

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA**

INFORME DE EVALUACIÓN

| | |
|--|--|
| Principio activo | PITAVASTATINA |
| Nombre comercial y presentaciones | <p>▲ ALIPZA® (Esteve) ▲ LIVAZO® (Reccordati España) 1 mg 28 comprimidos (20,79€) 2 mg 28 comprimidos (28,54€) 4 mg 28 comprimidos (42,80€)</p> |
| Grupo terapéutico | C10AA08: Inhibidores de HMGCoA reductasa |
| Condiciones de dispensación | Con receta médica |
| Procedimiento de autorización | Nacional |
| Fecha de autorización | Descentralizado (Reino Unido) |
| Fecha de comercialización | Mayo 2011 |
| Fecha de evaluación | Mayo 2011 |

INDICACIONES¹

La pitavastatina está indicada para reducir los niveles altos de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigótica y dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos sea inadecuada.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La pitavastatina inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa, la enzima que limita la velocidad de biosíntesis del colesterol, e inhibe la síntesis del colesterol en el hígado. Como consecuencia de esto, aumenta el número de los receptores LDL hepáticos, lo que fomenta la captación del LDL circulante de la sangre, y reduce las concentraciones sanguíneas de CT y de C-LDL. La inhibición sostenida de la síntesis

hepática del colesterol reduce la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad en la sangre, lo que reduce los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG).

FARMACOCINÉTICA¹

La pitavastatina se absorbe de forma rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de una hora después de la administración oral. La absorción no se ve afectada por los alimentos. La biodisponibilidad absoluta es del 51%. Se fija a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Las vías principales de metabolización de pitavastatina son la formación de una lactona inactiva por conjugación con glucurónido y la hidroxilación, siendo mínimo su metabolismo por el citocromo P450, por lo que no se espera que se den interacciones por esta vía, al igual que con fluvastatina y pravastatina. Sin embargo, pitavastatina es activamente transportada a los hepatocitos por múltiples transportadores hepáticos, incluido el OATP1B1 y el OATP1B3 y la activación o inhibición de esta vía puede conducir a las interacciones con pitavastatina. La pitavastatina sin alterar se elimina rápidamente del hígado en bilis, pero se somete a recirculación enterohepática, lo que contribuye a su duración de acción. La vida media de eliminación en el estado estacionario es de 8,9 horas. El AUC en plasma es variable con un rango de aproximadamente 4 veces entre los valores máximos y mínimos. Los estudios con SLCO1B1 (el gen que codifica OATP1B1) indican que mucha de la variabilidad en el AUC podría deberse al polimorfismo de este gen. La pitavastatina no es un sustrato de la glicoproteína-P.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Los comprimidos deben tragarse enteros. Puede tomarse a cualquier hora del día aunque es preferible que se tome a la misma hora cada día. El tratamiento con estatinas es generalmente más eficaz por la noche debido al ritmo circadiano del metabolismo lipídico. Los pacientes deben seguir una dieta reductora del colesterol antes de iniciar el tratamiento. Es importante que los pacientes continúen con un control alimentario durante el tratamiento.

La dosis inicial normal es 1 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe efectuarse a intervalos de 4 semanas o más. Las dosis deben personalizarse en función de los niveles de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta de los pacientes. La mayoría de los pacientes necesitan una dosis de 2 mg. La dosis máxima diaria es 4 mg.

La pitavastatina no está indicada para uso en niños menores de 18 años ya que no se han establecido la seguridad y la eficacia.

EFICACIA CLÍNICA

El informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de medicamentos del Reino Unido (MHRA)² recoge cinco ensayos doble ciego a corto plazo (12 semanas salvo uno de ellos de solo 8 semanas) controlados con placebo y cinco ensayos doble ciego con comparador activo. Algunos de estos estudios tienen una fase de extensión a largo plazo. Así, hay siete estudios a largo plazo con una duración máxima de 104 semanas. Dos de ellos se interrumpieron prematuramente por efectos adversos por lo que solo proporcionan datos de seguridad. En estos ensayos se incluyen pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta.

Cabe destacar que en estos ensayos, se excluyeron los pacientes de alto riesgo: hipertensión arterial (HTA), enfermedades circulatorias, diabetes, cáncer, pacientes con trastornos endocrinológicos, metabólicos o depresivos, pacientes con VIH, mayores de 75 años y pacientes tratados con fármacos inmunosupresores. Por lo tanto, gran parte de los pacientes candidatos a recibir tratamientos con estatinas podrían no estar representados en estos ensayos.

No se han realizado estudios con resultados de morbi-mortalidad, por lo que no se ha demostrado un efecto beneficioso de la pitavastatina en la morbilidad y mortalidad cardiovascular¹. La eficacia se mide en parámetros lipídicos. La mayoría de estos estudios no se encuentran publicados. Los datos que se presentan a continuación se han obtenido del *informe de evaluación de MHRA*².

