

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Pitavastatina Pentafarma 1 mg comprimidos revestidos por película  
Pitavastatina Pentafarma 2 mg comprimidos revestidos por película  
Pitavastatina Pentafarma 4 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pitavastatina Pentafarma 1 mg  
Cada comprimido contém 1.045 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 1 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Pentafarma 2 mg  
Cada comprimido contém 2.090 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 2 mg de pitavastatina.

Pitavastatina Pentafarma 4 mg  
Cada comprimido contém 4.180 mg de pitavastatina cálcica equivalente a 4 mg de pitavastatina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de 1 mg contém aproximadamente 63.085mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido de 2 mg contém aproximadamente 126.170 mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido de 4 mg contém aproximadamente 252.340 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película

Pitavastatina Pentafarma 1 mg  
Comprimidos revestidos por película brancos ou quase brancos, redondos, biconvexos, com ranhura numa das faces. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

Pitavastatina Pentafarma 2 mg  
Comprimidos revestidos por película brancos ou quase brancos, redondos, biconvexos, não ranhurados.

Pitavastatina Pentafarma 4 mg  
Comprimidos revestidos por película brancos ou quase brancos, redondos, biconvexos, com ranhura numa das faces. A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Pitavastatina Pentafarma é indicado na redução dos níveis elevados de colesterol total (CT) e de colesterol-LDL (LDL-C), em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos, com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar heterozigótica e dislipidemia combinada (mista), nos casos em que a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas é inadequada.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

##### Posologia

Os doentes devem estar a seguir uma dieta com baixo teor de colesterol antes do tratamento. É importante que os doentes mantenham o controlo dietético durante o tratamento.

A dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia. O ajuste de dose deve ser efetuado em intervalos de 4 semanas ou mais. As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis de LDL-C, objetivo terapêutico e a resposta do doente. A dose diária máxima é de 4 mg.

##### Idosos:

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com idade igual ou superior a 70 anos (ver secção 5.1 e secção 5.2).

##### População pediátrica:

##### Adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos:

A utilização de Pitavastatina Pentafarma em crianças só deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento da hiperlipidemia e a progressão deve ser regularmente revista.

Em crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, a dose inicial habitual é de 1 mg uma vez por dia. O ajuste da dose deve ser efetuado em intervalos de 4 semanas ou mais. As doses devem ser individualizadas de acordo com os

níveis de LDL-C, o objetivo da terapêutica e a resposta do doente. Em crianças com 6 a

9 anos de idade, a dose diária máxima é de 2 mg. Em crianças com idade igual ou superior a 10 anos, a dose diária máxima é de 4 mg (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Crianças com idade inferior a 6 anos:

A segurança e eficácia de Pitavastatina Pentafarma em crianças com idade inferior a 6 anos não foram estabelecidas e não existem dados disponíveis.

##### Doentes com função renal comprometida

Não é necessário fazer um ajuste posológico em caso de compromisso renal ligeiro, no entanto a pitavastatina deve ser utilizada com precaução. Os dados relativos à dose de 4mg são limitados para todos os graus de compromisso da função renal.

Desta forma, a dose de 4 mg deve ser utilizada APENAS sob vigilância rigorosa após ajustegradual da dose. Nos doentes com compromissorenal grave, a dose de 4 mg não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com função hepática ligeira a moderadamente comprometida

A dose de 4 mg não é recomendada em doentes com função hepática ligeira a moderadamente comprometida. Deve administrar-se uma dose máxima diária de 2 mg associada a uma vigilância rigorosa (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Modo de administração

Apenas para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Pitavastatina Pentafarma pode ser tomado a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. É desejável que o doente tome os comprimidos à mesma hora todos os dias. A terapêutica com estatinas é geralmente mais eficaz à noite devido ao ritmo circadiano do metabolismo lipídico.

Se uma criança ou adolescente não for capaz de engolir o comprimido, quando necessário, este poderá ser dissolvido num copo de água e tomado imediatamente.

Para

assegurar a exatidão posológica, deve utilizar-se um segundo volume de água para enxaguar o copo e engolir imediatamente. Os comprimidos não devem ser dissolvidos em sumos ácidos ou leite.

#### 4.3 Contraindicações

Pitavastatina Pentafarma é contraindicado:

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outras estatinas

Em doentes com compromisso hepático grave, doença hepática ativa ou elevações persistentes inexplicáveis das transaminases séricas (excedendo 3 vezes o limite superior do normal [LSN])

Em doentes com miopatia

Em doentes a receberem simultaneamente ciclosporina

Durante a gravidez, a amamentação e em mulheres com potencial para engravidar que não estejam a tomar precauções contraceptivas adequadas

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos musculares

Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), existe um potencial para o desenvolvimento de mialgias, miopatia e, em casos raros, rabdomiólise.

Deve pedir-se aos doentes que comuniquem quaisquer sintomas musculares. Os níveis de creatina quinase (CK) devem ser medidos em todos os doentes que comuniquem dores musculares, sensibilidade ou fraqueza muscular, especialmente se acompanhadas de sensação de mal-estar ou febre.

