

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pitavastatina Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Pitavastatina Normon 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Pitavastatina Normon 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pitavastatina Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de contiene pitavastatina cálcica equivalente a 1 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Normon 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de contiene pitavastatina cálcica equivalente a 2 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Normon 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película de contiene pitavastatina cálcica equivalente a 4 mg de pitavastatina.

Excipientes con efecto conocido

Pitavastatina Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 64,57 mg de lactosa monohidrato.

Pitavastatina Normon 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 129,13 mg de lactosa monohidrato.

Pitavastatina Normon 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido contiene 258,26 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Pitavastatina Normon 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, blancos o casi blancos, redondos y biconvexos, serigrafiados con «P1» en una cara y planos en la otra cara, con un diámetro de 5,9 mm \pm 0,6 mm y un espesor de 2,7 mm \pm 0,3 mm.

Pitavastatina Normon 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, blancos o casi blancos, redondos y biconvexos, serigrafiados con «P2» en una cara y planos en la otra cara, con un diámetro de 7,4 mm \pm 0,7mm y un espesor de 3,4 mm \pm 0,3mm.

Pitavastatina Normon 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, blancos o casi blancos, redondos y biconvexos, serigrafiados con «P4» en una cara y planos en la otra cara, con un diámetro de 9,5 mm \pm 1,0 mm y un espesor de 4,3 mm \pm 0,4 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

Personas de edad avanzada

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

Población pediátrica

Adolescentes y niños a partir de 6 años:

El uso de pitavastatina en niños solo debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia y la evolución deberá revisarse periódicamente.

En niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, la dosis inicial habitual es de 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe efectuar a intervalos de 4 semanas o más. Las dosis deben personalizarse en función de los niveles de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. En niños de 6 a 9 años, la dosis diaria máxima es de 2 mg. En niños a partir de 10 años, la dosis diaria máxima es de 4 mg (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.2).

Niños menores de 6 años:

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada

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

Forma de administración

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

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

4.3. Contraindicaciones

Pitavastatina está contraindicado:

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos musculares

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

No deben medirse los niveles de creatina cinasa después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de cualquier otra causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Cuando se observen concentraciones de CK elevadas (>5 x LSN), deberá realizarse una prueba confirmatoria a los 5 - 7 días.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Pitavastatina no debe administrarse junto con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o en los 7 días siguientes a la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial la administración de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con las estatinas se debe interrumpir mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes que recibían ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se recomienda a los pacientes que busquen consejo médico inmediatamente si experimentan cualquier síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular.

La terapia con estatinas puede reintroducirse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, en las que sea necesario el uso de ácido fusídico sistémico p. ej. para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de una administración de forma concomitante de pitavastatina y ácido fusídico solo se debe considerar caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Antes del tratamiento

Al igual que con otras estatinas, pitavastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores de predisposición a la aparición de la rabdomiólisis. Se deberá determinar el nivel de la creatinina sérica para establecer un valor basal de referencia en las siguientes situaciones:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de alteraciones musculares hereditarias,
- antecedentes de toxicidad muscular previa con una estatina o un fibrato.
- antecedentes de enfermedad hepática o abuso de alcohol,
- pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años) con otros factores de riesgo o predisposición a rabdomiólisis.

En dichos casos, se recomienda un control clínico y deberá sopesarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio. El tratamiento con pitavastatina no debe iniciarse si los valores de CK son $> 5 \times$ 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 CK e interrumpir el tratamiento en caso de que sean altos ($> 5 \times$ LSN). Se debe considerar la suspensión del tratamiento si los síntomas musculares son severos, incluso si los niveles de CK son $\leq 5 \times$ 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 y con un seguimiento exhaustivo.

Efectos hepáticos

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

Efectos renales

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

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas como clase, elevan la glucosa en sangre y en algunos pacientes con alto riesgo de diabetes en un futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia para el cual un cuidado convencional de la diabetes es apropiado. Este riesgo, sin embargo, está compensado con la reducción del riesgo vascular con las estatinas y por tanto no debería ser una razón para abandonar el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo de hiperglucemia (glucosa en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las guías nacionales. Sin embargo, no hay ningún indicio

confirmado de riesgo de diabetes con pitavastatina en los estudios de farmacovigilancia poscomercialización o en los estudios prospectivos (ver sección 5.1).

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han registrado 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 no productiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Población pediátrica

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

Otros efectos

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La pitavastatina se transporta activamente hasta los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos (como polipéptidos transportadores aniónicos orgánicos, OATP), que pueden intervenir en alguna de las siguientes interacciones.

