

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

- 1mg: Livazo 1mg comprimidos revestidos por película.
2mg: Livazo 2mg comprimidos revestidos por película.
4mg: Livazo 4mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- 1mg: Cada comprimido revestido por película contém pitavastatina cálcica equivalente a 1 mg de pitavastatina.
Excipiente(s): inclui 63,085mg de lactose mono-hidratada.
Lista completa de excipientes, ver [secção 6.1](#).
- 2mg: Cada comprimido revestido por película contém pitavastatina cálcica equivalente a 2 mg de pitavastatina.
Excipiente(s): inclui 126,17mg de lactose mono-hidratada.
Lista completa de excipientes, ver [secção 6.1](#).
- 4mg: Cada comprimido revestido por película contém pitavastatina cálcica equivalente a 4 mg de pitavastatina.
Excipiente(s): inclui 252,34mg de lactose mono-hidratada.
Lista completa de excipientes, ver [secção 6.1](#).

3. FORMA FARMACÊUTICA

- 1mg: Comprimido revestido por película.
Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, com a gravação 'KC' numa das faces e '1' na outra.
- 2mg: Comprimido revestido por película.
Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, com a gravação 'KC' numa das faces e '2' na outra.
- 4mg: Comprimido revestido por película.
Comprimidos revestidos por película brancos, redondos, com a gravação 'KC' numa das faces e '4' na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Livazo é indicado na redução dos níveis elevados de colesterol total (CT) e de colesterol-LDL (LDL-C), em doentes adultos 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

Apenas para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Livazo 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. 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.

Adultos:	A dose inicial habitual é de 1mg uma vez por dia. O ajuste de dose deve ser efectuado em intervalos de 4 semanas ou mais. As doses devem ser individualizadas de acordo com os níveis de LDL-C, o objectivo terapêutico e a resposta do doente. A maioria dos doentes irá necessitar de uma dose de 2mg (ver Secção 5.1). A dose diária máxima é de 4mg.
Idosos:	Não é necessário qualquer ajuste posológico (ver Secções 5.1 e 5.2).
População pediátrica:	A segurança e eficácia de Livazo em crianças com 0 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.
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 4mg deve ser utilizada APENAS sob vigilância rigorosa após ajuste gradual da dose. Nos doentes com compromisso renal grave a dose de 4mg não é recomendada (ver secções 4.4 e 5.2).
Doentes com função hepática ligeira a moderadamente comprometida:	A dose de 4mg não é recomendada em doentes com função hepática ligeira a moderadamente comprometida. Deve administrar-se uma dose máxima diária de 2mg associada a uma vigilância rigorosa (ver Secções 4.4 e 5.2).

4.3 Contra-indicações

Livazo é contra-indicado:

- em doentes com hipersensibilidade conhecida à pitavastatina ou a qualquer dos excipientes ou a outras estatinas
- em doentes com compromisso hepático grave, doença hepática activa 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-cinase 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 detectem 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 necrotizante imunomediada (IMNM) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal persistente e elevação da creatinaquinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Livazo não deve ser co-administrado 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 considerada essencial, o tratamento com estatinas deverá ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Houve relatos 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 consultar 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 excepcionais, em que é necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo, para o tratamento de infeções graves, a necessidade de coadministração de Livazo e ácido fusídico só deve ser considerada caso a caso e sob supervisão médica apertada.

Antes do tratamento

Tal como com outras estatinas, Livazo deve ser prescrito com precaução em doentes com factores 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 factores 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 Livazo não deve ser iniciado se os níveis de CK estiverem acima de 5 x 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 (> 5 x LSN). Deve considerar-se a interrupção do tratamento se os sintomas musculares forem graves, mesmo se os níveis de CK forem ≤ 5 x LSN. Caso os sintomas se resolvam e os níveis de CK voltem ao normal, pode ponderar-se a reintrodução de Livazo numa dose de 1mg, com monitorização rigorosa.

Efeitos hepáticos

Tal como com outras estatinas, Livazo 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 Livazo e depois periodicamente durante o tratamento. O tratamento com Livazo deve ser descontinuado em doentes que apresentem um aumento persistente das transaminases séricas (ALT e AST) excedendo 3 x LSN.

Efeitos renais

Livazo 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 4mg não é recomendada (ver [secção 4.2](#)).

Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como uma classe, aumentam os níveis de glicose no sangue e, nalguns doentes, com elevado risco de diabetes futura, podem produzir um nível de hiperglicemia, onde o tratamento formal da diabetes é apropriado. Este risco, no entanto, é compensado pela redução no risco vascular com as estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para a interrupção do tratamento com estatina. Os doentes em risco de hiperglicemia (glicemia de jejum 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão), devem ser monitorizados clínica e laboratorialmente de acordo com as *guidelines* nacionais. Contudo, não se observou qualquer sinal confirmado de um risco de diabetes com a pitavastatina quer nos estudos de farmacovigilância da segurança pós-comercialização ou em estudos prospectivos (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-produtiva 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.

Outros efeitos

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

Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

Ciclosporina: a administração concomitante de uma dose única de ciclosporina com Livazo, 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 Livazo, também no estado estacionário. Livazo é contra-indicado em doentes em tratamento com ciclosporina (ver [secção 4.3](#)).

Eritromicina: a administração concomitante de eritromicina com Livazo resultou num aumento de 2,8 vezes da AUC da pitavastatina. Recomenda-se uma suspensão temporária de Livazo 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. Livazo deve ser administrado com precaução quando utilizado simultaneamente com fibratos (ver [secção 4.4](#)). Em estudos de farmacocinética, a administração concomitante de Livazo 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 efectuados estudos de interacção entre Livazo e niacina. A utilização isolada de niacina tem sido associada a miopatia e rabdomiólise quando utilizada em monoterapia. Desta forma, Livazo 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 Livazo deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico (ver [secção 4.4](#)).

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

Inibidores da protease: a administração concomitante com Livazo pode resultar em pequenas alterações da AUC da pitavastatina.

A **Ezetimiba** e o seu metabolito glucuronado inibem a absorção do colesterol dietético e biliar. A administração concomitante de Livazo 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 Livazo. Durante a administração concomitante não ocorreu qualquer alteração significativa nas concentrações de pitavastatina ou digoxina.

Varfarina: a farmacocinética e a farmacodinâmica (*International Normalized Ratio* - INR e tempo de protrombina -TP) da varfarina, no estado estacionário, em voluntários saudáveis não foram afectadas pela administração concomitante diária de Livazo 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Livazo é contra-indicado durante a gravidez (ver [Secção 4.3](#)). As mulheres com potencial para engravidar têm de tomar precauções contraceptivas adequadas durante o tratamento com Livazo. 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 Livazo, o tratamento tem de ser imediatamente descontinuado.

Amamentação

Livazo é contra-indicado durante o amamentação (ver [secção 4.3](#)). A pitavastatina é excretada no leite dos ratos fêmea. Desconhece-se se é excretada no leite humano.

Fertilidade

Nenhum dado actual.

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 Livazo 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 Livazo.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

Resumo das reacções adversas

As reacções 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

Afecções oculares

Raro: Redução na acuidade visual

Afecções 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

Afecções hepatobiliares

Pouco frequente: Aumento das transaminases (aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase)

Raro: Icterícia colestática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: Prurido, erupção cutânea

Raros: Urticária, eritema

Afecções musculoesqueléticas, do tecido conjuntivo

Frequentes: Mialgias, artralgias

Pouco frequentes: Espasmos musculares

Frequência desconhecida: Miopatia necrotizante imunomediada (ver [secção 4.4](#))

Afecções renais e urinárias

Pouco frequente: Polaquiúria

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 Livazo, 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 Livazo (0,04%), no programa de ensaios clínicos.

Experiência pós-comercialização

Foi efectuado um estudo prospectivo 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 2mg de pitavastatina e não com 4mg. 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 reacções adversas e as suas frequências observadas no estudo prospectivo de vigilância pós-comercialização, mas não em ensaios clínicos internacionais controlados, nas doses recomendadas, estão listadas abaixo.

Afecções hepatobiliares

Raros: Função hepática anormal, doença hepática

Afecções 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 Livazo para todas as doses recomendadas. Foram também notificados casos de rabdomiólise, com e sem insuficiência renal aguda, incluindo rabdomiólise fatal. Também foram recebidas notificações espontâneas dos seguintes eventos (a frequência é baseada na observada em estudos pós-comercialização):

Doenças do sistema nervoso

Pouco frequentes: hipostesia

Doenças 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 excepcionais 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 de jejum 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², 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:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: 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. Antidislipidémicos

Código ATC: C10A A08

Mecanismo de acção

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 receptores 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 triglicédeos (TG).

