

**Lester**

**(pitavastatina cálcica)**

Supera Farma Laboratórios S.A

Comprimidos revestidos

2 mg

**LESTER**

pitavastatina cálcica

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

**APRESENTAÇÃO**

Comprimido revestido 2 mg: embalagem com 10 ou 30 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:

pitavastatina cálcica..... 2,09 mg\*

\*\*Excipientes qsp..... 1 comprimido revestido

\*Cada 2,09 mg de pitavastatina cálcica equivale a 2 mg de pitavastatina em base livre.

\*\*Excipientes: lactose monohidratada, lactose anidra, celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, óxido de alumínio, óxido de magnésio, sal de sulfato, sal de cloreto, hiprolose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, citrato de trietil.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

**Lester** é indicado como terapia adjunta à dieta para reduzir os níveis elevados de colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), apolipoproteína B (Apo-B), triglicérides (TG) e para aumentar os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) em pacientes adultos com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista.

A terapia medicamentosa deve ser um componente da intervenção para múltiplos fatores de risco em indivíduos que requerem modificações no perfil lipídico. Agentes que alteram os lipídeos só devem ser usados em adição à dieta restrita de gorduras saturadas e colesterol quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas forem inadequadas.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Pitavastatina cálcica não foi estudada especificamente em pacientes com dislipidemias de Fredrickson Tipo I, III e V.

**Hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista**

**Estudo de variação de dose:** foi realizado um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de variação de dose para avaliar a eficácia de pitavastatina cálcica comparado com placebo em 251 pacientes com hiperlipidemia primária.

Pitavastatina cálcica administrada como uma dose única diária por 12 semanas reduziu significativamente o LDL-C, CT, TG e Apo-B plasmáticos comparado com placebo e foi associado com aumentos variáveis no HDL-C na variação de dose.

**Resposta à Dose em Pacientes com Hipercolesterolemia Primária  
(Alteração % Média Ajustada em Relação ao Basal na Semana 12)**

| Tratamento                 | n               | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C |
|----------------------------|-----------------|-------|-------|-----|-----|-------|
| Placebo                    | 53              | -3    | -2    | -2  | 1   | 0     |
| Pitavastatina cálcica 1 mg | 52              | -32   | -25   | -23 | -15 | 8     |
| Pitavastatina cálcica 2 mg | 49              | -36   | -30   | -26 | -19 | 7     |
| Pitavastatina cálcica 4 mg | 51 <sup>#</sup> | -43   | -35   | -31 | -18 | 5     |

<sup>#</sup> O número de indivíduos para Apo-B foi 49.

**Estudos com comparadores ativos:** todos os estudos de pitavastatina cálcica com comparadores ativos foram randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, duplo-mascaramentos, com controle ativo, Fase 3 de não inferioridade. Em todos os estudos, os pacientes participaram de um período introdutório de 6 a 8 semanas de eliminação/dieta e depois foram randomizados para uma dose uma vez ao dia de pitavastatina cálcica ou o comparador ativo por 12 semanas. A não-inferioridade de pitavastatina foi considerada demonstrada se o limite inferior do IC (intervalo de confiança) 95% para a diferença média de tratamento foi maior que -6% para a alteração percentual média no LDL-C.

**Estudo com comparador ativo - atorvastatina (NK-104-301):** pitavastatina cálcica foi comparado com o inibidor da HMG-CoA redutase, a atorvastatina, em um estudo com 817 pacientes com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista.

Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. As comparações foram assim pareadas: pitavastatina cálcica 2 mg *versus* atorvastatina 10 mg e pitavastatina cálcica 4 mg *versus* atorvastatina 20 mg. As diferenças médias de tratamento (IC 95%) foram 0% (-3%, 3%) e 1% (-2%, 4%), respectivamente.

**Resposta por Dose de pitavastatina cálcica e Atorvastatina em Pacientes com Hiperlipidemia Primária ou Dislipidemia Mista (Alteração % Média do Basal na Semana 12)**

| Tratamento                             | n                        | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C | não-HDL-C |
|--|--------------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------|
| Pitavastatina cálcica 2 mg diariamente | 315                      | -38   | -30   | -28 | -14 | 4     | -35       |
| Pitavastatina cálcica 4 mg diariamente | 298                      | -45   | -35   | -32 | -19 | 5     | -41       |
| Atorvastatina 10 mg diariamente        | 102                      | -38   | -29   | -28 | -18 | 3     | -35       |
| Atorvastatina 20 mg diariamente        | 102                      | -44   | -36   | -33 | -22 | 2     | -41       |
| Atorvastatina 40 mg diariamente        | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |
| Atorvastatina 80 mg diariamente        | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |

**Estudo com comparador ativo - sinvastatina (NK-104-302):** pitavastatina cálcica foi comparada com o inibidor da HMG-CoA redutase, a sinvastatina, em um estudo com 843 pacientes com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista. Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. As comparações foram assim pareadas: pitavastatina cálcica 2 mg *versus* sinvastatina 20 mg e pitavastatina cálcica 4 mg *versus* sinvastatina 40 mg. As diferenças médias de tratamento (IC 95%) foram 4% (1%, 7%) e 1% (-2%, 4%), respectivamente.

**Resposta por Dose de pitavastatina cálcica e Sinvastatina em Pacientes com Hiperlipidemia Primária ou Dislipidemia Mista (Alteração % Média do Basal na Semana 12)**

| Tratamento                             | n                        | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C | não-HDL-C |
|--|--------------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------|
| Pitavastatina cálcica 2 mg diariamente | 307                      | -39   | -30   | -28 | -16 | 6     | -36       |
| Pitavastatina cálcica 4 mg diariamente | 319                      | -44   | -35   | -32 | -17 | 6     | -41       |
| Sinvastatina 20 mg diariamente         | 107                      | -35   | -27   | -25 | -16 | 6     | -32       |
| Sinvastatina 40 mg diariamente         | 110                      | -43   | -34   | -31 | -16 | 7     | -39       |
| Sinvastatina 80 mg diariamente         | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |

**Estudo com comparador ativo, pravastatina, em idosos (NK-104-306):** pitavastatina cálcica foi comparada com o inibidor da HMG-CoA redutase, a pravastatina, em um estudo com 942 pacientes idosos ( $\geq 65$  anos) com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista.

Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. Pitavastatina cálcica reduziu significativamente o LDL-C comparado à pravastatina como demonstrado pelas seguintes comparações pareadas da dose: pitavastatina cálcica 1 mg *versus* pravastatina 10 mg, pitavastatina cálcica 2 mg *versus* pravastatina 20 mg e pitavastatina cálcica 4 mg *versus* pravastatina 40 mg. As diferenças médias de tratamento (IC 95%) foram 9% (6%, 12%), 10% (7%, 13%) e 10% (7%, 13%), respectivamente.

**Resposta por Dose de pitavastatina cálcica e Pravastatina em Pacientes com Hiperlipidemia Primária ou Dislipidemia Mista (Alteração % Média do Basal na Semana 12)**

| Tratamento                             | n                        | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C | não-HDL-C |
|--|--------------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------|
| Pitavastatina cálcica 1 mg diariamente | 207                      | -31   | -25   | -22 | -13 | 1     | -29       |
| Pitavastatina cálcica 2 mg diariamente | 224                      | -39   | -31   | -27 | -15 | 2     | -36       |
| Pitavastatina cálcica 4 mg diariamente | 210                      | -44   | -37   | -31 | -22 | 4     | -41       |
| Pravastatina 10 mg diariamente         | 103                      | -22   | -17   | -15 | -5  | 0     | -20       |
| Pravastatina 20 mg diariamente         | 96                       | -29   | -22   | -21 | -11 | -1    | -27       |
| Pravastatina 40 mg diariamente         | 102                      | -34   | -28   | -24 | -15 | 1     | -32       |
| Pravastatina 80 mg diariamente         | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |

**Estudo com comparador ativo, sinvastatina, em pacientes com  $\geq 2$  fatores de risco para doença coronariana cardíaca (NK-104-304):** pitavastatina cálcica foi comparada com o inibidor da HMG-CoA redutase, a sinvastatina, em um estudo com 351 pacientes com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista com  $\geq 2$  fatores de risco para doença coronariana cardíaca.

Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. Pitavastatina cálcica 4 mg foi não-inferior à sinvastatina 40 mg para a alteração percentual do basal até o desfecho no LDL-C. A diferença média de tratamento (IC 95%) foi 0% (-2%, 3%).

**Resposta por Dose de pitavastatina cálcica e Sinvastatina em Pacientes com Hiperlipidemia Primária ou Dislipidemia Mista com  $\geq 2$  Fatores de Risco para Doença Coronariana Cardíaca (Alteração % Média em Relação ao Basal na Semana 12)**

| Tratamento                             | N                        | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C | Não-HDL-C |
|--|--------------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------|
| Pitavastatina cálcica 4 mg diariamente | 233                      | -44   | -34   | -31 | -20 | 7     | -40       |
| Sinvastatina 40 mg diariamente         | 118                      | -44   | -34   | -31 | -15 | 5     | -39       |
| Sinvastatina 80 mg diariamente         | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |

**Estudo com comparador ativo, atorvastatina, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo II (NK-104-305):** pitavastatina cálcica foi comparado com o inibidor da HMG-CoA redutase, a atorvastatina, em um estudo com 410 indivíduos com *diabetes mellitus* tipo II e dislipidemia concomitantes.

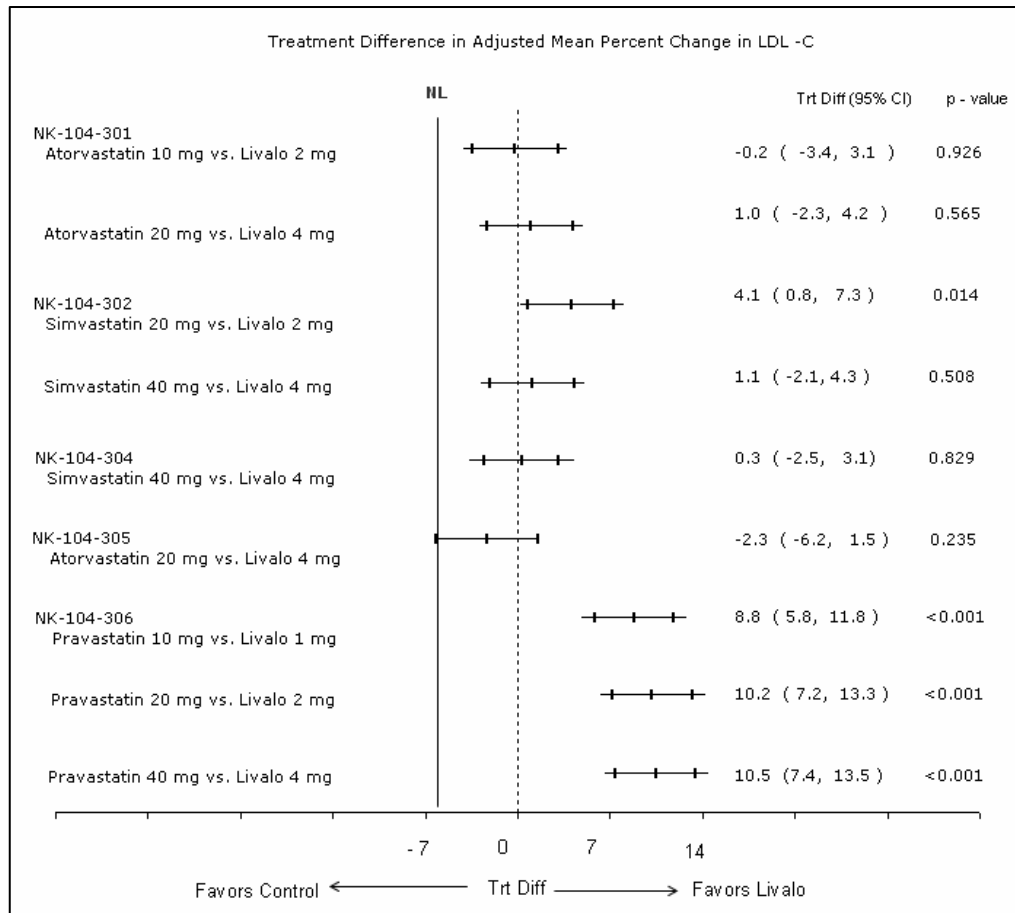
Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. A diferença de tratamento (IC 95%) para a alteração percentual no LDL-C em relação ao basal foi -2% (-6,2%, 1,5%). Os dois grupos de tratamento não foram estatisticamente diferentes para o LDL-C. Contudo, o limite inferior do IC foi -6,2%, excedendo levemente o limite de não-inferioridade de -6%, assim o objetivo de não inferioridade não foi atingido.