- Pitavastatina frente a placebo: reducción de C-LDL, 33% con 1 mg, 38% con 2 mg y 46,5% con 4 mg

- Pitavastatina frente a comparador activo:

| | | | % de cambio C-LDL (DE) A las 12 semanas |
|---------------------------|----|----|---|
| Pitavastatina (n=309) | 1 | mg | -30,8 (12,3) |
| Pitavastatina (n=945) | 2 | mg | -38,0 (14,1) |
| Pitavastatina (n=1533) | 4 | mg | -43,2 (15,3) |
| Atorvastatina (n=118) | 10 | mg | -37,7 (14,8) |
| Atorvastatina (n=238) | 20 | mg | -43,4 (16,2) |
| Simvastatina (n=107) | 20 | mg | -35,0 (15,5) |
| Simvastatina (n=228) | 40 | mg | -43,3 (15,1) |
| Pravastatina (n=103) | 10 | mg | -22,4 (14,1) |
| Pravastatina (n=96) | 20 | mg | -28,8 (11,1) |
| Pravastatina (n=102) | 40 | mg | -34,0 (14,3) |
| Placebo (n=154) | | | -2,4 (13,0) |

El informe de MHRA concluye que pitavastatina no es inferior a atorvastatina en el descenso de C-LDL a las dosis correspondientes. Existen tres estudios en población especial (alto riesgo cardiovascular, diabetes y ancianos >65 años). En prevención secundaria pitavastatina 4 mg no es distinta a simvastatina 40 mg y en ancianos, pitavastatina no es inferior en descenso de LDL a pravastatina (pitavastatina 1 mg frente a pravastatina 20 mg y pitavastatina 2 mg frente a pravastatina 40 mg). En diabéticos no se demuestra la no inferioridad de pitavastatina, pero puede ser por ausencia de potencia estadística.

En este informe hemos valorado además tres ensayos aleatorizados, doble ciego publicados:

- El primero de ellos³ está incluido en el informe de evaluación de la MHRA. Compara pitavastatina con simvastatina en un ensayo de no inferioridad multicéntrico y con doble enmascaramiento en 857 pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. Tras un periodo de 6-8 semanas de lavado y dieta, las reducciones en C-LDL a las 12 semanas fueron no inferiores con pitavastatina 2 mg frente simvastatina 20 mg (-39% vs. -35%); diferencia media 4,1% [IC95% (0,8 a 7,3) p=0,014] y pitavastatina 4 mg frente simvastatina 40 mg (-44% vs. -43%); diferencia media 1,1% [IC95% (-2,1 a 4,3) p= 0,509]. El límite de no inferioridad se estableció en un 6%.
- El segundo ensayo⁴ compara pitavastatina con atorvastatina en un ensayo de no inferioridad multicéntrico y con doble enmascaramiento en 821 pacientes con hiperlipidemia primaria o

dislipemia mixta. Tras un periodo de 6-8 semanas de lavado y dieta, las reducciones en C-LDL a las 12 semanas fueron no inferiores con pitavastatina 2 mg frente a atorvastatina 10 mg (-37,9% vs. -37,8%); diferencia media -0,15% [IC95% (-3,4 a 3,1) p= 0,93] y pitavastatina 4 mg frente a atorvastatina 20 mg (-44,6% vs. -43,5%); diferencia media -0,96% [IC95% (-2,3 a 4,2) p= 0,57]. El límite de no inferioridad se estableció en un 6%.

- El tercer ensayo clínico multicéntrico doble ciego⁵ compara pitavastatina 2 mg frente a pravastatina 10 mg en 240 pacientes con hiperlipidemia primaria. Los resultados a las 12 semanas fueron superiores con pitavastatina 2 mg frente a pravastatina 10 mg, reducciones de C-LDL (-37,6% y -18,4%); diferencia media -19,2% [(IC95%: -22,5 a -15,9) (p<0,05)]; reducciones de colesterol total (-28% y -13,8%); diferencia media -14,2% [(IC95%: -16,5 a -11,8) (p<0,05)]. **Destacar que la dosis de pitavastatina no era equipotente con la de pravastatina.**

Seguendo las recomendaciones de la EMA no se han tenido en cuenta los ensayos abiertos ni los de duración menor de 12 semanas⁶⁻¹⁶.