Ciclosporina: La coadministración de una sola dosis de ciclosporina con pitavastatina en estado estacionario produjo un aumento de 4,6 veces en el AUC de la pitavastatina. Se desconoce el efecto de la ciclosporina en estado estacionario sobre la pitavastatina en estado estacionario. Pitavastatina está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento con ciclosporina (ver sección 4.3).

Eritromicina: La coadministración con pitavastatina produjo un aumento de 2,8 veces en el AUC de la pitavastatina. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con 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 rabdomiólisis. Pitavastatina debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con fibratos (ver sección 4.4). En los estudios farmacocinéticos, la coadministración de pitavastatina con gemfibrozilo produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC de la pitavastatina, mientras que con fenofibrato se produjo un aumento de 1,2 veces.

Niacina: No se han realizado estudios de interacción con pitavastatina y niacina. El uso de niacina sola se ha asociado a 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 incluida la rhabdomiólisis puede verse incrementado por 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 rhabdomiólisis (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el tratamiento con pitavastatina debe suspenderse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

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

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

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

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

La **digoxina**, un sustrato conocido de gp-P, no mostró ninguna interacción con pitavastatina. Durante la coadministración, 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 4 mg de pitavastatina 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 conjunta de inhibidores de la HMG-CoA reductasa y glecaprevir/pibrentasvir puede aumentar las concentraciones plasmáticas del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. No se ha estudiado la pitavastatina, pero es probable que se produzca la misma interacción. Se recomienda la dosis más baja de pitavastatina al comienzo del tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir, así como el seguimiento clínico de los pacientes que reciban esta combinación.

Población pediátrica

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

No hay datos disponibles.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe ningún patrón de reacciones adversas que indique que los pacientes que toman pitavastatina vayan a sufrir alguna alteración en 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas y las frecuencias observadas en los ensayos clínicos controlados y en los estudios de extensión en todo el mundo, a las dosis recomendadas, se enumeran a continuación según la clasificación de órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10.000$) y no conocidas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareos, disgeusia, somnolencia.

Trastornos oculares

Raras: Reducción de la agudeza visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Acúfenos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos.

Raras: Glosodinia, pancreatitis aguda.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de las transaminasas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa).

Raras: Ictericia colestática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, exantema.

Raras: Urticaria, eritema.

Frecuencia no conocida: Angioedema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Mialgia, artralgia.

Poco frecuentes: Espasmos musculares.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4), síndrome tipo lupus.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Polaquiuria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia, malestar, fatiga, edema periférico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Ginecomastia

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

Población pediátrica

La base de datos de seguridad clínica incluye los datos de seguridad de 142 pacientes pediátricos tratados con pitavastatina, de los cuales 87 pacientes tenían entre 6 y 11 años y 55 pacientes tenían entre 12 y 17 años. En total, 91 pacientes recibieron pitavastatina durante 1 año, 12 pacientes recibieron pitavastatina durante 2,5 años y 2 pacientes durante 3 años. Menos de un 3 % de los pacientes tratados con pitavastatina abandonaron debido a los acontecimientos adversos. Las reacciones adversas asociadas a pitavastatina comunicadas con mayor frecuencia en el programa clínico fueron cefalea (4,9 %), mialgia (2,1 %) y dolor abdominal (4,9 %). Según los datos disponibles, se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas sean similares en niños, adolescentes y adultos.

Experiencia post-comercialización

Se realizó un estudio prospectivo de farmacovigilancia post-comercialización durante dos años en casi 20.000 pacientes en Japón. La gran mayoría de los 20.000 pacientes del estudio recibieron tratamiento con 1 ó 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%).

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

Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática anormal, trastorno hepático.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Miopatía, rabdomiólisis.

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 (post-comercialización) algunos casos de efectos musculoesqueléticos que incluyen mialgia y miopatía en pacientes tratados con pitavastatina a todas las dosis recomendadas. Asimismo, se han recibido notificaciones espontáneas de rabdomiólisis, con y sin insuficiencia renal aguda, incluida rabdomiólisis mortal. Se han registrado los siguientes eventos recibidos (la frecuencia está basada en la observación de los estudios post-comercialización):

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Hipoestesia.

Trastornos gastrointestinales

Raras: Dolor abdominal.

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/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, monoterapia. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Código ATC: C10AA08.

