



# Pitavastatina

---

## Pitavastatin



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Pitavastatina**

INFORME (1)

**2012**

## PITAVASTATINA (DCI)

**NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

## FECHA DE EVALUACIÓN

Marzo, 2012

## NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

## MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIOS)

Alipza® (Esteve), Livazo® (Recordati España)

## PRESENTACIÓN/ ES

Alipza®, Livazo® (1 mg, 28 comp; 2 mg, 28 comp; 4 mg, 28 comp)

## FECHA AUTORIZACIÓN (PROCEDIMIENTO)

Noviembre, 2010 (descentralizado)

## FECHA COMERCIALIZACIÓN

Mayo, 2011

## CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica

## GRUPO TERAPÉUTICO

C10AA08 Inhibidores de HMGCoA reductasa

**RESUMEN**

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

- Su eficacia en reducciones lipídicas es similar a otras estatinas, aunque por el momento no se dispone de ensayos clínicos que evalúen PI en términos de morbimortalidad. Los resultados de los ensayos clínicos han mostrado que la PI 2 mg fue no inferior a simvastatina 20 mg en cuanto a la reducción de las cifras de C-LDL; mientras que PI 4 mg fue equivalente a simvastatina 40 mg. PI se ha mostrado no inferior en la reducción del perfil lipídico, frente a atorvastatina, (a las dosis correspondientes); y no se dispone de evidencias frente a pravastatina a dosis equipotentes.

- Su perfil de seguridad es similar al de otras estatinas. En ensayos clínicos controlados, a las dosis recomendadas, menos del 4% de los pacientes tratados con PI abandonaron los ensayos debido a las reacciones adversas; siendo la mialgia la reacción adversa descrita con mayor frecuencia. Se han descrito: cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas y artralgia; y, en un 1,8% valores de creatinina tres veces superiores a los valores normales.

- PI no supone un avance terapéutico al no haber demostrado su eficacia en términos de morbimortalidad, ni su superioridad frente a otras estatinas comercializadas; y, presentar un perfil de seguridad similar al resto con un coste superior.

## CALIFICACIONES



**No valorable. Información insuficiente:** La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



**No supone avance terapéutico:** La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



**Aporta en situaciones concretas:** La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.



**Modesta mejora terapéutica:** La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



**Importante mejora terapéutica:** La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## Indicaciones

La pitavastatina (PI) está indicada para reducir los niveles elevados de colesterol total (CT) y de colesterol LDL (C-LDL), en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria, incluyendo la hipercolesterolemia familiar heterocigótica y la dislipidemia mixta (combinada), cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos resulta inadecuada (1).

## Posología / Administración

Antes de iniciar un tratamiento con estatinas los pacientes deben seguir una dieta reductora del colesterol; debiendo continuar un control alimentario durante el tratamiento. Los comprimidos de PI deben tragarse enteros. Pueden tomarse a cualquier hora del día, aunque es preferible que se administren a la misma hora cada día. El tratamiento con estatinas generalmente es más eficaz si se administran por la noche, debido al ritmo circadiano del metabolismo lipídico (1).

La dosis inicial normal de PI es 1 mg una vez al día; ajustándose la dosis -a intervalos de 4 semanas o más- en función de los niveles de C-LDL, los objetivos del tratamiento y la respuesta de los pacientes. La mayoría de los pacientes necesitará una dosis de 2 mg y la dosis máxima diaria es 4 mg (1).

## Mecanismo de acción

La PI 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) (1).

## Farmacocinética

Tras su administración oral, la PI se absorbe de forma rápida, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas en el plazo de una hora. Su absorción no se ve afectada por los alimentos; presenta una biodisponibilidad absoluta del 51%, se une a las proteínas plasmáticas en más del 99%. Sus vías principales de metabolización son la formación de una lactona inactiva por conjugación con glucurónido y la hidroxilación; siendo mínimo su metabolismo a través del citocromo P450, por lo que no se espera que aparezcan interacciones por esta vía, al igual que ocurre con fluvastatina y pravastatina. Sin embargo, PI se transporta de forma activa a los hepatocitos mediante múltiples transportadores hepáticos -incluyendo el OATP1B1 y el OATP1B3- y la activación o la inhibición de esta vía podrían conducir a interacciones con PI. Se elimina rápidamente de forma inalterada del hígado en la bilis; si bien, se somete a recirculación enterohepática, lo que contribuye a su duración de acción. PI presenta una vida media de eliminación -en el estado estacionario- de 8,9 horas, variando el AUC en plasma con un rango de aproximadamente 4 veces entre los valores máximos y mínimos. Los estudios realizados con SLCO1B1 (el gen que codifica OATP1B1) indican que la gran variabilidad en el AUC podría deberse al polimorfismo de este gen. La PI no es un sustrato de la glicoproteína-P (1).