A creatina-quinase não deve ser medida após exercício físico intenso ou na presença de quaisquer outras causas prováveis de aumento da CK que possam interferir com a interpretação do resultado. Caso se detetem concentrações elevadas da CK (> 5x LSN), deve realizar-se uma análise de confirmação no prazo de 5 a 7 dias.

Houve relatos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Pitavastatina Pentafarma não deve ser coadministrada com formulações sistémicas de ácido fusídico ou durante 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Nos doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémico seja considerado essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Houve relatórios de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes tratados com ácido fusídico e estatinas em associação (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar imediatamente o médico se sentir quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida sete dias após a última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, quando é necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo, para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de pivatatina e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica apertada.

#### Antes do tratamento

Tal como com outras estatinas, Pitavastatina Pentafarma deve ser prescrito com precaução em doentes com fatores que predisponham para rabdomiólise. Os níveis de CK devem ser medidos, de forma a estabelecer uma linha de base de referência, nas seguintes situações:

- compromisso renal,
- hipotireoidismo,
- antecedentes pessoais ou familiares de doenças musculares hereditárias,
- antecedentes de toxicidade muscular com um fibrato ou outra estatina,
- antecedentes de doença hepática ou abuso de álcool,
- doentes idosos (mais de 70 anos) com outros fatores de risco que predisponham para a rabdomiólise.

Nestas situações, recomenda-se a monitorização clínica e a ponderação do risco do tratamento relativamente ao eventual benefício. O tratamento com Pitavastatina Pentafarma não deve ser iniciado se os níveis de CK estiverem acima de 5x LSN.

#### Durante o tratamento

Os doentes devem ser encorajados a comunicar imediatamente a ocorrência de dores musculares, fraqueza ou câibras. Os níveis de CK devem ser medidos e o tratamento interrompido se estes estiverem elevados (> 5x LSN). Deve considerar-se a interrupção do tratamento se os sintomas musculares forem graves, mesmo se os níveis de CK forem  $\leq$  5x LSN. Caso os sintomas se resolvam e os níveis de CK voltem ao normal, pode ponderar-se a reintrodução de Pitavastatina Pentafarma numa dose de 1 mg, com monitorização rigorosa.

#### Efeitos hepáticos

Tal como com outras estatinas, Pitavastatina Pentafarma deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de doença hepática ou que ingerem regularmente quantidades excessivas de álcool. Devem realizar-se testes da função hepática antes do início do tratamento com Pitavastatina Pentafarma e depois periodicamente durante o tratamento. O tratamento com Pitavastatina Pentafarma deve ser descontinuado em doentes que apresentem um aumento persistente das transaminases séricas (ALT e AST) excedendo 3x LSN.

#### Efeitos renais

Pitavastatina Pentafarma deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal moderado ou grave. Os aumentos da dose só devem ser instituídos sob monitorização rigorosa. Nos casos de compromisso renal grave, a dose de 4 mg não é recomendada (ver secção 4.2).

#### Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como uma classe, aumentam os níveis de glucose no sangue e, em alguns doentes, com elevado risco diabetes futura, podem produzir um nível de hiperglicemia onde o tratamento formal da diabetes é apropriado. Este risco, no entanto, é compensado pela redução do risco cardiovascular com as estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para a interrupção do tratamento com estatina.

Os doentes em risco de hiperglicemia (glicemia em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, hipertensão) podem ser monitorizados clínica e laboratorialmente de acordo com as guidelines nacionais. Contudo, não se observou qualquer sinal confirmado de um risco de diabetes com pitavastatina quer nos estudos de farmacovigilância da segurança pós-comercialização ou em estudos prospetivos (ver secção 5.1).

#### Doença Pulmonar Intersticial

Foram comunicados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente na terapêutica a longo prazo (ver secção 4.8). Os sintomas manifestados podem incluir dispneia, tosse não-productiva e deterioração do estado geral de saúde (cansaço, perda de peso e febre). Caso se suspeite que um doente desenvolveu doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatinas deve ser descontinuada.

#### População pediátrica

Os dados sobre o efeito a longo prazo no crescimento e na maturação sexual em doentes pediátricos a partir dos 6 anos de idade que tomam Pitavastatina Pentafarma, são limitados. As adolescentes devem ser aconselhadas sobre as medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento com Pitavastatina Pentafarma (ver secções 4.3 e 4.6).

#### Outros efeitos

Recomenda-se uma suspensão temporária de Pitavastatina Pentafarma durante o tratamento com eritromicina, outros antibióticos macrólidos ou ácido fusídico (ver secção 4.5). Pitavastatina Pentafarma deve ser utilizado com precaução em doentes a tomar medicamentos que provocam miopatia (por exemplo, fibratos ou niacina, ver secção 4.5).