**Resposta por Dose de pitavastatina cálcica e Atorvastatina em Pacientes com *diabetes mellitus* Tipo II e Dislipidemia Combinada (Alteração % Média em Relação ao Basal na Semana 12)**

| Tratamento                             | n                        | LDL-C | Apo-B | CT  | TG  | HDL-C | Não-HDL-C |
|--|--------------------------|-------|-------|-----|-----|-------|-----------|
| Pitavastatina cálcica 4 mg diariamente | 274                      | -41   | -32   | -28 | -20 | 7     | -36       |
| Atorvastatina 20 mg diariamente        | 136                      | -43   | -34   | -32 | -27 | 8     | -40       |
| Atorvastatina 40 mg diariamente        | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |
| Atorvastatina 80 mg diariamente        | ----- Não Estudado ----- |       |       |     |     |       |           |

As diferenças de tratamento na eficácia na alteração do LDL-C em relação ao basal entre pitavastatina cálcica e os controles ativos nos estudos Fase 3 são resumidas na Figura abaixo.

**Diferença do Tratamento na Alteração Percentual Média Ajustada no LDL-C**



NL = limite de não inferioridade.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Descrição:** pitavastatina cálcica, um agente redutor de lipídeos sintético para administração oral, é um inibidor da HMG-CoA redutase. O nome químico da pitavastatina é (+) monocalcário bis{(3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoato}. A fórmula empírica da pitavastatina é C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>CaF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> e o peso molecular é 880,98. A pitavastatina é inodora e apresentada como um pó branco a amarelo claro. É muito solúvel em piridina, clorofórmio, ácido clorídrico diluído e tetrahydrofurano, solúvel em etilenoglicol, moderadamente solúvel em octanol, levemente solúvel em metanol, muito pouco solúvel em água ou etanol e praticamente insolúvel em acetonitrila ou éter dietílico. A pitavastatina é higroscópica e levemente instável na luz.

**Propriedades farmacodinâmicas:** a pitavastatina inibe competitivamente a HMG-CoA redutase, que é uma enzima determinante da velocidade de reação envolvida na biossíntese do colesterol, numa forma de competição com o substrato, inibindo assim a síntese de colesterol no fígado. Como resultado, a expressão dos receptores de LDL seguida pela captação de LDL do sangue para o fígado é acelerada e depois o CT plasmático diminui. Além disso, a inibição contínua da síntese de colesterol no fígado diminui as concentrações das lipoproteínas de densidade muito baixa.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 4 vias paralelas com comparador ativo com moxifloxacina em 174 participantes saudáveis, pitavastatina cálcica não foi associado com prolongamento clinicamente significativo do intervalo QTc ou da frequência cardíaca em doses diárias de até 16 mg (4 vezes a dose diária máxima recomendada).

**Propriedades farmacocinéticas:**

**Absorção:** as concentrações plasmáticas máximas de pitavastatina são atingidas cerca de 1 hora após a administração oral. Tanto a  $C_{\text{máx}}$  quanto a  $ASC_{0-\text{inf}}$  aumentaram de forma quase proporcional à dose com as doses únicas de pitavastatina cálcica de 1 a 24 mg uma vez ao dia. A biodisponibilidade absoluta da pitavastatina solução oral é de 51%. A administração de pitavastatina cálcica com uma refeição rica em gordura (50% de conteúdo de gordura) reduz a  $C_{\text{máx}}$  de pitavastatina em 43% mas não reduz significativamente a ASC de pitavastatina. A  $C_{\text{máx}}$  e a ASC da pitavastatina não diferiram após a administração da medicação à noite ou pela manhã. Em voluntários sadios recebendo 4 mg de pitavastatina, a alteração percentual do basal para o LDLC após a administração à noite foi levemente maior do que após a administração pela manhã. A pitavastatina foi absorvida no intestino delgado, mas muito pouco no cólon.

**Distribuição:** a pitavastatina é ligada a mais de 99% das proteínas no plasma humano, principalmente à albumina e à glicoproteína alfa 1-ácida, e o volume de distribuição médio é de aproximadamente 148 litros. A associação de pitavastatina e/ou seus metabólitos com as células sanguíneas é mínima.

**Metabolismo:** a pitavastatina é marginalmente metabolizada pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP2C8. O principal metabólito no plasma humano é a lactona, que é formada através de um conjugado glucuronida da pitavastatina tipo éster pela uridina 5'-difosfato (UDP) glucuronosiltransferase (UGT1A3 e UGT2B7).

**Excreção:** uma média de 15% da radioatividade da dose única administrada oralmente de 32 mg de pitavastatina  $^{14}\text{C}$ -marcado foi excretada na urina, enquanto uma média de 79% da dose foi excretada nas fezes dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação plasmática média é de aproximadamente 12 horas.

#### **Farmacocinética em populações especiais:**

**Etnia:** em estudos de farmacocinética, a  $C_{\text{máx}}$  e ASC da pitavastatina foram 21% e 5% mais baixas, respectivamente nos negros ou afro-americanos voluntários sadios comparados aos voluntários sadios caucasianos. Na comparação farmacocinética entre voluntários caucasianos e japoneses, não houve nenhuma diferença significativa na  $C_{\text{máx}}$  e ASC.

**Sexo:** em um estudo farmacocinético que comparou voluntários sadios homens e mulheres, a  $C_{\text{máx}}$  e a ASC da pitavastatina foram 60% e 54% mais altas, respectivamente nas mulheres. Isso não teve nenhum efeito na eficácia ou segurança de pitavastatina cálcica em mulheres nos estudos clínicos.

**Idosos:** em um estudo farmacocinético que comparou voluntários jovens e idosos ( $\geq 65$  anos) sadios, a  $C_{\text{máx}}$  e a ASC da pitavastatina foram 10% e 30% mais altas, respectivamente, nos idosos. Isso não teve nenhum efeito na eficácia ou segurança de pitavastatina cálcica nos indivíduos idosos nos estudos clínicos.