## Alternativas terapéuticas

En el tratamiento de la dislipemia, las estatinas se consideran los fármacos de elección cuando las medidas no farmacológicas sobre el estilo de vida del paciente son ineficaces; a dosis equipotentes, simvastatina se considera la estatina de elección, al haberse establecido su eficacia clínica en prevención de eventos cardiovasculares y presentar la relación coste eficacia más favorable (2-7). En relación a la prevención de riesgo vascular se ofrecerá tratamiento farmacológico con hipolipemiantes a todos los pacientes en prevención secundaria, con el objetivo de conseguir C-LDL < 100 mg/dl o reducciones por debajo del 30% sobre su valor basal. En prevención primaria, las evidencias sobre los beneficios del tratamiento hipolipemiante son inconsistentes, y no es posible establecer cifras objetivo de C-LDL; siendo las principales intervenciones en esta población las medidas no farmacológicas (mantenidas al menos seis meses) (7).

Como opciones de tratamiento alternativo a las estatinas (en casos de intolerancia o riesgo de interacciones) o como complemento a las mismas, se dispone de otros hipolipemiantes, como: fibratos (gemfibrozilo), resinas de intercambio iónico (colestiramina), ácido nicotínico y ezetimiba (3-5).

La propuesta de algunas revisiones/guías de conseguir determinados niveles plasmáticos de colesterol como objetivo, ha llevado al tratamiento de un mayor número de pacientes con estatinas cada vez más potentes. Sin embargo, numerosas evidencias apoyan que el principal beneficio clínico de estos agentes se produce con dosis estándar, utilizadas como prevención secundaria, en pacientes con altos niveles de CT o C-LDL y bajos niveles de colesterol-HDL. De forma general, las diversas estatinas presentan una eficacia comparable para la prevención de enfermedad cardiovascular y para reducir la morbimortalidad coronaria en pacientes con hipercolesterolemia (8).

## Eficacia

El informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de medicamentos del Reino Unido (MHRA) (9) recoge cinco ensayos clínicos doble ciego a corto plazo (12 semanas de duración, salvo uno de ellos de 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 PI en la morbilidad y mortalidad cardiovascular (1). La eficacia se mide en parámetros lipídicos. La mayoría de estos estudios no se encuentran publicados.

A continuación se presentan datos obtenidos del informe de evaluación de MHRA (9):

- PI frente a placebo: reducción de C-LDL, 33,3% con 1 mg, 38,2% con 2 mg y 46,5% con 4 mg

- PI frente a comparador activo:

**Tabla 1: Efecto de Pitavastatina y sus comparadores a diferentes dosis.**

	C-LDL (mg/dl) (DE) Basal	C-LDL (mg/dl) (DE) A las 12 semanas	% cambio C-LDL (DE) A las 12 semanas
PI 1 mg (n=309)	173,4 (28,8)	119,4 (27,4)	-30,8 (12,3)
PI 2 mg (n=945)	179,3 (21,5)	111,1 (28,5)	-38,0 (14,1)
PI 4 mg (n=1533)	171,5 (27,2)	97,0 (28,6)	-43,2 (15,3)
Atorvastatina 10 mg (n=118)	180,8 (17,6)	112,3 (27,1)	-37,7 (14,8)
Atorvastatina 20 mg (n=238)	161,4 (29,2)	91,1 (30,6)	-43,4 (16,2)
Simvastatina 20 mg (n=107)	184,1 (17,2)	119,1 (27,6)	-35,0 (15,5)
Simvastatina 40 mg (n=228)	175,1 (21,8)	98,8 (26,6)	-43,3 (15,1)
Pravastatina 10 mg (n=103)	163,6 (22,3)	126,7 (28,6)	-22,4 (14,1)
Pravastatina 20 mg (n=96)	163,7 (19,3)	116,2 (20,9)	-28,8 (11,1)
Pravastatina 40 mg (n=102)	166,6 (21,9)	109,5 (25,3)	-34,0 (14,3)
Placebo (n=154)	189,6 (29,7)	184,3 (34,7)	-2,4 (13,0)

Modificada de (9).