SEGURIDAD

► Reacciones adversas¹

En ensayos clínicos controlados, a las dosis recomendadas, menos del 4% de los pacientes tratados con pitavastatina abandonaron los ensayos debido a las reacciones adversas. La reacción adversa relacionada con la pitavastatina notificada con mayor frecuencia fue la mialgia. (En los estudios postcomercialización la frecuencia observada es 1,08%). Con una frecuencia entre el 1% y 10% se notificaron: cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia. Los aumentos de creatinina (CK) superiores a tres veces los valores normales se observaron en un 1,8% de los pacientes. En un estudio postcomercialización, con pacientes con dosis de pitavastatina 1 ó 2 mg (no 4 mg) el 7,4 % de los pacientes abandonó el tratamiento por reacciones adversas. El índice de mialgia fue de 1,1%. Se notificaron dos casos de rhabdomiolisis que requirieron hospitalización (0,01%)¹⁷.

Los porcentajes de abandonos en los estudios a largo plazo no parecen mostrar ventajas para la pitavastatina.

► Contraindicaciones¹

- Pacientes con insuficiencia hepática severa, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior de la normalidad [LSN])
- Pacientes con miopatía.
- Pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos adecuados.

► Advertencias y precauciones¹

-Efectos musculares: Al igual que con otras estatinas, existe la posibilidad de desarrollar mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma muscular. Deben determinarse los niveles de la CK en cualquier paciente que notifique dolor muscular, dolor muscular a la palpación o debilidad muscular, especialmente si vienen acompañados de malestar general o fiebre. Se deberá determinar el nivel de la CK a fin de establecer un valor basal de referencia en las siguientes situaciones de riesgo:

- insuficiencia renal,
- hipotiroidismo,
- antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios,
- antecedente de toxicidad muscular previa a un fibrato u otra estatina,
- antecedentes de enfermedad hepática o abuso de alcohol,
- ancianos (más de 70 años) con otros factores de riesgo o predisposición a rhabdomiolisis.

-Efectos hepáticos: se deben efectuar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento.

-Enfermedad pulmonar intersticial: se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento prolongado. Los síntomas iniciales pueden ser disnea, tos seca y deterioro del estado general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial, debe suspenderse el tratamiento con estatinas.

-Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

► **Utilización en situaciones especiales¹**

-Embarazo: su utilización está contraindicada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con pitavastatina. Si la paciente tiene previsto quedarse embarazada, el tratamiento debe suspenderse al menos un mes antes de concebir.

-Lactancia: pitavastatina está contraindicada.

-Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve aunque debe utilizarse con precaución. Los datos con dosis de 4 mg son limitados en todos los grados de insuficiencia renal. Por lo tanto, la dosis de 4 mg se utilizará ÚNICAMENTE con un control cuidadoso después del ajuste gradual de la dosis. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia renal severa.

-Insuficiencia hepática de leve a moderada: se puede administrar una dosis diaria máxima de 2 mg con un control cuidadoso. La dosis de 4 mg no está recomendada. Se deben efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a continuación periódicamente durante el tratamiento. El tratamiento deberá suspenderse en aquellos pacientes con un aumento persistente en las transaminasas séricas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad.

-Niños menores de 18 años: no autorizado.

-Ancianos: no se precisa ajuste de dosis.

► **Interacciones¹**

La pitavastatina es activamente transportada a los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos (incluyendo polipéptidos transportadores aniónicos orgánicos, OATP), que pueden intervenir en alguna de las siguientes interacciones.

- **Ciclosporina: contraindicado.**
- **Eritromicina:** se recomienda suspender temporalmente pitavastatina durante el tratamiento con eritromicina u otros antibióticos macrólidos.
- **Gemfibrozilo y otros fibratos:** la coadministración de fibratos con estatinas se ha asociado a un aumento de miopatía y rabdomiolisis. Pitavastatina debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con fibratos.
- **Niacina:** no se han realizado estudios de interacción. El uso de niacina sola se ha asociado a miopatía y rabdomiolisis al utilizarse en monoterapia. Por lo tanto, pitavastatina debe administrarse con precaución al utilizarse de forma concomitante con niacina.
- **Ácido fusídico:** se han notificado casos de problemas musculares severos tales como rabdomiolisis, atribuidos a la interacción entre el ácido fusídico y las estatinas. Se recomienda suspender temporalmente pitavastatina durante el tratamiento con ácido fusídico.
- **Rifampicina:** la coadministración con pitavastatina al mismo tiempo produjo un aumento de 1,3 veces en el AUC de la pitavastatina debido a la reducción de la captación hepática.
- **Inhibidores de la proteasa:** la coadministración con pitavastatina al mismo tiempo puede ocasionar cambios menores en el AUC de la pitavastatina.
- **Ezetimiba** inhibe la absorción del colesterol alimentario y biliar. La coadministración de pitavastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas de ezetimiba, y la ezetimiba no tuvo ningún impacto en las concentraciones plasmáticas de pitavastatina.