**Insuficiência renal:** em pacientes com insuficiência renal moderada (taxa de filtração glomerular de 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise, a  $ASC_{0-\text{inf}}$  da pitavastatina é 102% e 86% mais alta do que a de voluntários sadios, respectivamente, enquanto a  $C_{\text{máx}}$  da pitavastatina é 60% e 40% mais alta do que a de voluntários sadios, respectivamente. Os pacientes receberam hemodiálise imediatamente antes da administração de pitavastatina e não fizeram hemodiálise durante o estudo farmacocinético. Os pacientes em hemodiálise têm aumentos de 33% e 36% na fração média não ligada de pitavastatina comparados com voluntários sadios e pacientes com insuficiência renal moderada, respectivamente.

Em outro estudo de farmacocinética, pacientes com insuficiência renal severa (taxa de filtração glomerular de 15 - 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) não recebendo hemodiálise, foi administrada dose única de pitavastatina cálcica 4 mg. A  $ASC_{0-\text{inf}}$  e a  $C_{\text{máx}}$  foram 36% e 18% mais alto, respectivamente, quando comparado com a dos voluntários sadios. Para ambos os pacientes, os com insuficiência renal severa e os voluntários sadios, a porcentagem média da fração não ligada de pitavastatina é de aproximadamente 0,6%.

O efeito da insuficiência renal leve na exposição da pitavastatina não foi estudado.

**Insuficiência hepática:** a disposição da pitavastatina foi comparada em voluntários sadios e pacientes com vários graus de insuficiência hepática. A razão da  $C_{\text{máx}}$  da pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática moderada (Doença *Child-Pugh* B) e voluntários sadios foi de 2,7. A razão da  $ASC_{\text{inf}}$  de pitavastatina entre pacientes

com insuficiência hepática moderada e voluntários sadios foi de 3,8. A razão da  $C_{m\acute{a}x}$  da pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática leve (Doença *Child-Pugh A*) e voluntários sadios foi de 1,3. A razão da  $ASC_{inf}$  da pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática leve e voluntários sadios foi de 1,6. O tempo de meia-vida médio da pitavastatina para insuficiência hepática moderada, insuficiência hepática leve e indivíduos sadios foi de 15, 10 e 8 horas, respectivamente.

**Interação droga-droga:** a principal via de metabolismo da pitavastatina é a glucuronidação via UGTs hepáticas com formação subsequente de lactona de pitavastatina. Há apenas um metabolismo mínimo pelo sistema do citocromo P450.

**Varfarina:** a farmacodinâmica em estado de equilíbrio [razão internacional normalizada (INR) e o tempo de protrombina (PT)] e a farmacocinética da varfarina em voluntários sadios não foram afetadas pela coadministração de pitavastatina cálcica 4 mg diariamente. Contudo, os pacientes recebendo varfarina devem ter seu PT ou INR monitorados quando a pitavastatina for adicionada ao seu tratamento.

**Atazanavir:** com base nas informações atuais, não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa entre a pitavastatina e o atazanavir.

**Enalapril e diltiazem:** também com base nas informações atuais, não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa entre pitavastatina e enalapril ou pitavastatina e diltiazem.

#### Efeito das Medicções Coadministradas na Exposição Sistêmica de Pitavastatina

| Medicção coadministrada    | Esquema posológico   | Alteração na ASC* | Alteração na $C_{m\acute{a}x}$ * |
|----------------------------|--|-------------------|----------------------------------|
| <b>Ciclosporina</b>        | Pitavastatina 2 mg QD por 6 dias + ciclosporina 2 mg/kg no Dia 6                                       | ↑ 4,6 vezes †     | ↑ 6,6 vezes †                    |
| <b>Eritromicina</b>        | Pitavastatina 4 mg dose única no Dia 4 + eritromicina 500 mg 4 vezes ao dia por 6 dias                 | ↑ 2,8 vezes †     | ↑ 3,6 vezes †                    |
| <b>Rifampina</b>           | Pitavastatina 4 mg QD + rifampina 600 mg QD por 5 dias   | ↑ 29%             | ↑ 2,0 vezes                      |
| <b>Atazanavir</b>          | Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diariamente por 5 dias                                       | ↑ 31%             | ↑ 60%                            |
| <b>Darunavir/Ritonavir</b> | Pitavastatina 4 mg QD nos Dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 - 16  | ↓ 26%             | ↓ 4%                             |
| <b>Lopinavir/Ritonavir</b> | Pitavastatina 4 mg QD nos Dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 - 24 | ↓ 20%             | ↓ 4%                             |
| <b>Genfibrozila</b>        | Pitavastatina 4 mg QD + genfibrozila 600 mg BID por 7 dias   | ↑ 45%             | ↑ 31%                            |
| <b>Fenofibrato</b>         | Pitavastatina 4 mg QD + fenofibrato 160 mg QD por 7 dias   | ↑ 18%             | ↑ 11%                            |
| <b>Ezetimiba</b>           | Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg por 7 dias   | ↓ 2%              | ↓ 0,2%                           |
| <b>Enalapril</b>           | Pitavastatina 4 mg QD + enalapril 20 mg diariamente por 5 dias   | ↑ 6%              | ↓ 7%                             |
| <b>Digoxina</b>            | Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg por 7 dias  | ↑ 4%              | ↓ 9%                             |
| <b>Diltiazem AP</b>        | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 11 – 15 e diltiazem AP 240 mg nos dias 6 – 15                   | ↑ 10%             | ↑ 15%                            |
| <b>Suco de Grapefruit</b>  | Pitavastatina 2 mg dose única no Dia 3 + suco de <i>grapefruit</i> por 4 dias                          | ↑ 15%             | ↓ 12%                            |
| <b>Itraconazol</b>         | Pitavastatina 4 mg dose única no Dia 4 + itraconazol 200 mg diariamente por 5 dias                     | ↓ 23%             | ↓ 22%                            |



\*Os dados apresentados como alteração em x vezes representam a razão entre a coadministração e a pitavastatina sozinha (ou seja, 1 vez = sem alteração). Os dados apresentados como alteração % representam a diferença % em relação à pitavastatina sozinha (ou seja, 0% = sem alteração).