El informe de MHRA concluye que PI 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 PI 4 mg no es distinta a simvastatina 40 mg. En ancianos, PI no es inferior en descenso de LDL a pravastatina (PI 1 mg vs pravastatina 20 mg y PI 2 mg vs pravastatina 40 mg), y; en diabéticos, no se ha podido demostrar la no inferioridad de PI, aunque esto podría deberse a la ausencia de potencia estadística (9).

En este informe hemos valorado además tres ensayos aleatorios y doble ciego publicados (10-12):

- El primero de ellos está incluido en el informe de evaluación de la MHRA. Compara PI 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, la PI 2 mg fue no inferior a simvastatina 20 mg en cuanto a la reducción de las cifras de C-LDL a las 12 semanas (-39% vs -35%), diferencia media 4,1% [IC95% (0,8 a 7,3) p=0,014]; mientras que PI 4 mg fue equivalente a 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% (10).

- El segundo ensayo compara PI 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 PI 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 PI 4 mg frente 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% (11).

- El tercer ensayo clínico multicéntrico doble ciego compara PI 2 mg frente a pravastatina 10 mg en 240 pacientes con hiperlipidemia primaria. Los resultados a las 12 semanas fueron superiores con PI 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) ( $p<0,05$ )] (12). Destacar que la dosis de PI no era equipotente con la de pravastatina (12).

Siguiendo las recomendaciones de la EMA no se han tenido en cuenta los ensayos abiertos ni los de duración menor de 12 semanas (13-23).

### Seguridad

En los ensayos clínicos controlados realizados con PI -a las dosis recomendadas- menos del 4% de los pacientes abandonaron los estudios debido a las reacciones adversas; siendo la mialgia la reacción adversa notificada con mayor frecuencia. Asimismo, con una frecuencia entre el 1% y 10% se notificaron: cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia. Los aumentos de creatin cinasa (CK) superiores a tres veces los valores normales se observaron en un 1,8% de los pacientes (1).

En un estudio prospectivo realizado con pacientes tratados con dosis de 1 ó 2 mg de PI, el 7,4 % de los pacientes abandonaron el tratamiento por causa de las reacciones adversas; siendo de 1,1% el índice de mialgia. Asimismo, se notificaron dos casos de rhabdomiolisis que requirieron hospitalización (0,01%) (24).

### Precauciones

Al igual que ocurre con otras estatinas la PI puede asociarse al desarrollo de mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rhabdomiolisis. Se debe indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma muscular y se realizarán determinaciones plasmáticas 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. Asimismo, se recomienda determinar el nivel basal de referencia en las siguientes situaciones de riesgo: insuficiencia renal; hipotiroidismo; antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios; antecedentes 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. En los casos en los que los valores de CK están por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) el tratamiento con PI no debe iniciarse (1).

## Contraindicaciones

PI está contraindicada en: pacientes con insuficiencia hepática grave, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas (por encima de 3 veces el 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 (1).

## Uso en situaciones especiales

En ancianos o pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario un ajuste de la dosis, aunque debe utilizarse con precaución (1).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se puede administrar una dosis diaria máxima de 2 mg con un control cuidadoso, realizándose pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento. El tratamiento se suspenderá en aquellos pacientes con un aumento persistente en las transaminasas séricas por encima de 3 veces el LSN (1).

## Interacciones

La PI al ser transportada activamente a los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos, podría interactuar entre otros fármacos con: ciclosporina, eritromicina, gemfibrozilo y otros fibratos, ácido fusídico, rifampicina, inhibidores de la proteasa, y, warfarina (1).

## Coste tratamiento/día comparativo

Principio Activo	Coste diario en euros
<b>Pitavastatina</b>	<b>0,99</b>
Atorvastatina	0,33
Fluvastatina	0,54
Lovastatina	0,24
Pravastatina	0,55
Rosuvastatina	0,83
Simvastatina	0,11

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

## Análisis comparativo

Fármaco/s de referencia: Otras estatinas

### 1. Eficacia: INFERIOR.

PI se ha mostrado similar a otras estatinas en reducciones lipídicas; si bien, por el momento no se dispone de ensayos clínicos que evalúen PI en términos de morbimortalidad. Los resultados de los ensayos clínicos publicados han mostrado que la PI 2 mg fue no inferior a simvastatina 20 mg en cuanto a la reducción de las cifras de C-LDL; mientras que PI 4 mg fue equivalente a simvastatina 40 mg. Frente a atorvastatina, PI se mostró no inferior a las dosis correspondientes, en la reducción del perfil lipídico y no se dispone de evidencias de PI frente a pravastatina a dosis equipotentes.