- **Inhibidores de CYP3A4:** los estudios de interacción con itraconazol y zumo de pomelo, inhibidores conocidos de CYP3A4, no mostraron ningún efecto clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de pitavastatina.
- **Digoxina**, un sustrato conocido de glicoproteína-P, no mostró ninguna interacción con pitavastatina.
- **Warfarina:** se debe controlar el tiempo de protrombina o la razón internacional normalizada a los pacientes que reciben warfarina cuando se añade pitavastatina a su terapia.

► **Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)**

Se han solicitado estudios de vigilancia de seguridad post-comercialización para valorar:

- Riesgo de rhabdomiolisis con dosis de 4 mg de pitavastatina en población europea ya que es necesario confirmar los escasos datos aportados en los estudios en fase II y III (favorables a pitavastatina 4 mg frente a atorvastatina 20 y 40 mg) y los datos de estudios postcomercialización que se han realizado en población japonesa.
- Identificar y cuantificar efectos adversos menos frecuentes: morbilidad psiquiátrica y otros efectos en el SNC.
- Datos sobre eventos clínicos y efectos sobre la morbi-mortalidad a largo plazo sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

| | | NUEVO FÁRMACO | COMPARADOR/ES |
|--|--|--|---|
| RAM MÁS RELEVANTES | Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia | Efectos adversos graves en los estudios a corto plazo Pitavastatina (todas las dosis): 1,3% (n=3448) | Atorvastatina:1,6%, Simvastatina: 2,9%, Pravastatina: 1,3% |
| | | Rabdomiolisis: Incidencia inferior o comparable a otras estatinas salvo con dosis de pitavastatina 2 mg, incidencia: 0,136 pacientes por paciente-año (con la dosis de 1 mg 0,131 y con la dosis de 4mg incidencia de 0,112) Riesgo inaceptable con dosis de 8 mg | Atorvastatina 10 mg: 0,061 pacientes por paciente-año |
| TASA DE ABANDONOS | Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs | No dan datos pero dicen que son comparables a otras estatinas. En los ECA menos del 4% de los pacientes abandonan por RAM ² | |
| LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA | Niños (SI/NO) | No indicado <18 años. Sin datos. | No indicado < 18 años. Sin datos. |
| | Ancianos (SI/NO) | No necesita ajuste dosis | No necesita ajuste dosis |
| | Embarazo (SI/NO) | Embarazo Contraindicado | Embarazo Contraindicado |
| | Lactancia (SI/NO) | Lactancia Contraindicado | Lactancia Contraindicado |
| | Comorbilidad (Describir) | Otras contraindicaciones: Hepatopatía y transaminasas elevadas, miopatía, administración concomitante de ciclosporina. Suspender tto con macrólidos o ac.fusídico | Otras contraindicaciones : Hepatopatía y transaminasas elevadas, administración concomitante de inh. potentes de la CYP3A4 (p. ej. itraconazol, ketoconazol, inh. proteasa del HIV, macrólidos y nefazodona |
| INTERACCIONES | Impacto sobre la salud (+, ++, +++) | <u>Activamente transportado por polipéptidos transportadores orgánicos</u> | |
| | | Contraindicados: ciclosporina, macrólidos, ácido fusídico Precaución: fibratos, niacina, rifampicina, inh. Proteasa. | |
| | | Warfarina: controlar tiempo de protrombina. | Lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina potencian el efecto de warfarina. |
| | | No interacciona con inh CYP3A4 (itraconazol, pomelo), ezetimiba, digoxina | <u>Simvastatina y otras estatinas son un sustrato del citocromo P450 3A4.</u> -Limitaciones de dosis de simvastatina con: ciclosporina. (10 mg), amiodarona o verapamilo (20 mg), diltiazem (40 mg) -Interacciones que afectan a la CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, inh. proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona, ciclosporina, verapamilo, diltiazem, pomelo) |
| EFEECTO DE CLASE | (Si, No) Describir (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR) | Si Consideramos que es un me-too | |
| POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN | Relacionados con la posología y con la forma de administración | Poco probable | |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|-------------|
| PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD | (Si) Describir | Se han solicitado estudios de vigilancia de seguridad post-comercialización para valorar: -Riesgo de rabdomiolisis con dosis de 4 mg de pitavastatina en población europea ya que es necesario confirmar los escasos datos aportados en los estudios en fase II y III (favorables a pitavastatina 4 mg frente a atorvastatina 20 y 40 mg) y los datos de estudios postcomercialización que se han realizado en población japonesa. -Identificar y cuantificar efectos adversos menos frecuentes: morbilidad psiquiátrica y otros efectos en el SNC -Datos sobre eventos clínicos y efectos sobre la morbi-mortalidad a largo plazo sobre todo en pacientes de alto riesgo. | |
| DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO | (Si, No) Describir(Fuente) | No disponibles | Disponibles |
| VALORACIÓN GLOBAL DE RAM | A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior) | Semejante a corto plazo Desconocido a largo plazo | |

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: otras estatinas.

Eficacia: INFERIOR

No existen ensayos con resultados de morbimortalidad.

Pitavastatina fue no inferior a atorvastatina a las dosis correspondientes en la reducción del perfil lipídico. Pitavastatina 2 mg en un ensayo³ fue estadísticamente superior a simvastatina 20 mg pero sin relevancia clínica en la reducción de C-LDL.

Pitavastatina 4 mg fue no inferior a simvastatina 40 mg en reducción de C-LDL (-44% vs. -43%)

Respecto a pravastatina⁵ no se ha comparado con la dosis equipotente.

Pitavastatina similar en reducciones lipídicas, pero sin resultados de morbimortalidad.

Seguridad: SIMILAR A CORTO PLAZO

Similar a otras estatinas (atorvastatina, simvastatina y pravastatina) en los estudios en los que se ha comparado.

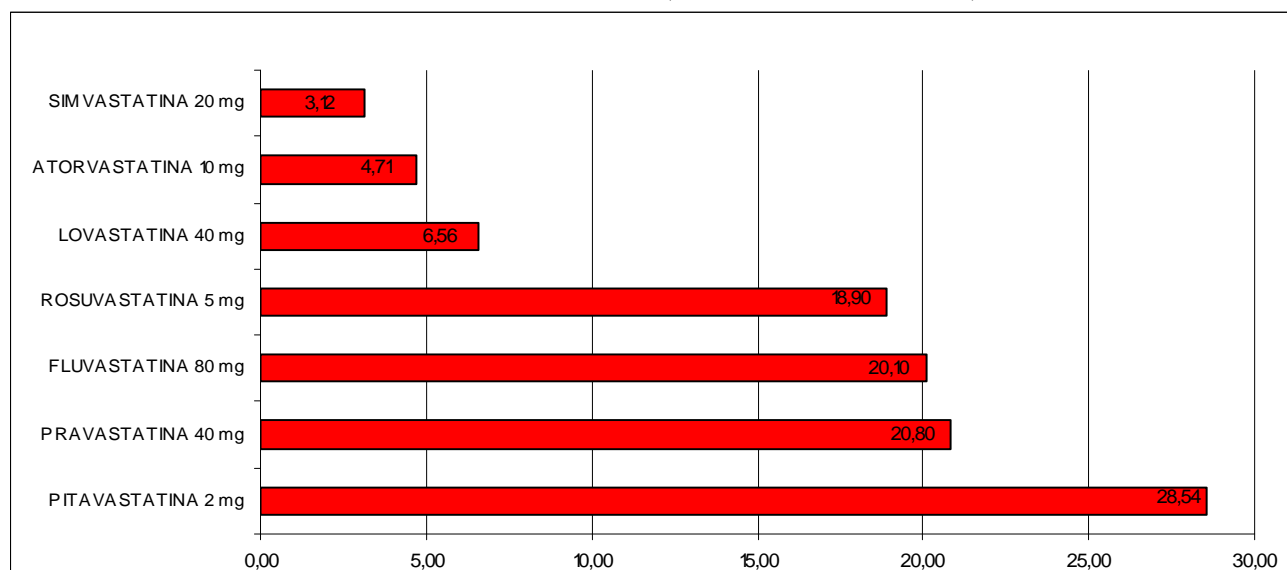
Pauta: SIMILAR

Un comprimido al día, igual que resto estatinas.

Coste: INFERIOR

Más caro.

Coste mensual del tratamiento (Precios de referencia €)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

La pitavastatina es la octava estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Reduce el colesterol total, especialmente las fracciones C-LDL de manera equiparable a las estatinas con las que se ha comparado a dosis equipotentes. Únicamente dispone de resultados de disminución de niveles lipídicos; sin embargo otras estatinas han demostrado reducir la morbilidad coronaria, siendo actualmente la más eficiente la simvastatina¹⁷⁻¹⁸.

El mayor beneficio obtenido con estatinas se observa en pacientes de mayor riesgo cardiovascular en prevención secundaria, población excluida mayoritariamente de los ensayos clínicos de pitavastatina.

Los nuevos medicamentos en enfermedades crónicas deben poner de manifiesto frente al comparador (tratamiento de referencia) mejoras significativas en las variables de morbilidad y/o mejora de la calidad de vida y la pitavastatina, por el momento, no las ha demostrado.

La pitavastatina es un fármaco me-too con un perfil de eficacia sobre el perfil lipídico y seguridad similar al resto de estatinas con las que se ha comparado, pero carece de estudios de morbilidad.