Pitavastatina Pentafarma contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A pitavastatina é ativamente transportada para os hepatócitos humanos por diversos transportadores hepáticos (incluindo transportadores orgânicos aniônicos polipeptídicos (OATP)), os quais podem estar envolvidos nas seguintes interações.

Ciclosporina: a administração concomitante de uma dose única de ciclosporina com Pitavastatina Pentafarma, no estado estacionário, resultou num aumento de 4,6 vezes da área sob a curva (AUC) da pitavastatina. Desconhece-se o efeito da ciclosporina no estado estacionário, nos níveis de Pitavastatina Pentafarma, também no estado estacionário. Pitavastatina Pentafarma é contra-indicado em doentes em tratamento com ciclosporina (ver secção 4.3).

Eritromicina: a administração concomitante de eritromicina com Pitavastatina Pentafarma resultou num aumento de 2,8 vezes da AUC da pitavastatina.

Recomenda-se uma suspensão temporária de Pitavastatina Pentafarma durante o tratamento com eritromicina ou outros antibióticos macrólidos.

Gemfibrozil e outros fibratos: a utilização isolada de fibratos é, por vezes, associada a miopatia. A administração concomitante de fibratos com estatinas é ocasionalmente associada a um aumento na incidência de miopatia e rabdomiólise. Pitavastatina Pentafarma deve ser administrado com precaução quando utilizado simultaneamente com fibratos (ver secção 4.4). Em estudos de farmacocinética, a administração concomitante de Pitavastatina Pentafarma com gemfibrozil resultou num aumento de 1,4 vezes da AUC da pitavastatina e com fenofibrato a AUC aumentou 1,2 vezes.

Niacina: não foram efetuados estudos de interação entre Pitavastatina Pentafarma e niacina. A utilização isolada de niacina tem sido associada a miopatia e rabdomiólise quando utilizada em monoterapia. Desta forma, Pitavastatina Pentafarma deve ser administrado com precaução quando utilizado concomitantemente com niacina.

Ácido fusídico: o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (se é farmacodinâmico ou farmacocinético, ou ambos) é ainda desconhecido. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes tratados com esta associação. Se o tratamento com ácido fusídico sistémico for necessário, o tratamento com Pitavastatina Pentafarma deve ser suspenso ao longo da duração o tratamento com ácido fusídico (ver secção 4.4).

Rifampicina: a administração concomitante de rifampicina com Pitavastatina Pentafarma resultou num aumento de 1,3 vezes da AUC da pitavastatina devido a uma assimilação hepática reduzida.

Inibidores da protéase e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa: a administração concomitante de lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir ou efavirenz com Pitavastatina Pentafarma pode resultar em pequenas Pentafarmaações da AUC da pitavastatina.

A Ezetimiba e o seu metabolito glucuronado inibem a absorção do colesterol dietético e biliar. A administração concomitante de Pitavastatina Pentafarma não teve qualquer efeito na ezetimiba plasmática nem nas concentrações do metabolito glucuronado e a ezetimiba não teve qualquer impacto sobre as concentrações plasmáticas da pitavastatina.

Inibidores do CYP3A4: estudos de interação com itraconazol e sumo de toranja, inibidores conhecidos do CYP3A4, não tiveram qualquer efeito clinicamente significativo nas concentrações plasmáticas de pitavastatina.

A Digoxina, um substrato conhecido da P-gp, não demonstrou interagir com Pitavastatina Pentafarma. Durante a administração concomitante não ocorreu qualquer Pentafarmaação significativa nas concentrações de pitavastatina ou digoxina.

Varfarina: a farmacocinética e a farmacodinâmica (International Normalized Ratio - INRe tempo de protrombina -TP) da varfarina, no estado estacionário, em voluntários saudáveis não foram afetadas pela administração concomitante diária de Pitavastatina Pentafarma 4mg e varfarina. No entanto, tal como com outras

estatinas, os doentes a tomar varfarina devem ter os seus tempos de protrombina ou RIN monitorizados ao adicionar-se pitavastatina à sua terapêutica.

#### População pediátrica

Os estudos de interação medicamentosa só foram realizados em adultos. A extensão das interações na população pediátrica não é conhecida.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Pitavastatina Pentafarma é contraindicado durante a gravidez (ver Secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de tomar precauções contraceptivas adequadas durante o tratamento com Pitavastatina Pentafarma. Uma vez que o colesterol e outros produtos resultantes da biossíntese do colesterol são essenciais para o desenvolvimento do feto, o potencial risco de inibição da redutase da HMG-CoA excede a vantagem do tratamento durante a gravidez. Os estudos em animais mostraram evidência de toxicidade reprodutiva, mas sem potencial teratogénico (ver Secção 5.3). Se a doente estiver a planear engravidar, o tratamento deve ser interrompido pelo menos um mês antes da concepção. Se uma doente engravidar durante a utilização de Pitavastatina Pentafarma, o tratamento tem de ser imediatamente descontinuado.

##### Amamentação

Pitavastatina Pentafarma é contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3). A pitavastatina é excretada no leite dos ratos fêmea. Desconhece-se se é excretada no leite humano.