**2. Seguridad: SIMILAR.**

PI se ha mostrado similar (a corto plazo) frente a otras estatinas -atorvastatina, simvastatina y pravastatina- en los ensayos clínicos en los que se ha comparado.

**3. Pauta: SIMILAR.**

Un comprimido al día, igual que el resto de estatinas

**4. Coste: SUPERIOR.****Lugar en terapéutica**

La PI es la octava estatina comercializada en España (incluyendo la ya retirada cerivastatina).

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.

En los ensayos clínicos PI no ha demostrado ser superior a las estatinas frente a las que se ha comparado, reduce el CT -especialmente las fracciones C-LDL- de forma equiparable a dosis equipotentes; si bien, no se dispone de evidencias en términos de morbimortalidad como ocurre con otras estatinas comercializadas con anterioridad. Asimismo, el mayor beneficio obtenido con las estatinas se ha observado en pacientes con un mayor riesgo cardiovascular en prevención secundaria, población excluida mayoritariamente de los ensayos clínicos realizados con PI.

El perfil de seguridad de PI es similar al de otras estatinas. Las reacciones adversas asociadas a su uso han sido similares a las descritas con el resto de las estatinas, siendo en su mayoría dosis-dependiente. Asimismo, PI se ha asociado entre otras interacciones a algunas clínicamente significativas con ciclosporina, eritromicina, rifampicina, warfarina y fibratos.

PI no supone un avance terapéutico al no haberse mostrado superior a las estatinas frente a las que se ha comparado y sin que haya podido demostrar su eficacia en términos de morbimortalidad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1- Ficha técnica de Alipza® y Livazo®. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/>.
- 2- Vilaseca Canals J et al, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la Evidencia. 4ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2010.
- 3- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment: the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Clinical Guideline 67. May 2008. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk>.
- 4- Lipid-modifying treatment. MeReC Bull 2008;19(3):1-5. Disponible en URL: <http://www.npc.co.uk/ebt/merec>.
- 5- Koenig W et al. Rosuvastatin for primary prevention in patients with european systematic coronary risk evaluation risk  $\geq 5\%$  or Framingham risk  $>20\%$ : post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities. Eur Heart J 2011;32(1): 75-83.
- 6- Utilización de estatinas en atención primaria. Bol Ter Andal 2009;25(1): 1-3.
- 7- Navarro Moya FJ et al. Proceso Asistencial Integrado: Riesgo Vascular. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2010. Disponible en URL: <http://www.csalud.junta-andalucia.es>.
- 8- Zhou Z et al. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin and atorvastatin for cardiovascular diseases prevention. Am Heart J 2006; 151: 273-81.
- 9- Public Assessment Report. Decentralised Procedure. UK/H/1555-8/001-3/DC. Livazo, Alipza. Vezepra. Pitavastatina. MHRA, London, 2010.
- 10- 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.
- 11- 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.
- 12- 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.
- 13- 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.

- 14- 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
- 15- 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.
- 16- Sansanayudh N, Wongwiwatthanakit 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
- 17- 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.
- 18- 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.
- 19- 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.
- 20- 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 angioscopy and intravascular ultrasound--the TOGETHAR trial. *Circ J.* 2010;74: 1922-1928.
- 21- 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 .
- 22- 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.
- 23- 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. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281. Disponible en URL: <http://www.jstage.jst.go.jp/>.

24- Teramoto T. Pitavastatin: Clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3): 285-8.

Nota.