CONCLUSIONES

- La pitavastatina es la octava estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina).
- En los ensayos clínicos no ha demostrado ser superior a las estatinas con las que se ha comparado en la reducción de niveles lipídicos y a diferencia de éstas, carece de ensayos de morbilidad.
- Las reacciones adversas observadas con la pitavastatina son similares al resto de estatinas. Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.
- Al igual que fluvastatina y pravastatina se metaboliza mínimamente vía citocromo P450. La pitavastatina se transporta activamente al hígado a través de polipéptidos orgánicos transportadores (OATP1B1) y la inhibición o competición de este transportador por otros fármacos puede llevar a interacciones con pitavastatina. Así, se han observado interacciones clínicamente significativas con ciclosporina, eritromicina, rifampicina, warfarina y fibratos.
- La pitavastatina es un fármaco me-too con un perfil de eficacia sobre el perfil lipídico y seguridad similar al resto de estatinas con las que se ha comparado, pero carece de estudios de

morbimortalidad. La existencia de fármacos me-too dificulta las decisiones terapéuticas y disminuye los resultados clínicos ya que su uso puede privar a los pacientes de mejores opciones terapéuticas con beneficios de morbimortalidad cardiovascular, amplia experiencia de uso y más eficientes.

FRASE RESUMEN: “La octava estatina, pero sin resultados de morbimortalidad”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

| | | | | | | |
|------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|------------|
| [-] | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | [+] |
| | INFORMACIÓN INSUFICIENTE | NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO | SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS | MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA | IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA | |

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución. Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.



INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. Plaza de la Paz s/n, 4ª planta – 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, Mª José Ariz, Ana Azparren, Mª Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzabal

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variabes de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--|---|---|--|---|---|---|
| Ose L. Curr Med Res Opin 2009;25:2755- 64. Ref. 3 Financiado por Kowa Research Europe Ltd. | Ensayo clínico multicéntrico de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento controlado frente a simvastatina OBJETIVO: demostrar no inferioridad de dosis equipotentes de pitavastatina comparado con simvastatina en la reducción de C_LDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta Limite de no inferioridad : 6% | N=857 pacientes entre 18-75 años, edad media 58 años, con hipercolesterolemia primaria (80%) o dislipemia mixta (c-LDL ≥160 mg/dl y ≤ 220 mg/dl) y TG (≤400 mg/dl) tras periodo de lavado y control dietético. Periodo de lavado de 6 semanas con recomendación dietética, 8 semanas si llevaba hipolipemiente previo Criterios de exclusión: Hipercolesterolemia familiar homozigótica, hipoalfalipoproteinemia, dislipemia secundaria, DM no controlada, embarazo, enfermedades que afecten la farmacocinética, IC tipo III o IV de la NYHA, enfermedad cardiovascular, fallo pancreático, transaminasas por encima de 1,5 veces el valor normal, insuficiencia renal, disfunción de las vías urinarias, hipotiroidismo no controlado, enfermedad cerebrovascular, Fracción de eyección <0,25, HTA no controlada, enfermedad muscular o neuromuscular, neoplasia, tratamiento con otros hipolipemiantes, CK 5 veces superior a normal. | -Pitavastatina 2 mg/día (n=315) -Pitavastatina 4 mg/día (n=323) -Simvastatina 20 mg/día (n=108) -Simvastatina 40 mg/día (n=111) Duración: 12 semanas. | EFICACIA: Variable principal: % reducción en c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales. Variabes secundarias: porcentaje de dosis que alcanzan cifras objetivo de C-LDL del NCEP y EAS y cambios lipídicos. SEGURIDAD Efectos adversos, transaminasas, CK, ECG | EFICACIA: -Análisis por intención de tratar modificado, AIT (n=843) y análisis por protocolo, APP (n=730). Variable principal (AIT) -Pitavastatina 2 mg: -39% -Simvastatina 20 mg: -35% <i>Dif.media: -4,1%(IC95%: 0,8 a 7,3) (p= 0,014)</i> -Pitavastatina 4 mg: -44% -Simvastatina 40 mg:-43% <i>Dif.media: -1,1%(IC95%: -2,1 a 4,3) (p= 0,509)</i> Variabes secundarias: Mayoría alcanzan objetivos. Hay dif significativas entre pitavastatina 2 mg y simvastatina 20 mg para objetivo EAS, reducción en colesterol total y colesterol no HDL SEGURIDAD 25 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos (pitavastatina: 3,3% y Simvastatina: 1,8%). RAM mas frecuentes: Cefalea (pitavastatina 3,3%, simvastatina 2,7%) y Mialgia (pitavastatina 2,3%, Simvastatina 2,7%) | Puntos:4 -Aleatorio:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas y retiradas: 0 -Aleatorización: 1 -Enmasc.:1 Según los autores se observa similar resultado en APP, pero no muestran datos de análisis por protocolo y se trata de un ensayo de no inferioridad. Se han excluido los principales pacientes candidatos a la toma de estatinas (evento CV, cerebrovascular, hipertensión no controlada). Solo miden variables intermedias. |