##### Fertilidade

Nenhum dado atual.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não existe qualquer padrão de acontecimentos adversos que sugira que os doentes a tomar Pitavastatina Pentafarma terão qualquer diminuição da capacidade de conduzir e utilizar maquinaria perigosa. No entanto, deve ser tomada em consideração a existência de notificações de tonturas e sonolência durante o tratamento com Pitavastatina Pentafarma.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos controlados, nas doses recomendadas, menos de 4% dos doentes tratados com pitavastatina abandonaram o ensaio devido a acontecimentos adversos. A reação adversa relacionada com a pitavastatina notificada com maior frequência em ensaios clínicos controlados foi a mialgia.

##### Resumo das reações adversas

As reações adversas e as frequências observadas em ensaios clínicos controlados internacionais e em estudos de extensão, nas doses recomendadas, estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) muito raras ( $< 1/10000$ ) e desconhecido.

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequente: Anemia

Doenças do metabolismo e da nutrição  
Pouco frequente: Anorexia

Perturbações do foro psiquiátrico  
Pouco frequente: Insónia

Doenças do sistema nervoso  
Frequente: Cefaleias  
Pouco frequentes: Tonturas, disgeusia, sonolência

Afeções oculares  
Raro: Redução na acuidade visual

Afeções do ouvido e do labirinto  
Pouco frequente: zumbidos (acufenos)

Doenças gastrointestinais  
Frequentes: Obstipação, diarreia, dispepsia, náuseas  
Pouco frequentes: Dor abdominal, boca seca, vómitos  
Raros: Glossodinia, pancreatite aguda

Afeções hepatobiliares  
Pouco frequente: Aumento das transaminases (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase)  
Raro: Icterícia colestática

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Pouco frequentes: Prurido, erupção cutânea  
Raros: Urticária, eritema  
Desconhecido: Angioedema

Afeções musculoesqueléticas, do tecido conjuntivo  
Frequentes: Mialgias, artralgias  
Pouco frequentes: Espasmos musculares  
Desconhecido: Miopatia necrotizante imunomediada (ver secção 4.4), síndrome do tipo lúpus

Afeções renais e urinárias  
Pouco frequente: Polaquiúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama  
Raros: Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração  
Pouco frequentes: Astenia, mal-estar, cansaço, edema periférico

Ocorreram níveis elevados da CK no sangue > 3 vezes o LSN em 49 doentes de 2800 (1,8%) a receberem Pitavastatina Pentafarma, nos ensaios clínicos controlados. Níveis  $\geq 10$  vezes o LSN em simultâneo com sintomas musculares foram raros e apenas observados num doente em 2406 tratados com 4mg de Pitavastatina Pentafarma (0,04%), no programa de ensaios clínicos.

População pediátrica  
A base de dados de segurança clínica inclui dados de segurança de 142 doentes pediátricos que receberam pitavastatina, dos quais 87 doentes encontravam-se na faixa etária dos 6 aos 11 anos, e 55 doentes encontravam-se na faixa etária dos 12



aos 17 anos. No total, 91 doentes receberam pitavastatina durante 1 ano, com 12 doentes a receberem pitavastatina durante 2,5 anos e 2 doentes durante 3 anos. Menos de 3% dos doentes tratados com pitavastatina foram retirados devido a acontecimentos adversas. As reações adversas associadas com a pitavastatina mais frequentemente notificadas no programa clínico foram cefaleia (4,9%), mialgia (2,1%) e dor abdominal (4,9%). Com base nos dados disponíveis, é de esperar que a frequência, tipo e intensidade das reações adversas sejam semelhantes nas crianças e adolescentes às dos adultos.

#### Experiência pós-comercialização

Foi efetuado um estudo prospetivo de vigilância pós-comercialização com a duração de dois anos em quase 20000 doentes no Japão. A esmagadora maioria dos 20000 doentes do estudo foi tratada com 1 ou 2 mg de pitavastatina e não com 4 mg. 10,4% dos doentes relataram acontecimentos adversos para os quais não foi possível excluir uma relação causal com a pitavastatina e 7,4% dos doentes foram retirados da terapêutica devido a acontecimentos adversos. A taxa de mialgias foi de 1,08%. A maioria dos acontecimentos adversos foi ligeira. As taxas de acontecimentos adversos foram mais elevadas ao longo de 2 anos em doentes com antecedentes de alergia a fármacos (20,4%), ou doença hepática ou renal (13,5%).

As reações adversas e as suas frequências observadas no estudo prospetivo de vigilância pós-comercialização, mas não em ensaios clínicos internacionais controlados, nas doses recomendadas, estão listadas abaixo.

#### Afeções hepatobiliares

Raros: Função hepática anormal, doença hepática

#### Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo

Raros: Miopatia, rabdomiólise

No estudo de vigilância pós-comercialização houve dois casos de rabdomiólise que necessitaram de hospitalização (0,01% dos doentes).

