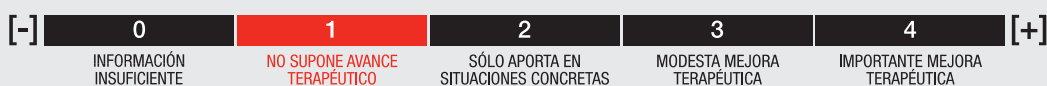


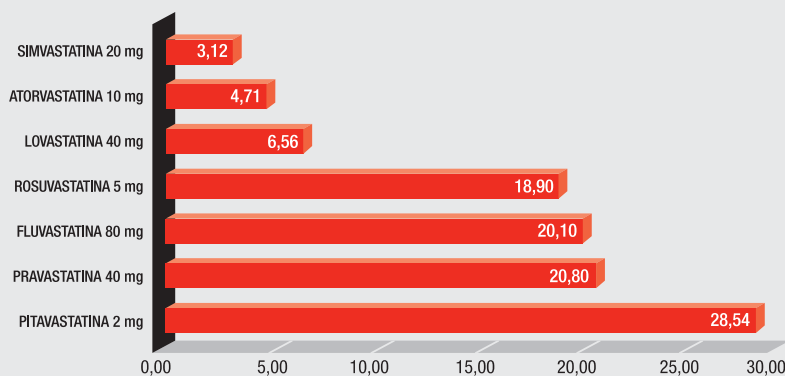
01/2012

# Pitavastatina (▲Alipzal<sup>®</sup>, ▲Livazo<sup>®</sup>) en el tratamiento de la dislipemia

## La octava estatina pero sin resultados de morbimortalidad



Coste mensual del tratamiento (precios de referencia en €)



*La simvastatina sigue siendo de elección, por evidencias y precio*



### Indicaciones<sup>1</sup>

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 acción y farmacocinética<sup>1</sup>

Inhibidor competitivo de la HMG-CoA reductasa. La biodisponibilidad es de un 51% y la semivida de eliminación es de 8,9 horas. El metabolito principal es una lactona inactiva

por conjugación con glucurónido y la hidroxilación, siendo mínimo su metabolismo por el citocromo P450, por lo que no se considera que se den interacciones por esta vía, al igual que pravastatina y fluvastatina. Sin embargo, sí que es activamente transportada a los hepatocitos por transportadores como el OATP1B1 y el OATP1B3 cuya activación o inhibición puede conducir a interacciones.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

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

- 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 morbimortalidad.
- Las reacciones adversas similares al resto de estatinas y la incidencia tiende a ser dosis-dependiente.
- Se han observado interacciones clínicamente significativas con ciclosporina, eritromicina, rifampicina, warfarina y fibratos. Se metaboliza mínimamente vía citocromo P450, al igual que fluvastatina y pravastatina.
- Es más cara que la simvastatina y atorvastatina.

sitan una dosis de 2 mg. La dosis máxima diaria es 4 mg. La pitavastatina puede administrarse a cualquier hora del día aunque es preferible que se tome a la misma hora cada día.

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

## Eficacia clínica

El informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de Medicamentos del Reino Unido (MHRA)<sup>2</sup> 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 y se excluyeron los pacientes de alto riesgo. La eficacia se mide en parámetros lipídicos. La mayoría de estos estudios no se encuentran publicados. No se han realizado estudios con resultados de morbimortalidad<sup>1</sup>.

El informe de MHRA<sup>2</sup> concluye que la pitavastatina no es inferior a la 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, la pitavastatina 4 mg no es distinta a la simvastatina 40 mg y, en ancianos, la pitavastatina no es inferior en descenso de c-LDL a la 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.

Se han valorado además tres ensayos publicados, aleatorizados, doble ciego. Dos de ellos son ensayos de no inferioridad, multicéntricos, con doble enmascaramiento, realizados en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta. El primer estudio<sup>3</sup>, compara pitavastatina con simvastatina en 857 pacientes. Las reducciones en c-LDL a las 12 semanas fueron no inferiores con pitavastatina 2 mg frente a simvastatina 20 mg (-39% y -35%) y pitavastatina 4 mg frente a simvastatina 40 mg (-44% y -43%). El segundo ensayo<sup>4</sup> compara pitavastatina con atorvastatina en 821 pacientes. Las reducciones en c-LDL a las 12 semanas fueron no inferiores con pitavastatina 2 mg respecto a atorvastatina 10 mg (-37,9% y -37,8%) y pitavastatina 4 mg frente a atorvastatina 20 mg (-44,6% y -43,5%). El límite de no inferioridad se estableció en un 6% en los dos ensayos. El tercer ensayo<sup>5</sup> multicéntrico, doble ciego 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, las reducciones de c-LDL (-37,6% y -18,4%); y de colesterol total (-28% y -13,8%). La dosis de pitavastatina no era equipotente con la de pravastatina.

Siguiendo las recomendaciones de la EMA no se han tenido en cuenta los ensayos abiertos ni los de duración menor de 12 semanas<sup>6-16</sup>.

## Seguridad

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Frecuentes (1-10%): cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia. Los aumentos de creatina-cinasa (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 1,08%. Se notificaron dos casos de rhabdomiolisis que requirieron hospitalización (0,01%).

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

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

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

Al igual que con otras estatinas, existe la posibilidad de desarrollar mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis. 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 deben efectuar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Debe suspenderse el tratamiento con estatinas si se sospecha que un paciente presenta enfermedad pulmonar intersticial.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

**Embarazo y lactancia:** contraindicada. **Insuficiencia renal:** precaución. La dosis de 4 mg no está recomendada en los pacientes con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática de leve a moderada:** dosis diaria máxima de 2 mg y monitorización de la función hepática. Contraindicado en **insuficiencia hepática grave. Niños menores de 18 años:** no autorizado. **Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis.

### Interacciones<sup>1</sup>

Se recomienda suspender temporalmente la pitavastatina durante el tratamiento con macrólidos y ácido fusídico. Precaución al utilizarse de forma concomitante con fibratos y

niacina por posible aumento de miopatía y rhabdomiolisis. La administración conjunta con rifampicina ocasiona aumento de 1,3 veces en el AUC de la pitavastatina debido a la reducción de la captación hepática. Se debe controlar el tiempo de protrombina o el INR a los pacientes que reciben warfarina o acenocumarol cuando se añade pitavastatina a su terapia.

## Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>1</sup>

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 morbimortalidad a largo plazo sobre todo en pacientes de alto riesgo.

## Lugar en la terapéutica

La pitavastatina es la octava estatina comercializada en España (incluida la ya retirada cerivastatina). Reduce el colesterol total y el 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 morbimortalidad coronaria, siendo actualmente la más eficiente la simvastatina.

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 morbimortalidad y/o mejora de la calidad de vida y la pitavastatina, por el momento, no las ha demostrado.

## Presentaciones

Alipzal® (Esteve) y Livazo® (Recordati España) 1 mg 28 comp (20,79 €), 2 mg 28 comp (28,54 €), 4 mg 28 comp (42,80 €).

## Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre pitavastatina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

## 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, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal