6 años y en el tratamiento de niños de todas las edades con hipercolesterolemia familiar homocigótica y el medicamento de referencia que contiene ezetimiba en todos los subconjuntos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipercolesterolemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Pitavastatina

Absorción

La pitavastatina se absorbe de forma rápida desde el tracto gastrointestinal superior y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en la hora siguiente a la administración oral. La absorción no se ve afectada por los alimentos. El medicamento no metabolizado está sujeto 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 OATP1B3. El AUC en plasma es variable, con un rango de aproximadamente 4 veces entre los valores máximos y mínimos. Los estudios realizados 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 sustrato de la glicoproteína-p.

Biotransformación

La pitavastatina inalterada es la fracción de medicamento predominante en plasma. El principal metabolito es la lactona inactiva, que se forma por glucuronidación a través de 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 el CYP es mínimo; el CYP2C9 (y en menor medida el CYP2C8) es el responsable del metabolismo de la pitavastatina en metabolitos secundarios.

Eliminación

La pitavastatina inalterada se elimina rápidamente por el hígado a través de 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 tras una dosis única.

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. Sin embargo, el AUC se mantuvo sin cambios.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En un estudio farmacocinético en el que se compararon voluntarios sanos jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años), el AUC de la pitavastatina fue 1,3 veces 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.

Sexo

En un estudio farmacocinético en el que se compararon voluntarios sanos de ambos sexos, el AUC de la pitavastatina fue 1,6 veces mayor en las mujeres. Esto no ha demostrado tener ningún efecto en la seguridad o eficacia de la pitavastatina en mujeres en 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 corporal.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos disponibles en niños y adolescentes son limitados. En un estudio, una muestra de pequeño tamaño reveló 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 pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes en hemodiálisis, los valores del AUC aumentaron 1,8 y 1,7 veces respectivamente (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (clasificación Child-Pugh A) el AUC fue 1,6 veces mayor que en los sujetos sanos, mientras que en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clasificación Child-Pugh B) el AUC fue 3,9 veces mayor. Se recomienda restringir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (ver sección 4.2). Pitavastatina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Ezetimiba

Absorción

Tras la administración oral, ezetimiba se absorbe rápidamente y se conjuga en gran medida para formar un glucurónido fenólico que es farmacológicamente activo (glucurónido de ezetimiba). La media de las concentraciones máximas plasmáticas ($C_{máx}$) se producen en el plazo de 1 a 2 horas para el glucurónido de ezetimiba y en el plazo de 4 a 12 horas para la ezetimiba. No puede determinarse la biodisponibilidad absoluta de ezetimiba, ya que el compuesto es prácticamente insoluble en los medios acuosos adecuados para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasa o sin grasa) no tuvo ningún efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimiba cuando se administró en forma de comprimidos de 10 mg de ezetimiba. Ezetimiba puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Biotransformación

Ezetimiba se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en 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 glucurónido de ezetimiba son los principales compuestos derivados del fármaco que se detectan en plasma, representando aproximadamente del 10-20% y del 80-90% del fármaco total en plasma, respectivamente. Tanto la ezetimiba como el glucurónido de ezetimiba se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. La semivida de ezetimiba y del glucurónido de ezetimiba es de aproximadamente 22 horas.

Eliminación

Tras la administración oral de ezetimiba con C^{14} (20 mg) a voluntarios, ezetimiba total supuso aproximadamente el 93 % de la radiactividad total en plasma. Durante un período de recogida de muestras de 10 días, se detectó aproximadamente el 78% y el 11% de la radiactividad administrada en heces y orina, respectivamente. Después de 48 horas, los niveles de radiactividad no eran detectables en el plasma.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de ezetimiba es similar en niños ≥ 6 años y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos para la población pediátrica < 6 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes incluye a pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo), hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) o sitosterolemia.

Pacientes de edad avanzada

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son unas 2 veces superiores en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) que en los jóvenes (18 a 45 años). Tanto la reducción del 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 es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 10 mg de ezetimiba a pacientes con insuficiencia renal grave ($n=8$; aclaramiento medio de creatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), el valor medio del AUC de ezetimiba total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con sujetos sanos ($n=9$). Este resultado no se considera clínicamente significativo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Otro paciente que participó en este estudio (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.

Sexo

Las concentraciones plasmáticas de ezetimiba total son ligeramente superiores (aproximadamente un 20 %) en las mujeres que en los hombres. Tanto la reducción del C-LDL como el perfil de seguridad son comparables entre hombres y mujeres tratados con ezetimiba. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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 humanos adultos que recibieron la dosis máxima diaria de 4 mg. Además, la excreción urinaria desempeña un papel mucho más importante en los monos que en otras especies animales. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos indican que un metabolito específico del mono puede estar implicado. Es poco probable que los efectos renales observados en 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 superior a la dosis más alta de seres humanos en función del AUC). No se han realizado estudios en animales jóvenes.

Ezetimiba

Los estudios en animales sobre toxicidad crónica de ezetimiba no identificaron ningún órgano diana para efectos tóxicos. En perros tratados con ezetimiba ($\geq 0,03$ mg/kg/día) durante cuatro semanas, la concentración de colesterol en bilis en la vesícula se multiplicó por 2,5 y 3,5 veces. 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 colelitiasis no aumentó ni se observaron otros efectos hepatobiliares. Se desconoce la relevancia de estos datos para los humanos. No puede descartarse 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 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 solo después de la exposición a dosis varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para estatinas y de 500 a 2000 veces el nivel de AUC 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 sola ni junto con estatinas. Los resultados de los estudios de carcinogenicidad con ezetimiba fueron negativos.

Ezetimiba no tuvo efecto sobre la fertilidad de ratas macho o hembra, ni fue teratogénica en ratas o en conejos, ni afectó al desarrollo prenatal o postnatal. Ezetimiba atravesó la barrera placentaria en ratas y conejas gestantes 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 deformaciones esqueléticas (vértebras torácicas y caudales fusionadas, reducción del número de vértebras caudales). La administración concomitante de ezetimiba y lovastatina produjo efectos embrioletales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Laurilsulfato de sodio

Celulosa microcristalina

Fumarato de estearilo y sodio

Carbonato de sodio anhidro

Sílice coloidal anhidra

Carboximetilalmidón sódico de tipo A

Poli(alcohol vinílico)

Talco

Dióxido de titanio (E171)

Monocaprilcaprato de glicerol (tipo I)

Cápsula de 2 mg/10 mg:

Gelatina

Óxido de hierro amarillo (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Cápsula de 4 mg/10 mg:

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Indigo de carmin (E132)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PA/Aluminio/PVC-Aluminio. Cada envase contiene 30 cápsulas.

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

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América.
Polígono Arroyo de la Vega, 28108 Alcobendas (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ezelpix 2 mg/10 mg cápsulas duras: 91.035

Ezelpix 4 mg/10 mg cápsulas duras: 91.034

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

Febrero 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2026