Efeitos farmacodinâmicos

Livazo reduz os níveis elevados de LDL-C, colesterol total e triglicédeos 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-C e Apo-B/Apo-A1.

Tabela 1: Resposta à dose em doentes com hipercolesterolemia primária (alteração 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
1mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*não ajustado

Eficácia 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), Livazo 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 Livazo 2mg e 44 a 45% com Livazo 4mg. A maioria dos doentes a tomar 2mg atingiu o objectivo 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 Livazo 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%, respectivamente e, aproximadamente 90% dos doentes atingiram o objectivo 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, e \geq 75 anos).

Em ensaios clínicos controlados que recrutaram um total de 761 doentes (507 tratados com Livazo 4mg) com hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, com 2 ou mais factores 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 respectivo objectivo da EAS (3 ou 2,5 mmol/L, dependendo do risco). O LDL-C diminuiu 44% e 41%, respectivamente, 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 objectivo 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%, objectivo 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%, objectivo da EAS atingido em 74% e elevação do HDL-C de 14,3%.

Numa extensão do estudo de vigilância de dois anos conduzido 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 do HDL-C aumentaram de 1,7% aos 3 meses para 5,7% aos 5 anos, tendo sido observados aumentos superiores do HDL-C em doentes com valores mais baixos do HDL-C (<40 mg/dl) no início do estudo, p. ex., 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 de tratamento 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 ($-16,9 \pm 13,9\%$ com pitavastatina e $-18,1 \pm 14,2\%$ 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 mm³). Não se estabeleceu uma 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, prospectivo, controlado, em 1.269 doentes japoneses com alteração da tolerância à glucose, aleatorizados para uma modificação do estilo de vida com ou sem Livazo 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 Livazo durante um período de 2,8 anos, razão de risco de 0,82 [IC 95%: 0,68-0,99].

Uma meta-análise de 4.815 doentes não diabéticos incluídos em estudos aleatorizados, controlados, em dupla ocultação, com uma duração de pelo menos 12 semanas (média ponderada do seguimento de 17,3 semanas [DP: 17,7 semanas]) demonstrou um efeito neutro de Livazo sobre o risco de novos casos de diabetes (0,98% de doentes de controlo e 0,50% de doentes em Livazo 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; os restantes foram tratados com estatinas incluindo atorvastatina, pravastatina e sinvastatina.

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 afectada 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 activamente transportada para os hepatócitos, o seu local de acção 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 inalterada é a fracção predominante do fármaco no plasma. O metabolito principal é a lactona inactiva a qual é formada por um conjugado do tipo éster de pitavastatina glucuronada através da UDP glucuronosiltransferase (UGT1A3 e 2B7). 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 em metabolitos secundários.

Eliminação: a pitavastatina inalterada é eliminada rapidamente pelo fígado através da bÍlis, mas é submetida a recirculação enterohepática o que contribui para a sua duração de acção. Menos de 5% da pitavastatina é excretada na urina. A semi-vida 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 inalterada.

Populações especiais

Idosos: Num estudo farmacocinético que comparou voluntários saudáveis jovens e idosos (≥ 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 Livazo 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 Livazo 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: não estão disponíveis dados farmacocinéticos relativamente à população pediátrica.

Insuficiência renal: Em doentes com doença renal moderada e doentes a fazerem hemodiálise, os valores de AUC aumentaram, respectivamente, 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](#)). Livazo 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 microsomas 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 reacções 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 efectuados quaisquer estudos em animais juvenis.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Lactose mono-hidratada
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Hipromelose (E464)
Aluminometassilicato de magnésio
Estearato de magnésio

Revestimento de película

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Trietilcitrate (E1505)
Sílica coloidal anidra

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Para proteger da luz conservar o *blister* na embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1mg: *Blisters* de PVC/Alu revestidos com PVdC branco em embalagens de 7, 28, 30, 90 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

2mg: *Blisters* de PVC/Alu revestidos com PVdC branco em embalagens de 7, 28, 30, 90 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

4mg: *Blisters* de PVC/Alu revestidos com PVdC branco em embalagens de 7, 28 ou 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Para proteger o ambiente, não eliminar na canalização ou no lixo doméstico.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB,
Reino Unido.

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

1mg: 28 unidade(s): 5324538

7 unidade(s): 5324520

2mg: 28 unidade(s): 5324553

7 unidade(s): 5324546

4mg: 28 unidade(s): 5324561

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

27/08/2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1mg: 27.03.2017

2mg: 27.03.2017

4mg: 27.03.2017