

USPINOV16



LIVALO®
pitavastatina cálcica

APRESENTAÇÕES

LIVALO 2 mg, comprimidos revestidos, apresentado em caixa com 10 ou 30 comprimidos.

LIVALO 4 mg, comprimidos revestidos, apresentado em caixa com 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

LIVALO 2 mg, 2,09 mg de pitavastatina cálcica, equivalente a 2 mg de pitavastatina em base livre.

LIVALO 4 mg, 4,18 mg de pitavastatina cálcica, equivalente a 4 mg de pitavastatina em base livre.

Excipientes: lactose monoidratada, hiprolose, hipromelose, silicato de alumínio e magnésio, estearato de magnésio, dióxido de titânio, citrato de trietila e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

LIVALO 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

LIVALO não foi estudado 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 LIVALO comparado com placebo em 251 pacientes com hiperlipidemia primária. LIVALO administrado 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
LIVALO 1 mg	52	-32	-25	-23	-15	8
LIVALO 2 mg	49	-36	-30	-26	-19	7
LIVALO 4 mg	51 [#]	-43	-35	-31	-18	5

[#] O número de indivíduos para Apo-B foi 49.

Estudos com comparadores ativos: todos os estudos de LIVALO 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 LIVALO 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): LIVALO 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: LIVALO 2 mg *versus* atorvastatina 10 mg e LIVALO 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 LIVALO 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
LIVALO 2 mg diariamente	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
LIVALO 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): LIVALO foi comparado 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: LIVALO 2 mg *versus* sinvastatina 20 mg e LIVALO 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 LIVALO 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
LIVALO 2 mg diariamente	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
LIVALO 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): LIVALO foi comparado com o inibidor da HMG-CoA redutase, a pravastatina, em um estudo com 942 pacientes idosos (≥ 65 anos) com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista.

Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. LIVALO reduziu significativamente o LDL-C comparado à pravastatina como demonstrado pelas seguintes comparações pareadas da dose: LIVALO 1 mg *versus* pravastatina 10 mg, LIVALO 2 mg *versus* pravastatina 20 mg e

LIVALO 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 LIVALO 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
LIVALO 1 mg diariamente	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
LIVALO 2 mg diariamente	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
LIVALO 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 ≥ 2 fatores de risco para doença coronariana cardíaca (NK-104-304): LIVALO foi comparado com o inibidor da HMG-CoA redutase, a sinvastatina, em um estudo com 351 pacientes com hiperlipidemia primária ou dislipidemia mista com ≥ 2 fatores de risco para doença coronariana cardíaca.

Os resultados lipídicos são mostrados na tabela abaixo. LIVALO 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 LIVALO e Sinvastatina em Pacientes com Hiperlipidemia Primária ou Dislipidemia Mista com ≥ 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
LIVALO 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): LIVALO 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.