†Considerado clinicamente significativo (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR e item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

BID: duas vezes ao dia; QD: uma vez ao dia; AP: Ação Prolongada

#### Efeito da Coadministração de Pitavastatina na Exposição Sistêmica a Outros Medicamentos

| Medicamento coadministrado | Esquema posológico   |              | Alteração na ASC* | Alteração na C <sub>máx</sub> * |
|----------------------------|--|--------------|-------------------|---------------------------------|
| <b>Atazanavir</b>          | Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diariamente por 5 dias   |              | ↑ 6%              | ↑ 13%                           |
| <b>Darunavir</b>           | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 - 16    |              | ↑ 3%              | ↑ 6%                            |
| <b>Lopinavir</b>           | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 - 24   |              | ↓ 9%              | ↓ 7%                            |
| <b>Ritonavir</b>           | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 - 24   |              | ↓ 11%             | ↓ 11%                           |
| <b>Ritonavir</b>           | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 - 16    |              | ↑ 8%              | ↑ 2%                            |
| <b>Enalapril</b>           | Pitavastatina 4 mg QD + enalapril 20 mg diariamente por 5 dias   | Enalapril    | ↑ 12%             | ↑ 12%                           |
|                            |  | Enalaprilato | ↓ 1%              | ↓ 1%                            |
| <b>Varfarina</b>           | Dose de manutenção individualizada de varfarina (2 - 7 mg) por 8 dias + pitavastatina 4 mg QD por 9 dias | R-varfarina  | ↑ 7%              | ↑ 3%                            |
|                            |  | S-varfarina  | ↑ 6%              | ↑ 3%                            |
| <b>Ezetimiba</b>           | Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg por 7 dias   |              | ↑ 9%              | ↑ 2%                            |
| <b>Digoxina</b>            | Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg por 7 dias  |              | ↓ 3%              | ↓ 4%                            |
| <b>Diltiazem AP</b>        | Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 11 – 15 e diltiazem AP 240 mg nos dias 6 - 15                     |              | ↓ 2%              | ↓ 7%                            |
| <b>Rifampina</b>           | Pitavastatina 4 mg QD + rifampina 600 mg QD por 5 dias   |              | ↓ 15%             | ↓ 18%                           |

\*Os dados apresentados como alteração % representam a diferença % em relação à droga investigada sozinha (ou seja, 0% = sem alteração).

BID: duas vezes ao dia; QD: uma vez ao dia; AP: Ação Prolongada

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Lester** é contraindicado nas seguintes condições:

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente desse produto. Foram relatadas reações de hipersensibilidade incluindo erupção da pele, prurido e urticária com pitavastatina cálcica (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).
- Pacientes com doença hepática ativa que pode incluir elevações persistentes inexplicáveis das concentrações de transaminase hepática (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Mulheres grávidas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

- Mulheres amamentando. Não se sabe se a pitavastatina é excretada no leite materno humano, contudo, foi demonstrado que uma outra droga dessa classe passa para o leite materno. Uma vez que os inibidores da HMG-CoA redutase tem o potencial de causar reações adversas sérias em bebês lactentes, mulheres que requerem tratamento com **Lester** não devem amamentar seus bebês (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
- Coadministração com ciclosporina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
- Coadministração com eritromicina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Efeitos no músculo esquelético:** casos de miopatia e rabdomiólise com insuficiência renal aguda secundária à mioglobulinúria foram relatados com inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo pitavastatina cálcica. Esses riscos podem ocorrer com qualquer nível de dose, mas aumentam de forma dependente da dose.

Pitavastatina cálcica deve ser prescrita com cautela para pacientes com fatores de predisposição para miopatia. Esses fatores incluem idade avançada ( $\geq 65$  anos), insuficiência renal e hipotireoidismo tratado inadequadamente. O risco de miopatia também pode ser aumentado com a administração concomitante de fibratos ou doses de niacina modificadoras de lipídeos. Pitavastatina cálcica deve ser administrada com cautela para pacientes com função renal comprometida, pacientes idosos ou quando usado concomitantemente com fibratos ou doses de niacina modificadoras de lipídeos (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Casos de miopatia, incluindo rabdomiólise, foram relatados com os inibidores da HMG-CoA redutase coadministrados com colchicina, portanto pitavastatina cálcica deve ser prescrita com cautela quando usado concomitantemente com colchicina (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Foram relatados casos raros de miopatia necrotizante imunomediada (MNI), uma miopatia autoimune, associada com o uso de estatinas. MNI é caracterizada por: fraqueza do músculo proximal e elevação da creatinaquinase sérica, que persiste mesmo após a descontinuação do tratamento com estatinas; biópsia muscular mostrando miopatia necrotizante sem inflamação significativa; melhoras com agentes imunossupressores.

O tratamento com pitavastatina cálcica deve ser descontinuado se ocorrerem concentrações marcadamente elevadas de creatinaquinase (CK), se for diagnosticada ou houver suspeita de miopatia. O tratamento com pitavastatina cálcica também deve ser temporariamente suspenso em todos os pacientes com uma condição séria aguda sugestiva de miopatia, ou predisposição para o desenvolvimento de insuficiência renal secundária à rabdomiólise (por exemplo: sepse, hipotensão, desidratação, cirurgia maior, trauma, distúrbios metabólicos, endócrinos e eletrolíticos severos ou convulsões não controladas). Todos os pacientes devem ser avisados para relatar prontamente dor, sensibilidade ou fraqueza muscular inexplicáveis, particularmente se acompanhadas por mal-estar, febre ou se os sinais e sintomas musculares persistirem depois de descontinuar o tratamento com pitavastatina cálcica.

**Insuficiência hepática:** foram relatados aumentos nas transaminases séricas [aspartato aminotransferase (AST)/transaminase glutâmica-oxaloacética sérica ou alanina aminotransferase (ALT)/transaminase glutâmica-pirúvica sérica] com inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo pitavastatina cálcica. Na maior parte dos casos, as elevações foram transitórias e se resolveram ou melhoraram com a continuação do tratamento ou após uma breve interrupção do tratamento.

Nos estudos de Fase 2 placebo-controlados, a ALT  $> 3$  vezes o limite superior de normalidade não foi observado nos grupos de placebo, pitavastatina cálcica 1 mg ou pitavastatina cálcica 2 mg. Um dos 202 pacientes (0,5%) que recebeu pitavastatina cálcica 4 mg teve ALT  $> 3$  vezes o limite superior de normalidade.

É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes do início da pitavastatina cálcica e se aparecerem sinais e sintomas de insuficiência hepática.