- Este informe ha sido realizado de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco; y revisado por el Grupo Multidisciplinar de Expertos en Uso Racional de Medicamentos del Servicio Andaluz de Salud.
- 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.
- Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

## Anexo 1.

INFORME DE PITAVASTATINA: TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
Ose L. Curr Med Res Opin 2009;25: 2755-64.	ECM de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, controlado frente a SI  <u>Objetivo:</u> Demostrar no inferioridad de dosis equipotentes de PI comparado con SI 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 $\geq$ 160 mg/dl y $\leq$ 220 mg/dl) y TG ( $\leq$ 400 mg/dl) tras periodo de lavado y control dietético.  Periodo de lavado de 6 semanas con recomendación dietética, 8 semanas si esta ba en tratamiento con hipolipemiente previo  <u>Criterios de exclusión:</u> Hipercolesterolemia familiar homocigótica, 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	PI 2 mg/día (n=315)  PI 4 mg/día (n=323)  SI 20 mg/día (n=108)  SI 40 mg/día (n=111)  Duración: 12 semanas.	<b>Eficacia:</b> <u>Variable principal:</u> % de reducción en c-LDL (mg/dl) respecto a valores basales.  <u>Variables secundarias:</u> % de dosis que alcanzan objetivos de valores de c-LDL del NCEP y EAS y cambios lipídicos.  <b>Seguridad:</b> RAM, transaminasas, CK, ECG	<b>Eficacia:</b> Análisis por ITT modificado, análisis por ITT (N=843), y análisis PP (N=730).  <u>Variable principal (análisis por ITT)</u> -PI 2 mg: -39% -SI 20 mg: -35% Dif.media: -4,1% (IC95%: 0,8 a 7,3) (p= 0,014)  -PI 4 mg: -44% -SI 40 mg:-43% Dif.media: -1,1% (IC95%: -2,1 a 4,3) (p= 0,509)  <u>Variables secundarias:</u> La mayoría alcanzan objetivos. Hay diferencias significativas entre PI 2 mg y SI 20 mg para objetivo EAS, reducción en	Según los autores se observa similar resultado en el análisis PP, pero no muestran datos de éste análisis 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).  Se miden únicamente variables intermedias.	<b>Total: 4</b>  Aleatorización: 1  Doble Ciego: 1  Pérdidas: 0  <b>Aleatorización apropiada: 1</b>  Ciego apropiado: 1

		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 al valor normal.			<p>colesterol total y colesterol no HDL</p> <p><b>Seguridad</b> 25 pacientes abandonaron el estudio por RAM (PI: 3,3% y SI:1,8%).</p> <p>RAM mas frecuentes: cefalea (PI 3,3%, SI 2,7%) y mialgia (PI 2,3%, SI 2,7%)</p>		
--	--	---	--	--	--	--	--



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
Budinski D. Clin Lipidol 2009;4(3): 291- 302	ECM, de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento controlado frente AT.  <u>Objetivo:</u> Demostrar equivalencia de PI 2 y 4 mg comparada con AT 10 y 20 mg en reducción de c-LDL en hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta  Limite de no inferioridad : 6%	N= 821 pacientes entre 18 y 75 años con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, cumplidores de dieta, con valores c-LDL $\geq$ 160 mg/dl y $\leq$ 220 mg/dl) y TG( $\leq$ 400 mg/dl  <u>Criterios de exclusión:</u> Embarazo, lactancia, hipercolesterolemia homocigótica familiar, hipoalfalipoproteinemia, dislipemia secundaria, DM no controlada, alteraciones FC IC tipo III o IV de la NYHA , enfermedad CV, alteracion pancreática, enzimas hepáticas por encima de 1.5 veces superior al valor normal, insuficiencia renal, disfunción de vías urinarias, hipotiroidismo sintomatico, enfermedad cerebrovascular sintomática, fraccion de eyección < 0.25, HTA no controlada, enfermedad neuromuscular, enfermedad muscular, neoplasia,	Periodo de preinclusión de 6-8 semanas.  PI 2 mg (n=315)  AT 10 mg (n=108)  PI 4 mg (n=323)  AT 20 mg (n=111)  (Estos dos últimos empiezan con dosis más bajas durante 4 semanas)  Duración: 12 semanas	<b>Eficacia:</b> <u>Variable principal:</u> % de reducción en c-LDL respecto a valores basales	<b>Eficacia:</b> Análisis por ITT modificado, análisis por ITT (N=821)  -PI 2 mg: -37,9% -AT 10 mg: -37,8% Dif.media: -0,15% (IC95%: -3,4 a 3,1) (p= 0,93)  -PI 4 mg: -44,6% -AT 20 mg: -43,5% Dif.media: -0,96% (IC95%: -2,3 a 4,2) (p= 0,57)  <b>Seguridad:</b> Abandonos por RAM: 11 pacientes abandonan el estudio por RAM, 5 en el grupo de PI 2 mg y 6 en el grupo de PI 4 mg. RAM relacionados con el tratamiento: PI 2mg: 6,3%, AT 10mg: 2,9%, PI 4mg: 5,3%	Según los autores se observa similar resultado en el análisis PP, pero no muestran datos de dicho análisis.  Se trata de un ensayo de no inferioridad.  Se han excluido del estudio a los principales pacientes candidatos a la toma de estatinas (evento CV, cerebrovascular, hipertensión no controlada).  Solo se miden variables intermedias.	<b>Total: 4</b>  Aleatorización: 1  Doble Ciego: 1  Pérdidas: 0  <b>Aleatorización apropiada:</b> 1  Ciego apropiado: 1