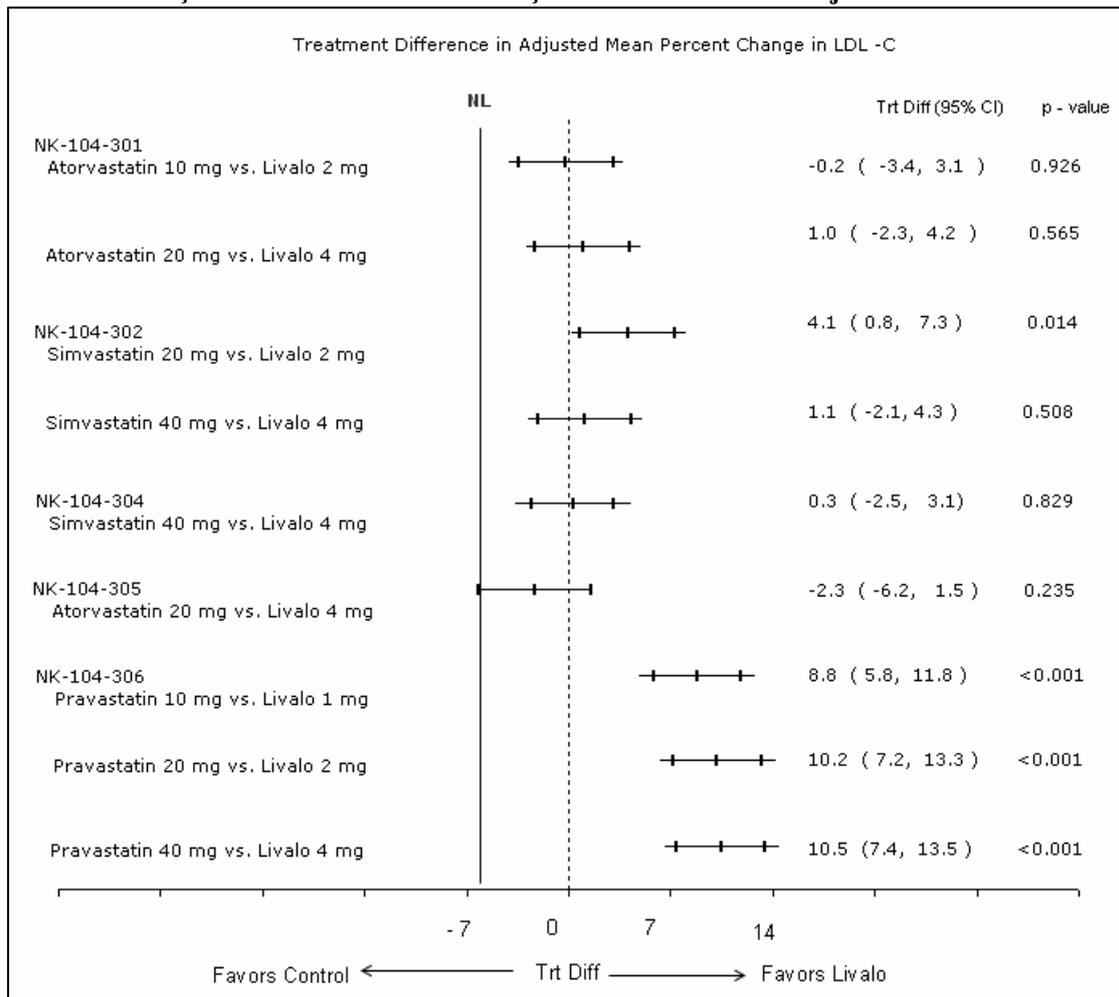
Resposta por Dose de LIVALO e Atorvastatina em Pacientes com *diabetes mellitus* Tipo II e Dislipidemia Combinada (Alteração % Média em Relação ao Basal na Semana 12)

Tratamento	N	LDL-C	Apo-B	CT	TG	HDL-C	Não-HDL-C
LIVALO 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 LIVALO e os controles ativos nos estudos Fase 3 são resumidas na Figura abaixo.

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



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: LIVALO, um agente redutor de lipídeos sintético para administração oral, é um inibidor da HMG-CoA redutase. O nome químico da pitavastatina é (+)monocálcio *bis*{(3R, 5S, 6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoato}.

A fórmula empírica da pitavastatina é C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈ 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, LIVALO 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 $C_{máx}$ quanto a AUC_{0-inf} aumentaram de forma quase proporcional à dose com as doses únicas de LIVALO de 1 a 24 mg uma vez ao dia. A biodisponibilidade absoluta da pitavastatina solução oral é de 51%. A administração de LIVALO com uma refeição rica em gordura (50% de conteúdo de gordura) reduz a $C_{máx}$ de pitavastatina em 43% mas não reduz significativamente a AUC de pitavastatina. A $C_{máx}$ e a AUC 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 LDL-C 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}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 $C_{máx}$ e AUC 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 $C_{máx}$ e AUC.