Adicionalmente, há notificações espontâneas pós-comercialização de efeitos sobre a musculatura esquelética incluindo mialgia e miopatia, em doentes tratados com Pitavastatina Pentafarma para todas as doses recomendadas. Foram também notificados casos de rabdomiólise, com e sem insuficiência renal aguda, incluindo rabdomiólise fatal. Também foram notificadas espontâneas dos seguintes eventos (a frequência é baseada na observação em estudos pós-comercialização):

#### Distúrbios do sistema nervoso

Pouco frequentes: hipoestesia.

#### Problemas gastrointestinais

Raros: desconforto abdominal.

#### Efeitos da classe das estatinas

Os acontecimentos adversos seguintes foram relatados com algumas estatinas:

Perturbações do sono, incluindo pesadelos

Perda de memória

Disfunção sexual

Depressão

Casos excecionais de doença pulmonar intersticial, especialmente com a terapêutica a longo prazo (ver secção 4.4)

Diabetes Mellitus: a frequência dependerá da existência ou não de fatores de risco (glicemia em jejum 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos aumentados, história de hipertensão).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é

importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer

suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissao> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico em caso de sobredosagem. Os doentes devem ser tratados sintomaticamente e devem instituir-se as medidas de suporte necessárias. A função hepática e os níveis de CK devem ser monitorizados. É pouco provável que a hemodiálise possa vir a ser útil.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7 Aparelho cardiovascular. Antidislipídémicos

Código ATC: C10A A08

Mecanismo de ação

A pitavastatina inibe de forma competitiva a redutase da HMG-CoA, a enzima que limita a taxa da biossíntese do colesterol e inibe a síntese de colesterol no fígado. Como resultado, a expressão dos recetores de LDL no fígado aumenta, promovendo a absorção de LDL circulante a partir do sangue, diminuindo as concentrações de colesterol total (CT) e de colesterol-LDL (LDL-C) no sangue. A inibição continuada da síntese hepática de colesterol reduz a secreção de VLDL para o sangue e reduz os níveis plasmáticos de triglicérides (TG).

Efeitos farmacodinâmicos

A pitavastatina reduz os níveis elevados de LDL-C, colesterol total e triglicérides e aumenta os de HDL-colesterol (HDL-C). Reduz a Apo-B e produz um aumento variável na Apo-A1 (ver Tabela 1). Reduz também o colesterol não-HDL e as relações elevadas de CT/HDL e Apo-B/Apo-A1.

Tabela 1: Resposta à dose em doentes com hipercolesterolemia primária (Pentafarmação percentual média ajustada desde a linha de base ao longo de 12 semanas)

| Dose    | N  | LDL-C | CT*   | HDL-C | 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    |

\*não ajustado

#### Eficácia e segurança clínica

Em estudos clínicos controlados que recrutaram um total de 1687 doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, incluindo 1239 doentes tratados nas doses terapêuticas (LDL-C basal médio de aproximadamente 4,8 mmol/L), a pitavastatina reduziu consistentemente as concentrações de LDL-C, CT, colesterol não-HDL, TG e Apo-B e aumentou as de HDL-C e Apo-A1. Foram também reduzidas as relações CT/HDL-C e Apo-B/Apo-A1. O LDL-C sofreu uma redução de 38 a 39% com pitavastatina 2 mg e 44 a 45% com pitavastatina 4mg. A maioria dos doentes a tomar 2 mg atingiu o objetivo de tratamento da Sociedade Europeia de Aterosclerose (EAS) para o LDL-C (<3 mmol/L).

Num ensaio clínico controlado em 942 doentes com idade  $\geq 65$  anos (434 tratados com pitavastatina 1mg, 2mg ou 4mg) com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (LDL-C basal médio de aproximadamente 4,2 mmol/L), os valores de LDL-C diminuíram 31%,39,0% e 44,3%, respetivamente e, aproximadamente 90% dos doentes atingiram o objetivo de tratamento da EAS. Mais de 80% dos doentes estavam a tomar medicação concomitante, no entanto, a incidência de acontecimento adversos foi semelhante em todos os grupos de tratamento e menos de 5% dos doentes tiveram de abandonar o estudo devido a acontecimentos adversos. Os dados de segurança e de eficácia foram semelhantes nos doentes pertencentes a diferentes subgrupos de idade (65-69, 70-74,  $\geq 75$  anos).

Em ensaios clínicos controlados que recrutaram um total de 761 doentes (507 tratados com Pitavastatina Pentafarma 4 mg) com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, com 2 ou mais fatores de risco cardiovasculares (LDL-C basal médio de aproximadamente 4,1 mmol/L), ou dislipidemia mista com diabetes tipo 2 (LDL-C basal médio de aproximadamente 3,6 mmol/L), aproximadamente 80% alcançaram o respetivo objetivo da EAS (3 ou 2,5 mmol/L, dependendo do risco). O LDL-C diminuiu 44% e 41%, respetivamente, nos dois grupos de doentes.