		tratamiento con fármacos que alteren farmacocinética de estatinas.			AT 20mg: 1,9% RAM graves: PI 2mg: 0,9%, AT 10mg: 1,0%, PI 4mg: 0,3% AT 20mg: 1,9%		
--	--	--	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
Saito Y. Atherosclerosis 2002; 162: 373- 9.	ECM, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a PR.  <u>Objetivo:</u> Confirmar la eficacia y seguridad de PI frente a PR	N= 240 pacientes entre 20 y 75 años, con hiperlipidemia con valores de colesterol total $\geq 220$ mg/dl y TG < 400 mg/dl.  <u>Criterios de exclusión:</u> Embarazo, lactancia, tratamientos previos con PI, participación en otros estudios en los 4 meses previos, diabetes mellitus no controlada, hipertensión grave, enfermedad cerebro - vascular, infarto de miocardio diagnosticado (3 meses antes de estudio), insuficiencia cardíaca, renal o hepática, alergia medicamentosa.	Periodo de preinclusión de 4 semanas.  PI 2 mg (n=127)  PR 10 mg (n=113)  Duración: 12 semanas.	<b>Eficacia:</b> <u>Variable principal:</u> % de reducción en colesterol total, c-LDL y TG respecto a valores basales.  * en pacientes con hiper- trigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dl), n=50 en el grupo de PI y n=44 en el grupo de PR  <b>Seguridad:</b> se valora en 124 pacientes en el grupo de PI y 109 en el grupo de PR.	<b>Eficacia:</b> No se incluyen 7 pacientes del grupo PI y 8 del grupo PR en el análisis de eficacia: quedan 120 y 105 pacientes en cada grupo.  <u>Variable principal</u> (c-LDL) -PI 2 mg: -37,6% -PR 10 mg: -18,4% <u>Variable principal</u> (colesterol total) -PI 2 mg: -28% - PR 10 mg: -13,8% <u>Variable principal</u> (TG) no inferioridad en pacientes con hipertrigliceridemia ( $\geq 150$ mg/dl) -PI 2 mg: -23,3% -PR 10 mg: -20,2%  <u>Variables secundarias:</u> <b>Seguridad:</b> 5 pacientes abandonan el estudio por RAM (3 con PI y 2 con PR).	Dosis de PR 10 mg es baja y no comparable con PI 2 mg.  Se han excluido los principales pacientes candidatos a la toma de estatinas (evento CV, cerebrovascular, hipertensión no controlada).  Solo miden variables intermedias.	<b>Total: 4</b>  Aleatorización: 1  Doble Ciego: 1  Pérdidas: 1  Aleatorización apropiada: 0  Ciego apropiado: 1

					RAM más frecuentes, sólo se detalla en texto: - Grupo PI: cefalea, dolor abdominal, agravamiento de una hepatitis C y somnolencia. - Grupo PR: espasmos musculares, vértigo.		
--	--	--	--	--	--	--	--

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3

Ensayo clínico multicéntrico (ECM); Pitavastatina (PI); Simvastatina (SI); Atorvastatina (AT); Pravastatina (PR); National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP); European Atherosclerosis Society (EAS); *per* protocolo (PP); por intención de tratar (ITT);

Anexo 2.