Houve relatos raros, pós-comercialização, de casos de insuficiência hepática fatal e não fatal nos pacientes que tomam estatinas, incluindo pitavastatina. Se uma lesão hepática grave, com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia, ou icterícia ocorrer durante o tratamento com pitavastatina cálcica, interromper o tratamento imediatamente. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reiniciar pitavastatina cálcica.

Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, pitavastatina cálcica deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool. Doença hepática ativa, que pode incluir elevações inexplicáveis persistentes da transaminase, é uma contraindicação para o uso de pitavastatina cálcica (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

**Alterações das funções endócrinas:** aumento nos níveis de HbA1c e glicemia em jejum foram relatados com os inibidores da HMG-CoA redutase, incluindo pitavastatina cálcica.

**Insuficiência renal:** a dose de pitavastatina deve ser individualizada em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (taxa de filtração glomerular 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 15 - 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> não recebendo hemodiálise, respectivamente) bem como em doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Sistema cardiovascular:** o efeito de pitavastatina cálcica na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

**Gravidez categoria X - efeitos teratogênicos:** pitavastatina cálcica é contraindicado em mulheres grávidas pois a segurança em mulheres grávidas não foi determinada e não há benefício aparente da terapia com pitavastatina cálcica durante a gravidez. Como os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese de colesterol e, possivelmente a síntese de outras substâncias biologicamente ativas derivadas do colesterol, pitavastatina cálcica pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. Pitavastatina cálcica deve ser descontinuado se a paciente engravidar (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES). Os dados publicados sobre o uso de pitavastatina cálcica são limitados e insuficientes para determinar um risco associado à droga de malformações congênitas maiores ou aborto espontâneo. Em estudos de reprodução em animais, não foram observadas toxicidade embrio-fetal ou malformações congênitas quando ratas e coelhas grávidas foram submetidas à administração oral de pitavastatina durante a organogênese, sob exposições correspondentes, respectivamente, a 22 e 4 vezes a dose máxima humana recomendada (MRHD).

O risco estimado de maiores defeitos congênitos e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido. Efeitos adversos na gravidez ocorrem independentemente da saúde da mãe ou do uso de medicamentos. Dados limitados publicados de pitavastatina cálcica não reportaram um risco associado à droga de malformações congênitas maiores ou aborto espontâneo. Raros relatos de anomalias congênitas foram recebidos após exposição intrauterina a inibidores da HMG-CoA redutase. Em uma revisão que acompanhou prospectivamente cerca de 100 gestações de mulheres expostas a outros inibidores da HMG-CoA redutase, as incidências de anomalias congênitas, abortos espontâneos e mortes fetais/natimortos não excederam a taxa esperada na população geral. O número de casos é adequado para excluir um aumento de anomalias congênitas maior ou igual do que 3 a 4 vezes a incidência histórica. Em 89% das gestações acompanhadas prospectivamente, o tratamento medicamentoso foi iniciado antes da gravidez e suspenso durante o primeiro trimestre quando a gravidez foi identificada.

Estudos de toxicidade reprodutiva mostraram que a pitavastatina atravessa a placenta em ratos e é detectada nos tecidos fetais a  $\leq 36\%$  das concentrações plasmáticas maternas, após uma dose única de 1 mg/kg/dia durante a gestação.

Foram realizados estudos de desenvolvimento embrionofetal em ratas prenhas tratadas com 3, 10 e 30 mg/kg/dia de pitavastatina, por sonda oral, durante a organogênese. Não foram observados efeitos adversos a 3 mg/kg/dia, exposições sistêmicas 22 vezes a exposição sistêmica humana a 4 mg/dia com base na ASC.

Estudos de desenvolvimento embrionofetal foram realizados em coelhas prenhas tratadas com 0,1; 0,3 e 1 mg/kg/dia de pitavastatina, por sonda oral, durante o período de organogênese fetal.

Toxicidade materna, consistindo de peso corporal reduzido e aborto, foi observada em todas as doses testadas (4 vezes a exposição sistêmica humana a 4 mg/dia com base na ASC).

Em estudos perinatais/pós-natais em ratas prenhas recebendo doses por sonda oral de pitavastatina de 0,1; 0,3; 1; 3; 10 e 30 mg/kg/dia da organogênese até o desmame, a toxicidade materna consistindo de mortalidade com  $\geq 0,3$  mg/kg/dia e a lactação comprometida em todas as doses contribuiu para a redução na sobrevivência dos neonatos em todos os grupos de dose (0,1 mg/kg/dia representa aproximadamente 1 vez a exposição sistêmica humana na dose de 4 mg/dia com base na ASC).

**Lactação:** pitavastatina cálcica é contraindicada durante a amamentação. Não há informação disponível sobre os efeitos do medicamento no bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção do leite materno. Contudo, foi demonstrado que uma outra droga dessa classe passa para o leite materno.

Devido ao risco potencial de reações adversas sérias no bebê amamentando as pacientes devem ser aconselhadas de que a amamentação não é recomendada durante o tratamento com pitavastatina cálcica (ver item 4.

CONTRAINDICAÇÕES).

**Contraceção:** pitavastatina cálcica pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas.

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com **Lester**.

**Uso pediátrico:** a segurança e a eficácia de pitavastatina cálcica em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

**Uso geriátrico:** dos 2.800 pacientes randomizados para pitavastatina cálcica 1 mg a 4 mg nos estudos clínicos controlados, 1.209 (43%) tinham 65 anos de idade ou mais. Não foram observadas diferenças significativas na eficácia ou segurança entre os pacientes idosos e os mais jovens. Contudo, a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser excluída.

**Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade:** em um estudo de carcinogenicidade de 92 semanas em camundongos recebendo pitavastatina, na dose máxima tolerada de 75 mg/kg/dia, com exposições sistêmicas máximas (ASC) 26 vezes a exposição clínica máxima a 4 mg/dia, houve ausência de tumores relacionados com a droga.

Em um estudo de carcinogenicidade de 92 semanas em ratos recebendo pitavastatina a 1, 5 e 25 mg/kg/dia por sonda oral, houve um aumento significativo na incidência de tumores da célula folicular da tireoide a 25 mg/kg/dia, que representa 295 vezes as exposições sistêmicas humanas com base na ASC da dose máxima para humanos de 4 mg/dia.

Em um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas em camundongos transgênicos (Tg *rash2*), onde os animais receberam pitavastatina a 30, 75 e 150 mg/kg/dia por sonda oral, não foram observados tumores clinicamente significativos.