Em estudos a longo prazo de até 60 semanas de duração em doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista, o objetivo da EAS foi atingido e manteve-se com reduções estáveis e persistentes do LDL-C e um aumento contínuo das concentrações de HDL-C. Num estudo com 1346 doentes que tinham completado 12 semanas de terapêutica com estatinas (redução de LDL-C de 42,3%, objetivo da EAS atingido em 69%, elevação do HDL-C de 5,6%), os valores após 52 semanas adicionais de tratamento com pitavastatina 4mg foram redução do LDL-C de 42,9%, objetivo da EAS atingido em 74% e elevação do HDL-C de 14,3%.

Numa extensão do estudo de farmacovigilância de dois anos realizado no Japão (LIVES-01, ver secção 4.8), 6582 doentes com hipercolesterolemia que tinham recebido tratamento com 1, 2 ou 4 mg de pitavastatina durante 2 anos, foram mantidos em tratamento durante mais 3 anos (5 anos de tratamento no total). Durante este estudo de 5 anos, a redução do LDL-C (-30,5%) manteve-se desde os

3 meses até ao fim do estudo, os valores de HDL-C aumentaram de 1,7% aos 3 meses para 5,7% aos 5 anos, tendo sido observados aumentos superiores do HDL-C observados em doentes com valores mais baixos do HDL-C (<40 mg/dL no início do estudo); por exemplo, observou-se que os níveis séricos aumentaram de 11,9% aos 3 meses para 28,9% após 5 anos.

#### Aterosclerose

O estudo JAPAN-ACS comparou os efeitos de 8 a 12 meses com 4 mg de pitavastatina ou 20 mg de atorvastatina no volume de placas coronárias em 251 doentes submetidos a intervenção coronária percutânea devido a síndrome coronária aguda, guiada por ultrassom intravascular. Este estudo demonstrou uma redução de aproximadamente 17% no volume de placas para ambos os tratamentos (-16,9 ± 13,9% com pitavastatina e -18,1 ± 14,2% com atorvastatina). A não inferioridade foi demonstrada entre a pitavastatina e a atorvastatina e vice-versa. Em ambos os casos, a regressão das placas foi associada a remodelagem vascular negativa (de 113,0 para 105,4 mm<sup>3</sup>).

Não se estabeleceu correlação significativa entre a redução do LDL-C e a regressão das placas neste estudo, contrariamente aos dados obtidos em estudos controlados com placebo.

Os efeitos benéficos na mortalidade e morbidade ainda não foram avaliados.

#### Diabetes

Mellitus

Num estudo aberto, prospetivo e controlado realizado em 1.269 doentes japoneses com Pentafarmacção de tolerância à glucose, aleatorizados para uma modificação do estilo de vida com ou sem pitavastatina em doses diárias de 1 mg ou 2 mg, 45,7% dos doentes no grupo de controlo desenvolveu diabetes em comparação com 39,9% no grupo de pitavastatina durante um período de 2,8 anos, taxa de risco 0,82 [IC 95% 0,68-0,99].

Uma meta-análise de 4815 doentes não diabéticos incluídos em estudos aleatorizados, controlados, em dupla ocultação, de pelo menos 12 semanas de duração (média ponderada de seguimento de 17,3 semanas [DP 17,7 semanas]) demonstrou um efeito neutro de pitavastatina sobre risco de novos casos de diabetes (0,98% de doentes no grupo de controlo e 0,50% de doentes em pitavastatina desenvolveram diabetes, risco relativo de 0,70 [IC 95%: 0,30-1,61]); tendo 6,5% (103/1579) dos doentes de controlo sido tratados com placebo e os restantes foram tratados com estatinas, incluindo atorvastatina, pravastatina e sinvastatina

#### População

pediátrica

No estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo NK-104-4.01EU (n = 106; 48 rapazes e 58 raparigas), crianças e adolescentes (≥6 anos de idade e <17 anos de idade) doentes com hiperlipidemia de alto risco (níveis de LDL-C plasmático em jejum ≥160 mg/dL [4,1 mmol / L], ou LDL-C ≥130 mg / dL [3,4 mmol/L] com fatores de risco adicionais), receberam pitavastatina 1 mg, 2 mg ou 4 mg ou placebo diariamente durante 12 semanas. Aquando da entrada no estudo, a maioria dos doentes foram diagnosticados com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, aproximadamente 41% dos doentes tinham entre 6 e <10 anos de idade e, aproximadamente 20%, 9%, 12% e 9% apresentavam estágio de Tanner II, III, IV e V respetivamente. O LDL-C médio diminuiu em 23,5%, 30,1% e 39,3% com pitavastatina 1 mg, 2 mg e 4 mg, respetivamente, em comparação com 1,0% para o placebo.