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

Idosos: em um estudo farmacocinético que comparou voluntários jovens e idosos (≥ 65 anos) sadios, a $C_{máx}$ e a AUC da pitavastatina foram 10% e 30% mais altas, respectivamente, nos idosos. Isso não teve nenhum efeito na eficácia ou segurança de LIVALO 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 m²) e doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise, a AUC_{0-inf} da pitavastatina é 102% e 86% mais alta do que a de voluntários sadios, respectivamente, enquanto a $C_{máx}$ 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 tem 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 m²) não recebendo hemodiálise, foi administrada dose única de LIVALO 4 mg. A AUC_{0-inf} e a $C_{máx}$ 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 saudáveis 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 saudáveis foi de 2,7. A razão da AUC_{inf} de pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática moderada e voluntários saudáveis foi de 3,8. A razão da $C_{\text{máx}}$ da pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática leve (Doença Child-Pugh A) e voluntários saudáveis foi de 1,3. A razão da AUC_{inf} da pitavastatina entre pacientes com insuficiência hepática leve e voluntários saudáveis foi de 1,6. O tempo de meia-vida médio da pitavastatina para insuficiência hepática moderada, insuficiência hepática leve e indivíduos saudáveis 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 saudáveis não foram afetadas pela coadministração de LIVALO 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 AUC^*	Alteração na $C_{\text{máx}}^*$
Ciclosporina	Pitavastatina 2 mg QD por 6 dias + ciclosporina 2 mg/Kg no Dia 6	↑ 4,6 vezes †	↑ 6,6 vezes †
Eritromicina	Pitavastatina 4 mg dose única no Dia 4 + eritromicina 500 mg 4 vezes ao dia por 6 dias	↑ 2,8 vezes †	↑ 3,6 vezes †
Rifampina	Pitavastatina 4 mg QD + rifampina 600 mg QD por 5 dias	↑ 29%	↑ 2,0 vezes
Atazanavir	Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diariamente por 5 dias	↑ 31%	↑ 60%
Darunavir/Ritonavir	Pitavastatina 4 mg QD nos Dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 – 16	↓ 26%	↓ 4%
Lopinavir/Ritonavir	Pitavastatina 4 mg QD nos Dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 – 24	↓ 20%	↓ 4%
Genfibrozila	Pitavastatina 4 mg QD + genfibrozila 600 mg BID por 7 dias	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrato	Pitavastatina 4 mg QD + fenofibrato 160 mg QD por 7 dias	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimiba	Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg por 7 dias	↓ 2%	↓ 0,2%
Enalapril	Pitavastatina 4 mg QD + enalapril 20 mg diariamente por 5 dias	↑ 6%	↓ 7%
Digoxina	Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg por 7 dias	↑ 4%	↓ 9%
Diltiazem AP	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 11 – 15 e diltiazem AP 240 mg nos dias 6 – 15	↑ 10%	↑ 15%
Suco de <i>Grapefruit</i>	Pitavastatina 2 mg dose única no Dia 3 + suco de <i>grapefruit</i> por 4 dias	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazol	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 **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **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 AUC*	Alteração na C _{máx} *	
Atazanavir	Pitavastatina 4 mg QD + atazanavir 300 mg diariamente por 5 dias	↑ 6%	↑ 13%	
Darunavir	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 – 16	↑ 3%	↑ 6%	
Lopinavir	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 – 24	↓ 9%	↓ 7%	
Ritonavir	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 20 – 24 + lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID nos dias 9 – 24	↓ 11%	↓ 11%	
Ritonavir	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 12 – 16 + darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg QD nos dias 6 – 16	↑ 8%	↑ 2%	
Enalapril	Pitavastatina 4 mg QD + enalapril 20 mg diariamente por 5 dias	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilato	↓ 1%	↓ 1%
Varfarina	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%
Ezetimiba	Pitavastatina 2 mg QD + ezetimiba 10 mg por 7 dias	↑ 9%	↑ 2%	
Digoxina	Pitavastatina 4 mg QD + digoxina 0,25 mg por 7 dias	↓ 3%	↓ 4%	
Diltiazem AP	Pitavastatina 4 mg QD nos dias 1 – 5 e 11 – 15 e diltiazem AP 240 mg nos dias 6 – 15	↓ 2%	↓ 7%	
Rifampina	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

CONTRAINDICAÇÕES

LIVALO 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 LIVALO (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).
- Pacientes com doença hepática ativa que pode incluir elevações persistentes inexplicáveis das concentrações de transaminase hepática (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).
- Mulheres grávidas (ver **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 LIVALO não devem amamentar seus bebês (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Coadministração com ciclosporina (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).
- Coadministração com eritromicina (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

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

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

LIVALO deve ser prescrito com cautela para pacientes com fatores de predisposição para miopatia. Esses fatores incluem idade avançada (≥ 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. LIVALO deve ser administrado com cautela para pacientes com função renal comprometida, pacientes idosos ou quando usado concomitantemente com fibratos ou doses de niacina modificadoras de lipídeos (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Casos de miopatia, incluindo rabdomiólise, foram relatados com os inibidores da HMG-CoA redutase coadministrados com colchicina, portanto LIVALO deve ser prescrito com cautela quando usado concomitantemente com colchicina (ver **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 LIVALO deve ser descontinuado se ocorrerem concentrações marcadamente elevadas de creatinaquinase (CK), se for diagnosticada ou houver suspeita de miopatia. O tratamento com LIVALO 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 LIVALO.