A pitavastatina não foi mutagênica no teste de Ames com *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli* com e sem ativação metabólica, no teste de micronúcleo após a administração única em camundongos e administrações múltiplas em ratos, no teste de síntese de DNA não programada em ratos e no ensaio de Comet em camundongos. No teste de aberração cromossômica, foi observada clastogenicidade nas doses mais altas testadas que também induziram altos níveis de citotoxicidade.

A pitavastatina não teve efeitos adversos na fertilidade dos ratos machos e fêmeas nas doses orais de 10 e 30 mg/kg/dia, respectivamente, em exposições sistêmicas 56 e 354 vezes a exposição clínica a 4 mg/dia com base na ASC.

O tratamento com pitavastatina em coelhos resultou em mortalidade em machos e fêmeas recebendo 1 mg/kg/dia (30 vezes a exposição sistêmica clínica a 4 mg/dia com base na ASC) e recebendo uma dose mais alta durante um estudo de fertilidade. Apesar da causa da morte não ter sido determinada, os coelhos tinham sinais macroscópicos de

toxicidade renal (rins esbranquiçados), indicativo de possível isquemia. Doses mais baixas (15 vezes a exposição sistêmica em humanos) não mostraram toxicidade significativa em adultos machos e fêmeas. Contudo, foi observada redução nas implantações, aumento nas reabsorções e redução na viabilidade dos fetos.

**Toxicidade no sistema nervoso central (SNC):** lesões vasculares no SNC, caracterizadas por hemorragias perivasculares, edema e infiltração celular mononuclear dos espaços perivasculares, foram observadas em cães tratados com vários outros membros dessa classe de droga. Uma droga quimicamente semelhante nessa classe produziu degeneração do nervo ótico dependente da dose (degeneração Walleriana das fibras retino-geniculadas) em cães, numa dose que produziu concentrações plasmáticas da droga cerca de 30 vezes mais altas do que a concentração média da droga em humanos tomando a dose mais alta recomendada. Não foi observada degeneração Walleriana com pitavastatina. Foi observada catarata e opacidade do cristalino nos cães tratados por 52 semanas ao nível de dose de 1 mg/kg/dia (9 vezes a exposição clínica na dose máxima para humanos de 4 mg/dia com base nas comparações da ASC).

**Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** não existe um padrão nos eventos adversos que sugira que os pacientes utilizando pitavastatina cálcica não apresentem nenhum comprometimento na capacidade de dirigir e utilizar máquinas perigosas, mas deve-se levar em consideração que há relatos de tontura e sonolência durante o tratamento com pitavastatina cálcica.

**Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.**

**Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Ciclosporina:** a ciclosporina aumentou significativamente a exposição à pitavastatina. A coadministração de ciclosporina com pitavastatina cálcica é contraindicada (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

**Eritromicina:** a eritromicina aumentou significativamente a exposição à pitavastatina. A coadministração de eritromicina com pitavastatina cálcica é contraindicada (ver item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

**Rifampina:** a rifampina aumentou significativamente a exposição à pitavastatina. Em pacientes tomando rifampina, a dose de pitavastatina cálcica 2 mg uma vez ao dia não deve ser excedida (ver item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

**Genfibrozila:** devido a um risco aumentado de miopatia/rabdomiólise quando os inibidores da HMG-CoA redutase são coadministrados com genfibrozila, a administração concomitante de pitavastatina cálcica com genfibrozila deve ser evitada.

**Outros fibratos:** como sabe-se que o risco de miopatia durante o tratamento com inibidores da HMG-CoA redutase é aumentado com a administração concomitante de outros fibratos, pitavastatina cálcica deve ser administrado com cautela quando usado concomitantemente com outros fibratos (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Niacina:** o risco de efeitos no músculo esquelético pode aumentar quando pitavastatina cálcica é usada em combinação com niacina; deve-se levar em consideração a redução na dose de pitavastatina cálcica nesse grupo (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Colchicina:** casos de miopatia, incluindo rabdomiólise, foram relatados com os inibidores da HMG-CoA redutase coadministrados com colchicina, portanto, pitavastatina cálcica deve ser prescrita com cautela quando usado concomitantemente com colchicina (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

**Varfarina:** pitavastatina cálcica não teve nenhuma interação farmacocinética significativa com R- e S-varfarina. Pitavastatina cálcica não teve nenhum efeito significativo no tempo de protrombina (TP) e na razão normalizada internacional (INR) quando administrado em pacientes recebendo tratamento crônico com varfarina. Contudo, os pacientes recebendo varfarina devem ter seus TP e INR monitorados quando a pitavastatina é adicionada ao seu tratamento.

**Atazanavir:** com base nas informações atuais, não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significante entre a pitavastatina e o atazanavir.

**Enalapril e diltiazem:** com base nas informações atuais, não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significante entre a pitavastatina e enalapril ou pitavastatina e diltiazem.

Não foram realizados estudos para investigar a possível interação entre pitavastatina e plantas medicinais ou nicotina. Além disso, não há dados disponíveis da interação com testes laboratoriais. Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, pitavastatina cálcica deve ser usada com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Lester** deve ser mantido em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Lester** apresenta-se na forma de comprimido revestido circular, biconvexo, sem vinco, branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A variação de dose para **Lester** é de 2 a 4 mg, por via oral, uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, com ou sem alimento. A dose inicial recomendada é de 2 mg, e a dose máxima é de 4 mg. A dose inicial e as doses de manutenção de **Lester** devem ser individualizadas, de acordo com as características do paciente, tal como o objetivo da terapia e da resposta.

Doses de **Lester** acima de 4 mg uma vez ao dia foram associadas com aumento no risco de miopatia severa nos estudos clínicos realizados antes da comercialização. Não exceder a dose de 4 mg de **Lester**, uma vez ao dia.

Após o início ou após a titulação de **Lester**, as concentrações de lipídeos devem ser analisadas após 4 semanas, e a dose deve ser ajustada de acordo.

**Em pacientes com insuficiência renal:** a dose de pitavastatina deve ser individualizada em pacientes com insuficiência renal moderada e severa (taxa de filtração glomerular 30 - 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 15 - 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> não recebendo hemodiálise, respectivamente), bem como em pacientes com doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise, sendo a dose máxima de **Lester** de 2 mg, uma vez ao dia.