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |
|--|--|--|---|---|--|---|
| Budinski D Clin Lipidol 2009;4(3):291-302 Ref 4 | Ensayo clínico, de no inferioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento controlado frente atorvastatina. OBJETIVO: Demostrar equivalencia de pitavastatina 2 y 4 mg comparada con atorvastatina 10 y 20 mg en reducción de C-LDL en hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta Limite de inferioridad : 6% no | N= 821 pacientes entre 18 y 75 años con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, cumplidores de dieta, con valores C-LDL (≥ 160 mg/dl y ≤ 220 mg/dl) y TG (≤ 400 mg/dl) Criterios de exclusión: Embarazo, lactancia, hipercolesterolemia homocigótica familiar, hipoalfalipoproteinemia, dislipemia secundaria, DM no controlada, alteraciones FC IC tipo III o IV de la NYHA, enfermedad CV, alteración pancreática, enzimas hepáticas por encima de 1.5 veces superior al normal, insuficiencia renal, disfunción vías urinarias, hipotiroidismo sintomático, enfermedad cerebrovascular sintomática, fracción de eyección < 0.25 , HTA no controlada, enfermedad neuromuscular, enfermedad muscular, neoplasia, tratamiento con fármacos que alteren FC de estatinas | Periodo de preinclusión de 6-8 semanas. - Pitavastatina 2 mg (n=315) - Atorvastatina 10 mg (n=108) - Pitavastatina 4 mg (n=323) - Atorvastatina 20 mg (n=111) (Estos dos últimos empiezan con dosis más baja durante 4 semanas) Duración: 12 semanas | EFICACIA: Variable principal: % reducción en C-LDL respecto a valores basales | EFICACIA: Análisis por intención de tratar modificado, AIT (n=821) - Pitavastatina 2 mg: -37,9% - Atorvastatina 10 mg: -37,8% <i>Dif.media: -0,15%(IC95%: -3,4 a 3,1)</i> <i>(p= 0,93)</i> - Pitavastatina 4 mg: -44,6% - Atorvastatina 20 mg: -43,5% <i>Dif.media: -0,96%(IC95%: -2,3 a 4,2)</i> <i>(p= 0,57)</i> SEGURIDAD Abandonos por EA: 11 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos, 5 en el grupo de pitavastatina 2 mg y 6 en el grupo de pitavastatina 4 mg. Efectos adversos relacionados con el tratamiento: - Pitavastatina 2mg: 6,3%, - Atorvastatina 10mg: 2,9%, - Pitavastatina 4mg: 5,3% - Atorvastatina 20mg: 1,9% Efectos adversos graves: - Pitavastatina 2mg: 0,9%, - Atorvastatina 10mg: 1,0%, - Pitavastatina 4mg: 0,3% - Atorvastatina 20mg: 1,9% | Puntos:4 -Aleatorio: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas y retiradas: 0 -Aleatorización: 1 -Enmasc.: 1 Según los autores se observa similar resultado en APP Pero no muestran datos de análisis por protocolo y se trata de un ensayo de no inferioridad. Se han excluido los principales candidatos a la toma de estatinas (evento CV, cerebrovascular, hipertensión no controlada). Solo miden variables intermedias. |
| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza) | Calidad del estudio (escala Jadad) |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|--|---|--|
| <p>Saito Y. Atherosclerosis 2002; 162: 373-9. Ref 5</p> | <p>Ensayo clínico multicéntrico, realizado en Japón, aleatorizado, doble ciego, controlado frente pravastatina.</p> <p>OBJETIVO: Confirmar eficacia y seguridad de pitavastatina comparada con pravastatina</p> | <p>N= 240 pacientes entre 20 y 75 años, con hiperlipidemia con valores de colesterol total ≥ 220 mg/dl y triglicéridos < 400 mg/dl.</p> <p>Criterios de exclusión: Embarazo, lactancia, tratamientos previos con pitavastatina, participación en otros estudios 4 meses previos, diabetes mellitus no controlada, Hipertensión grave, enfermedad cerebro -vascular, infarto de miocardio diagnosticado 3 meses antes de estudio, insuficiencia cardiaca, renal o hepática, alergia medicamentosa.</p> | <p>Periodo de preinclusión de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pitavastatina 2 mg (n=127) - Pravastatina 10 mg (n=113) <p>Duración: 12 semanas.</p> | <p>EFICACIA:</p> <p>Variable principal: % reducción en colesterol total, C-LDL y TG respecto a valores basales.</p> <p>* en pacientes con hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl) que son n=50 en el grupo de pita y n=44 en el grupo de pravastatina</p> <p>Seguridad: se valora en 124 pacientes en el grupo de pitavastatina y 109 del grupo de pravastatina.</p> | <p>EFICACIA: Para el análisis no se incluyeron 7 pacientes del grupo pita y 8 del grupo pravastatina, quedando 120 y 105 pacientes en cada grupo</p> <p>Variable principal (C-LDL)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pitavastatina 2 mg: -37,6% -Pravastatina 10 mg: -18,4% <p>Variable principal (colesterol total)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pitavastatina 2 mg: -28% -Pravastatina 10 mg: -13,8% <p>Variable principal (TG) no inferioridad en pacientes con hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dl)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Pitavastatina 2 mg: -23,3% -Pravastatina 10 mg: -20,2% <p>Variables secundarias: SEGURIDAD 5 pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos (3 con pitavastatina y 2 con pravastatina). RAM más frecuentes, sólo se detalla en texto: a) grupo de pitavastatina: cefalea, dolor abdominal, agravamiento de una hepatitis C, y somnolencia. b) grupo de pravastatina: (espasmos musculares, vértigo)</p> | <p>Puntos:4</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorio:1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas y retiradas: 1 -Aleatorización: 0 -Enmasc.:1 <p>Dosis de pravastatina 10 mg es baja y no comparable con pitavastatina 2 mg.</p> <p>Se han excluido los principales candidatos a la toma de estatinas (evento CV, cerebrovascular, hipertensión no controlada).</p> <p>Solo miden variables intermedias.</p> |
|---|--|--|---|--|---|--|

NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)
EAS (European Atherosclerosis Society)

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Alipza® y Livazo®. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70244&formato=pdf&formato=FICHAS>. Accedido el 01/04/2011.
2. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. UK/H/1555-8/001-3/DC. Livazo, Alipza. Vezepra. Pitavastatina. MHRA, London, 2010.
3. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Medi Res & Opin.* 2009;25(11):2755-64.
4. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol.* 2009;4(3):291-302.
5. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N. et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.*2002;162: 373-9.
6. [Yokote K](#), [Bujo H](#), [Hanaoka H](#), [Shinomiya M](#), [Mikami K](#), [Miyashita Y](#) et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis.* 2008;201:345-352.
7. [Park S](#), [Kang HJ](#), [Rim SJ](#), [Ha JW](#), [Oh BH](#), [Chung N](#), et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2005;27:1074-1082
8. [Sasaki J](#), [Ikeda Y](#), [Kuribayashi T](#), [Kajiwara K](#), [Biro S](#), [Yamamoto K](#), et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther.* 2008; 30:1089-1101.
9. Sansanayudh N, Wongwiwatthanakul S, Putwai P, Dhumma-Upakorn R. [Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia.](#) *Ann Pharmacother.* 2010;44:415-23
10. [Lee SH](#), [Chung N](#), [Kwan J](#), [Kim DI](#), [Kim WH](#), [Kim CJ](#), et al. Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther.* 2007; 29:2365-2373.
11. Yoshitomi Y, Ishii T, Kaneki M, Tsujibayashi T, Sakurai S, Nagakura C, et al. [Efficacy of a low dose of pitavastatin compared with atorvastatin in primary hyperlipidemia: results of a 12-week, open label study.](#) *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:108-113.
12. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, et al. JAPAN-ACS Investigators. [Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin \(JAPAN-ACS \[Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome\] study\).](#) *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:293-302.
13. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y., Takayama T, Yajima J, Nanto S, et al. [Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound--the TOGETHAR trial.](#) *Circ J.* 2010;74:1922-1928.
14. Ohashi T, Shibata R, Morimoto T, Kanashiro M, Ishii H, Ichimiya S, et al. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis.*2010;212:237-242 .
15. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, Mori M, Tsuchida M, Katsuda S, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol & Ther* 2008. 83(5):731-739.
16. [Saku K](#), [Zhang B](#), [Noda K](#); [The PATROL Trial Investigators](#). [Circ J.](#) 2011 Apr 15 Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL) – The PATROL Trial –[Epub ahead of print]. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281 Disponible en URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/1104131198/_pdf. Accedido el 06/05/2011
17. Teramoto T. Pitavastatin: Clinical effects from the LIVES Study. *Atherosclerosis Supplements* 2011;12(3):285–288
18. Pitavastatin (Livalo)-The seventh statin. *Med Lett Drus Ther.*2010; 52(1343):57-8.
19. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. In: UpToDate® Online 19.1, Hurtig, HI (Ed), UpToDate, Dashe, JF, 2011. [Accedido el 20/04/2011]. Disponible en URL: www.uptodate.com. Accedido el: 20/04/2011.