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 LIVALO. 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 observada nos grupos de placebo, LIVALO 1 mg ou LIVALO 2 mg. Um dos 202 pacientes (0,5%) que recebeu LIVALO 4 mg teve ALT > 3 vezes o limite superior de normalidade.

É recomendado que os testes de enzimas hepáticas sejam realizados antes do início do LIVALO 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 LIVALO, interromper o tratamento imediatamente. Se uma etiologia alternativa não for encontrada, não reiniciar LIVALO.

Assim como outros inibidores da HMG-CoA redutase, LIVALO 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 LIVALO (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

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

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 m² e 15 - 29 mL/min/1,73 m² não recebendo hemodiálise, respectivamente) bem como em doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Sistema cardiovascular: o efeito de LIVALO na morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Gravidez categoria X - efeitos teratogênicos: LIVALO é contraindicado em mulheres grávidas pois a segurança em mulheres grávidas não foi determinada e não há benefício aparente da terapia com LIVALO 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, LIVALO pode causar dano fetal quando administrado em mulheres grávidas. LIVALO deve ser descontinuado se a paciente engravidar (ver **CONTRAINDICAÇÕES**). Os dados publicados sobre o uso de LIVALO são limitados e insuficientes para determinar um risco associado à droga de malformações congênicas maiores ou aborto espontâneo. Em estudos de reprodução em animais, não foram observadas toxicidade embrio-fetal ou malformações congênicas 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 congênicos 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 LIVALO não reportaram um risco associado à droga de malformações congênicas maiores ou aborto espontâneo. Raros relatos de anomalias congênicas 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 congênicas, 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 congênicas 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 embriofetal 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 AUC.

Estudos de desenvolvimento embriofetal 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 AUC).

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 AUC).

Lactação: LIVALO é contraindicado 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 LIVALO (ver **CONTRAINDICAÇÕES**).

Contracepção: LIVALO 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 LIVALO.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de LIVALO em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: dos 2.800 pacientes randomizados para LIVALO 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 (AUC) 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 AUC 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 AUC.

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 AUC) 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 AUC).

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: não existe um padrão nos eventos adversos que sugira que os pacientes utilizando LIVALO 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 LIVALO.

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Rifampina: a rifampina aumentou significativamente a exposição à pitavastatina. Em pacientes tomando rifampina, a dose de LIVALO 2 mg uma vez ao dia não deve ser excedida (ver **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 LIVALO 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, LIVALO deve ser administrado com cautela quando usado concomitantemente com outros fibratos (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

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

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

Varfarina: LIVALO não teve nenhuma interação farmacocinética significativa com R- e S-varfarina. LIVALO 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 significativa entre a pitavastatina e o atazanavir.

Enalapril e diltiazem: com base nas informações atuais, não há nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa 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, LIVALO deve ser usado com cautela em pacientes que consomem quantidades substanciais de álcool.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LIVALO deve ser mantido em temperatura ambiente (15 a 30°C). O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 24 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.

LIVALO apresenta-se na forma de comprimido revestido, branco e redondo. Cada comprimido apresenta “KC” impresso em baixo relevo de um lado e o código do número específico da concentração do comprimido do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

A variação de dose para LIVALO 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 LIVALO devem ser individualizadas, de acordo com as características do paciente, tal como o objetivo da terapia e da resposta.

Doses de LIVALO 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 LIVALO, uma vez ao dia .

Após o início ou após a titulação de LIVALO, 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 m² e 15 - 29 mL/min/1,73 m² não recebendo hemodiálise, respectivamente), bem como em pacientes com doença renal em estágio terminal recebendo hemodiálise, sendo a dose máxima de LIVALO 2 mg, uma vez ao dia.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 mioglobínúria e insuficiência renal aguda e miopatia (incluindo miosite) (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) e anormalidades das enzimas hepáticas (ver **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 LIVALO são realizados em várias populações e vários desenhos de estudo, a frequência das reações adversas observadas nos estudos clínicos de LIVALO 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 LIVALO.

Relatos pós-comercialização:

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização de LIVALO 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 LIVALO, 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 **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**) associados com o uso de estatina. Estes problemas cognitivos tem 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.

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.

Registro MS - 1.1260.0187

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

Kowa Company, Ltd., Nagoya Factory - Nagoya - Japão

Embalado por:

Lilly, S.A. - Alcobendas - Espanha.

Importado por:

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP

CNPJ 43.940.618/0001-44

Comercializado por:

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra, SP

CNPJ 49.475.833/0001-06

Venda sob prescrição médica.

SAC 0800 724 6522



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 07/06/2021.