**Uso com rifampina:** em pacientes tomando rifampina, a dose de **Lester** de 2 mg, uma vez ao dia, não deve ser excedida (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes reações adversas sérias são discutidas em maiores detalhes em outras seções da bula:

**Reação muito rara (< 1/10.000):** rabdomiólise com mioglobinúria e insuficiência renal aguda e miopatia (incluindo miosite) (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) e anormalidades das enzimas hepáticas (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dos 4.798 pacientes admitidos em 10 estudos clínicos controlados e 4 estudos com extensão aberta subsequente, 3.291 pacientes receberam pitavastatina 1 mg a 4 mg diariamente. A exposição contínua média de pitavastatina (1 mg a 4 mg) foi de 36,7 semanas (mediana 51,1 semanas). A idade média dos pacientes foi de 60,9 anos (variação: 18 anos – 89 anos) e a distribuição por sexo foi de 48% de homens e 52% de mulheres. Aproximadamente 93% dos pacientes eram caucasianos, 7% eram asiáticos/indianos, 0,2% eram afro-americanos e 0,3% eram hispânicos e de outras etnias.

**Experiência nos estudos clínicos:** como os estudos clínicos sobre pitavastatina cálcica são realizados em várias populações e vários desenhos de estudo, a frequência das reações adversas observadas nos estudos clínicos de

pitavastatina cálcica não pode ser diretamente comparada com a dos estudos clínicos de outros inibidores da HMG-CoA redutase, e pode não refletir a frequência das reações adversas observadas na prática.

As reações adversas relatadas em  $\geq 2\%$  dos pacientes nos estudos clínicos controlados e com uma taxa maior ou igual à vista com placebo são mostradas abaixo. Esses estudos tiveram duração do tratamento de até 12 semanas.

**Reação comum ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ):** dor nas costas, constipação, diarreia, mialgia, artralgia, cefaleia, gripe e nasofaringite.

**Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** dor nas extremidades, elevação da creatina fosfoquinase e transaminases (ALT e AST).

**Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ):** elevação da fosfatase alcalina, bilirrubina e glicose.

Nos estudos clínicos controlados e suas extensões abertas, 3,9% (1 mg), 3,3% (2 mg) e 3,7% (4 mg) dos pacientes tratados com pitavastatina foram retirados do estudo devido a reações adversas. As reações adversas mais comuns ( $> 1/10$ ) que levaram à descontinuação do tratamento foram: creatina fosfoquinase elevada (0,6% recebendo 4 mg) e mialgia (0,5% recebendo 4 mg).

Reações de hipersensibilidade incluindo erupções cutâneas, prurido e urticária foram relatadas com pitavastatina cálcica.

#### **Relatos pós-comercialização:**

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização de pitavastatina cálcica após aprovação. Por estas reações serem relatadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, nem sempre é possível estimar sua frequência ou estabelecer um relacionamento causal à exposição da droga.

As reações adversas relatadas associadas ao tratamento com pitavastatina cálcica, desde sua introdução no mercado, independentemente da avaliação de causalidade, incluem as seguintes:

**Reação incomum ( $> 1/1.000$  e  $< 1/100$ ):** náusea, mal-estar, tontura, hipoestesia e espasmos musculares.

**Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ):** desconforto abdominal, dor abdominal, dispepsia, astenia, fadiga e insônia.

**Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ):** hepatite, icterícia, insuficiência hepática fatal e não fatal, depressão, doença intersticial pulmonar e disfunção erétil.

**Reação com frequência desconhecida:** neuropatia periférica.

Houve relatos pós-comercialização de casos raros ( $> 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) de comprometimento cognitivo (por exemplo: perda de memória, esquecimento, amnésia, deterioração da memória e confusão) e miopatia necrotizante imunomediada (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) associados com o uso de estatina. Estes problemas cognitivos têm sido relatados para todas as estatinas. Os relatos são geralmente não graves e reversíveis com a descontinuação da estatina, com tempos variáveis para o início (1 dia a anos) e resolução dos sintomas (mediana de 3 semanas).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não há um tratamento específico conhecido no caso de superdose de pitavastatina. No caso de superdose, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e devem ser instituídas as medidas de suporte necessárias. É improvável que a hemodiálise seja benéfica devido à alta proporção de ligação proteica da pitavastatina.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

MS: 1.0372.0245

Farm. Resp.: Dra. Silmara Souza Carvalho Pinheiro.  
CRF-SP nº 37.843

**Registrado por: Supera Farma Laboratórios S.A.**

Avenida das Nações Unidas, 22532, bloco 1, Vila Almeida – São Paulo – SP.  
CNPJ: 43.312.503/0001-05  
Indústria Brasileira

**Fabricado por: Eurofarma Laboratórios S.A.**

Rod. Pres. Castello Branco, km 35,6 - Itapevi – SP.

**Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda.**

Pouso Alegre – MG.

**SAC**

supera.atende@  
superarx.com.br  
0800-708-1818

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em (28/08/2020).





| Dados submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera a bula |                  |         |                   | Dados das alterações de bulas  |                  |  |
|----------------------------|----------------|---|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|--|
| Data do expediente         | No. expediente | Assunto   | Data do expediente                             | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula  | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas   |
| 28/03/2016                 | -----          | 10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | -----  | -----            | -----   | -----             | -----  | -----            | 2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>10<br><br>2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>30 |
| 07/02/2018                 | -----          | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | -----  | -----            | -----   | -----             | - Alteração dos itens:<br>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA<br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>4.<br>CONTRAINDICAÇÕES<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS01            | 2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>10<br><br>2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>30 |
| 07/08/2019                 | -----          | 10450 – SIMILAR –   | -----  | -----            | -----   | -----             | 7. CUIDADOS DE   | VPS02            | 2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X  |

|            |       |   |       |       |       |       |  |       |  |
|------------|-------|---|-------|-------|-------|-------|--|-------|--|
|            |       | Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                   |       |       |       |       | ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>9. REAÇÕES ADVERSAS  |       | 10<br>2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>30                                      |
| 13/04/2020 | ----- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>9. REAÇÕES ADVERSAS<br>DIZERES LEGAIS   | VPS03 | 2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>10<br><br>2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>30 |
| 09/11/2020 | ----- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | ----- | ----- | ----- | ----- | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO<br>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS<br>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES<br>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO<br>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR<br>9. REAÇÕES ADVERSAS | VPS04 | 2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>10<br><br>2 MG COM REV<br>CT BL AL AL X<br>30 |