Num estudo aberto de 52 semanas, de segurança e de extensão NK-104-4.02EU, (n =113, incluindo 87 doentes do estudo de 12 semanas controlado com placebo; 55 rapazes e 58 raparigas) crianças e adolescentes ( $\geq 6$  anos de idade e  $< 17$  anos de idade) doentes com hiperlipidemia de alto risco receberam pitavastatina durante 52 semanas. Todos os doentes iniciaram o tratamento pivasvastatina 1 mg diariamente, e a dose de pitavastatina poderia ser aumentada por titulação para 2 mg e 4 mg para atingir um alvo terapêutico ótimo de LDL-C  $< 110$  mg / dl (2,8 mmol/L) com base nos valores do LDL-C na Semana 4 e na Semana 8. Aquando da entrada no estudo, aproximadamente 37% dos doentes tinham 6 a  $< 10$  anos de idade e aproximadamente 22%, 11%, 12% e 13% apresentavam estágio de Tanner II, III, IV e V de Tanner, respetivamente. A maioria dos doentes (n = 103) recebeu um aumento por titulação para 4mg de pitavastatina por dia. O LDL-C médio baixou 37,8% no objetivo final da Semana 52. No total, 47 doentes (42,0%) atingiram o alvo mínimo da American Heart Association (AHA) de LDL-C  $< 130$  mg / dL e 23 doentes (20,5%) atingiram o alvo ideal da AHA de LDL-C  $< 110$  mg / dL na Semana 52. A diminuição do LDL-C médio no objetivo final da Semana 52 foi de 40,2% para doentes com  $\geq 6$  a  $< 10$  anos de idade (n = 42), 36,7% para doentes com  $\geq 10$  a  $< 16$  anos de idade (n = 61 ) e 34,5% para doentes com  $\geq 16$  a  $< 17$  anos de idade (n = 9). O sexo do doente não pareceu ter um efeito na resposta. Para além disso, o CT médio diminuiu 29,5% e os TG médios diminuíram 7,6% no ponto final da Semana 52.

O Comité Pediátrico da Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em crianças com menos de 6 anos de idade e no tratamento de crianças de todas as idades com hipercolesterolemia familiar homozigótica.

#### População com VIH

A eficácia da pitavastatina e de outras estatinas no C-LDL é reduzida em doentes com

hipercolesterolemia associada à infeção pelo VIH ou ao seu tratamento, em comparação

com doentes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista sem VIH.

No ensaio clínico INTREPID, um total de 252 doentes infetados pelo VIH com dislipidemia (n=126 por braço) entraram num período de eliminação/dietético introdutório de 4 semanas e, em seguida, foram aleatorizados para a toma de uma dose

única diária de pitavastatina 4 mg ou de pravastatina 40 mg, durante 52 semanas.

O

objetivo de eficácia primário foi avaliado na semana 12.

As concentrações séricas em jejum de C-LDL diminuíram 31% e 30% no grupo de tratamento com pitavastatina e 21% e 20% no grupo de tratamento com pravastatina ao

longo de 12 e 52 semanas, respetivamente (diferença média LS de tratamento - 9,8%,

$P < 0,0001$  na semana 12 e -8,4%,  $P = 0,0007$  na semana 52). Para o objetivo de eficácia

secundário, houve uma diferença estatisticamente significativa na Pentafarmação percentual

média do valor inicial do CT, do não C-LDL e da Apo Bem relação às semanas 12 e 52,

com uma diminuição maior no grupo de tratamento com pitavastatina do que no grupo de

tratamento com pravastatina, para cada parâmetro. Não foram observados novos sinais

de segurança ou acontecimentos adversos com pitavastatina a 4 mg. Na semana 52, a falência virológica (definida como um valor de carga viral de ARN do VIH-1 >200 cópias/ml e um aumento >0,3-log do valor inicial) foi reportada para 4 indivíduos (3,2%) no grupo tratado com pitavastatina e para 6 indivíduos (4,8%) no grupo tratado com pravastatina, sem diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** a pitavastatina é rapidamente absorvida a partir do trato gastrointestinal superior e as concentrações plasmáticas de pico são atingidas no prazo de uma hora após a administração oral. A absorção não é afetada pelos alimentos. O fármaco não metabolizado é sujeito a circulação enterohepática e é bem absorvido a partir do jejuno e do íleo. A biodisponibilidade absoluta da pitavastatina é de 51%.

**Distribuição:** a pitavastatina circula mais de 99% ligada às proteínas no plasma humano, principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1, e o volume de distribuição médio é de aproximadamente 133 L. A pitavastatina é ativamente transportada para os hepatócitos, o seu local de Ação e de metabolismo, por diversos transportadores hepáticos que incluem o OATP1B1 e o OATP1B3. A AUC plasmática é variável com um intervalo de variação de aproximadamente 4 vezes entre os valores mais elevados e os mais baixos. Estudos realizados com SLCO1B1 (o gene que codifica o OATP1B1) sugerem que o polimorfismo deste gene é responsável por grande parte da variabilidade da AUC. A pitavastatina não é um substrato da p-glicoproteína.