INFORME DE PITAVASTATINA: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA			
		NUEVO FÁRMACO	COMPARADOR/ES
RAM MÁS RELEVANTES (1,9-12,24)	<i>Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)</i>	<p><b>RAM graves en los estudios a corto plazo</b>                      PI (todas las dosis): 1,3% (n=3448)</p> <p><b>Rabdomiolisis:</b>                      Incidencia inferior o comparable a otras estatinas salvo con dosis de PI 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 a partir de dosis de 8 mg</p>	<p>Atorvastatina:1,6%, simvastatina: 2,9%, pravastatina: 1,3%</p> <p>Atorvastatina 10 mg: 0,061 pacientes por paciente-año</p>
		<p><i>% de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango)</i></p>	<p>No dan datos pero dicen que son comparables a otras estatinas. En los ECA menos del 4% de los pacientes abandonan por RAM</p>
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	<i>Niños</i>	No indicado <18 años. Sin datos	No indicado< 18 años. Sin datos.
	<i>Ancianos</i>	No necesita ajuste de dosis	No necesita ajuste de dosis
	<i>Embarazo</i>	Embarazo contraindicado	Embarazo contraindicado
	<i>Lactancia</i>	Lactancia contraindicado	Lactancia contraindicado
	<i>Comorbilidad</i>	<p>Otras contraindicaciones:                      Hepatopatía y transaminasas elevadas, miopatía, administración concomitante de ciclosporina.                      Suspender tratamiento con macrólidos o ácido fusídico</p>	<p>Otras contraindicaciones :                      Hepatopatía y transaminasas elevadas, administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej. itraconazol, ketoconazol, inh. proteasa del HIV, macrólidos y nefazodona</p>

<p style="text-align: center;"><b>INTERACCIONES (1)</b></p>	<p style="text-align: center;"><i>Impacto sobre la salud</i></p>	<p><u>Activamente transportado por polipéptidos transportadores orgánicos</u></p> <p>Contraindicados: ciclosporina, macrólidos, ácido fusídico. Precaución: fibratos, niacina, rifampicina, inhibidores de la proteasa.</p> <p>Warfarina: controlar tiempo de protrombina.</p> <p>Sin problemas: inh CYP3A4 (itraconazol, pomelo), ezetimiba, digoxina</p>	<p>Lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina y simvastatina potencian el efecto de warfarina.</p> <p>Simvastatina y otras estatinas son un sustrato del citocromo P450 3A4.</p> <p>Limitaciones de dosis de simvastatina con: ciclosporina (10 mg), amiodarona o verapamilo (20 mg), diltiazem (40 mg)</p> <p>Interacciones que afectan a la CYP3A4 (itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona, ciclosporina, verapamilo, diltiazem, pomelo).</p> <p>Fluvastatina y pravastatina tampoco son sustratos del CYP3A4.</p>
<p style="text-align: center;"><b>EFEECTO DE CLASE (1,9)</b></p>	<p style="text-align: center;"><i>Efectos adversos y/o interacciones propios del grupo terapéutico</i></p>	<p>Si</p> <p>Consideramos que es un me-too</p>	
<p style="text-align: center;"><b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1,9)</b></p>	<p style="text-align: center;"><i>Relacionados con la posología y con la forma de administración</i></p>	<p>Poco probable</p>	

PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (9)		<p>Se han solicitado estudios de vigilancia de seguridad post-comercialización para valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de rabdomiolisis con dosis de 4 mg de PI en población europea ya que es necesario confirmar los escasos datos aportados en los estudios en fase II y III (favorables a PI 4 mg frente a atorvastatina 20 y 40 mg) y los datos de estudios postcomercialización que se han realizado en población japonesa.</li> <li>- Identificar y cuantificar RAM menos frecuentes: morbilidad psiquiátrica y otros efectos en el SNC</li> <li>- Datos sobre eventos clínicos y efectos sobre la morbi-mortalidad a largo plazo sobre todo en pacientes de alto riesgo.</li> </ul>	
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO (9-12,24)		No disponibles	Disponibles
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	<i>A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores</i>	Semejante a corto plazo Desconocido a largo plazo	

Pitavastatina (PI).

(\*) Incidencia (NNH), gravedad (leve, moderada, grave), desenlace (fatal, no fatal), posibilidad de predicción (si, no) y posibilidad de prevención (si, no). También se valorará la necesidad de monitorizar estrechamente el fármaco, la existencia de algún grupo de pacientes con mayor riesgo de experimentar dicha RAM o la necesidad de establecer medidas específicas para prevenir su aparición.