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

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

*sin ajustar

Eficacia clínica

En estudios clínicos controlados en los que participaron un total de 1.687 pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, incluidos 1.239 pacientes tratados con las dosis terapéuticas (valores basales medios de C-LDL alrededor de 4,8 mmol/l), pitavastatina redujo de forma constante las concentraciones de C-LDL, CT, C-noHDL, TG y Apo B y aumentó las concentraciones de C-HDL y Apo A1. Las relaciones de CT/C-HDL y Apo B/Apo A1 disminuyeron. El C-LDL disminuyó entre el 38 y el 39% con pitavastatina 2 mg y entre el 44 y el 45% con pitavastatina 4 mg. La mayoría de los pacientes que tomaron 2 mg lograron el objetivo del tratamiento de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) en cuanto al C-LDL (<3 mmol/l).

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

En ensayos clínicos controlados en los que participaron un total de 761 pacientes (507 tratados con pitavastatina 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 la consecución del objetivo de la EAS por las reducciones persistentes y estables de C-LDL, y las concentraciones de C-HDL han continuado en aumento. En un estudio de 1.346 pacientes que habían completado 12 semanas de tratamiento con estatinas (reducción del C-LDL del 42,3%, consecución del objetivo de la EAS del 69%, aumento del C-HDL del 5,6%), los valores después de otras 52 semanas de

tratamiento con 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 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 ± 13,9 % con pitavastatina y -18,1 ± 14,2 % con atorvastatina). Se demostró la no inferioridad entre pitavastatina y atorvastatina y viceversa. En ambos casos, la regresión de la placa se asoció a una remodelación de los vasos negativa (113,0 a 105,4 mm³).

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

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

Diabetes mellitus

En un estudio abierto, prospectivo y controlado realizado en 1.269 pacientes japoneses con trastornos de tolerancia a la glucosa aleatorizados a modificar su estilo de vida con o sin pitavastatina 1 mg o 2 mg al día, el 45,7 % de los pacientes del grupo control desarrollaron diabetes en comparación con el 39,9 % de 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]); mientras que el 6,5 % (103/1579) de los pacientes del grupo control recibió placebo y el resto fue tratado con estatinas, entre ellas atorvastatina, pravastatina y simvastatina.

Población pediátrica

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

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

El Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados en niños menores de 6 años y en el tratamiento de niños de todas las edades con hipercolesterolemia familiar homocigótica (ver sección 4.2 para mayor información sobre el uso pediátrico).

Población con VIH

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

En el ensayo INTREPID, un total de 252 pacientes con infección por el VIH que presentaban dislipidemia (n = 126 por grupo) iniciaron un período de 4 semanas de reposo farmacológico/con dieta. A continuación, se aleatorizó a estos pacientes para recibir una dosis diaria de 4 mg de pitavastatina o 40 mg de pravastatina durante 52 semanas. El criterio de valoración principal de la eficacia se evaluó en la semana 12.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La pitavastatina se absorbe de forma rápida desde el tracto gastrointestinal alto y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de una hora después de la administración oral. La absorción

no se ve afectada por los alimentos. El medicamento sin alterar se somete a circulación enterohepática y se absorbe bien desde el yeyuno y el íleon. La biodisponibilidad absoluta de la pitavastatina es del 51%.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Efecto de los alimentos

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

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada: En un estudio farmacocinético que comparó voluntarios sanos jóvenes y de edad avanzada (≥ 65 años), el AUC de la pitavastatina fue 1,3 veces más alto en los pacientes de edad avanzada. Esto no tiene ningún efecto en la seguridad o eficacia de pitavastatina en los pacientes de edad avanzada en los ensayos clínicos.

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

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

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

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Se observaron signos de toxicidad renal en monos con exposiciones superiores a las alcanzadas en seres humanos adultos que recibieron la dosis máxima diaria de 4 mg y la excreción urinaria desempeña un papel mucho más importante en el mono que en otras especies animales. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos indican que un metabolito 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.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidroxipropilcelulosa poco sustituida.
Hipromelosa (E-464).
Aluminometasilicato de magnesio.
Carbonato de calcio.
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido

Lactosa monohidrato
Hipromelosa (E-464)
Dióxido de titanio (E-171)
Macrogol
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Pitavastatina Normon 1 mg y Pitavastatina Normon 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en blísteres de aluminio-aluminio/poliamida/PVC en envases de 7, 28, 30, 90 y 100 comprimidos recubiertos con película.

Pitavastatina Normon 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG se presenta en blísteres de aluminio-aluminio/poliamida/PVC en envases de 7, 28 y 30 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

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

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 – Tres Cantos
Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>