**Biotransformação:** a pitavastatina inPentafarmaada é a fração predominante do fármaco no plasma. O metabolito principal é a lactona inativa a qual é formada por um conjugado do tipoéster de pitavastatina glucuronada através da UDP glucuronosiltransferase (UGT1A3 e2B7). Estudos in vitro, utilizando 13 isoformas do citocromo P450 (CYP) humano, indicam que a metabolização da pitavastatina pelo CYP é mínima; o CYP2C9 (e em menor extensão o CYP2C8) é responsável pela metabolização da pitavastatina emmetabolitos secundários.

**Eliminação:** a pitavastatina inPentafarmaada é eliminada rapidamente pelo fígado através da bÍlis, mas é submetida a recirculação enterohepática o que contribui para a sua duração de Ação. Menos de 5% da pitavastatina é excretada na urina. A semivida de eliminação plasmática varia de 5,7 horas (dose única) a 8,9 horas (estado estacionário) e a depuração oral média geométrica aparente é de 43,4 L/h após uma dose única.

**Efeito dos alimentos:** A concentração plasmática máxima da pitavastatina diminuiu 43% quando o medicamento foi tomado em conjunto com uma refeição de elevado teor em gordura. No entanto, a AUC permaneceu inPentafarmaada.

### Populações especiais

**Idosos:** Num estudo farmacocinético que comparou voluntários saudáveis jovens e idosos ( $\geq 65$  anos), a AUC da pitavastatina foi 1,3 vezes mais elevada em idosos. Este facto não demonstrou ter qualquer efeito na segurança ou eficácia de Pitavastatina Pentafarma em doentes idosos nos ensaios clÍnicos.

Sexo: Num estudo farmacocinético que comparou voluntários saudáveis de ambos os sexos, a AUC da pitavastatina foi 1,6 vezes superior nas mulheres. Este facto não demonstrou ter qualquer efeito na segurança ou eficácia de Pitavastatina Pentafarma em mulheres nos ensaios clínicos.

Raça: Não se verificou qualquer diferença no perfil farmacocinético da pitavastatina entre voluntários saudáveis japoneses e caucasianos tendo em consideração a idade e o peso corporal.

População pediátrica: Os dados farmacocinéticos em crianças e adolescentes são limitados. No estudo NK-104-4.01EU (ver secção 5.1) uma amostragem escassa revelou um efeito dependente da dose nas concentrações plasmáticas da pitavastatina, 1 hora após a dose. Houve também indicação de que a concentração 1 hora após a dose estava (inversamente) relacionada ao peso corporal e pode ser mais elevada nas crianças do que nos adultos.

Insuficiência renal: Em doentes com doença renal moderada e doentes a fazerem hemodiálise, os valores de AUC aumentaram, respetivamente, 1,8 e 1,7 vezes (ver secção 4.2).

Insuficiência hepática: Em doentes com compromisso hepático ligeiro (classificação Child-Pugh A) a AUC foi 1,6 vezes superior à de voluntários saudáveis, enquanto que em doentes com compromisso hepático moderado (classificação Child-Pugh B) a AUC foi 3,9 vezes superior. São recomendadas restrições na dose em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (ver secção 4.2). Pitavastatina Pentafarma é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo os resultados de estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Foram observados indícios de toxicidade renal em macacos com níveis de exposição superiores aos alcançados em humanos adultos aos quais se administrou a dose máxima diária de 4mg. Para além disso, a excreção urinária representa um papel muito mais importante no macaco do que noutras espécies animais. Estudos in vitro com microssomas hepáticos indicam que um metabolito específico do macaco possa estar envolvido. Não é provável que os efeitos renais observados em macacos tenham relevância clínica para a espécie humana, no entanto o potencial para reações adversas renais não pode ser completamente excluído.

A pitavastatina não teve qualquer efeito na fertilidade ou no desempenho reprodutivo e não houve qualquer evidência de potencial teratogénico. No entanto, observou-se toxicidade materna com doses elevadas. Um estudo em ratos indicou mortalidade materna na altura ou próximo do termo acompanhada de mortes fetais e neonatais com doses de 1 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes superiores à dose mais elevada no ser humano com base na AUC). Não foram efetuados quaisquer estudos em animais juvenis.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

- Núcleo: lactose mono-hidratada, povidona, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, carbonato de cálcio e estearato de magnésio.

- Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171) e triacetina.

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister de PA/Alu/PVC–Alu, em apresentações contendo 7, 14 ou 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: xxxxxxx-7 comprimidos, 1 mg, blisters de PA/Alu/PVC–Alu.

Nº de registo: xxxxxxx –14 comprimidos, 1 mg, blisters de PA/Alu/PVC–Alu.

Nº de registo: xxxxxxx–28 comprimidos, 1 mg, blisters de PA/Alu/PVC–Alu.

Nº de registo: xxxxxxx–28 comprimidos, 2 mg, blisters de PA/Alu/PVC–Alu.

Nº de registo: xxxxxxx –28 comprimidos, 4 mg, blisters de PA/Alu/PVC–Alu.

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO



APROVADO EM  
30-10-2020  
INFARMED