



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net/cevime



PITAVASTATINA

La octava estatina, pero sin resultados de morbilidad

Nombre comercial y presentación:

- ▲ ALIPZA® (Esteve)
- ▲ LIVAZO® (Recordati España)
 - 1 mg 28 comp (20,79 €)
 - 2 mg 28 comp (28,54 €)
 - 4 mg 28 comp (42,80 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Receta médica

Fecha de evaluación: Mayo 2011

Fecha de comercialización: Mayo 2011

Procedimiento de autorización: Descentralizado (Reino Unido)

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 morbilidad. 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 morbilidad cardiovascular, amplia experiencia de uso y más eficientes.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM 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 futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

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.

Contraindicada¹ en: pacientes con insuficiencia hepática severa, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e injustificadas de las transaminasas séricas (por encima de 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.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

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.

Los comprimidos deben tragarse enteros. 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.

EFICACIA CLÍNICA

Para el análisis de la eficacia se ha utilizado el informe de evaluación de la Agencia de Evaluación de Medicamentos del Reino Unido (MHRA)² que recoge 5 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.

Adicionalmente se han evaluado tres ECA en prevención primaria de pitavastatina 2 mg, uno de ellos frente a 20 mg de simvastatina³, en otro se compara pitavastatina 2 mg y 4 mg con atorvastatina 10 y 20 mg en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipemia mixta⁴ y en el tercero la comparación se hace frente a 10 mg de pravastatina⁵ no siendo equipotente la dosis de pravastatina utilizada en este último, por lo que el resultado se sobreestima.

Pitavastatina frente a placebo consigue las siguientes reducciones en el perfil lipídico de C-LDL, 33% con 1 mg, 38% con 2 mg y 46,5% con 4 mg.

Frente a otras estatinas: la pitavastatina no es inferior a atorvastatina a las dosis correspondientes en la reducción del perfil lipídico⁴. Pitavastatina 2 mg y 4 mg en un ensayo³ fue no inferior a simvastatina 20 mg y 40 mg en la reducción de C-LDL. Respecto a pravastatina en prevención primaria no se ha comparado con la dosis equipotente⁵.

En prevención secundaria pitavastatina 4 mg no es distinta a simvastatina 40 mg y en ancianos pitavastatina no es inferior a pravastatina (pitavastatina 1 mg frente pravastatina 20 mg y pitavastatina 2 mg frente pravastatina 40 mg).

En población con hipercolesterolemia familiar se puede considerar marginalmente superior a pravastatina y no inferior a simvastatina y a atorvastatina.

No ha demostrado ser superior a las estatinas con las que se ha comparado y a diferencia de otras estatinas carece de ensayos de morbilidad en prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes hipercolesterolémicos.

SEGURIDAD¹

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 con mayor frecuencia fue la mialgia. Con una frecuencia entre el 1% y 10% se notificaron: cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, mialgia y artralgia. Los aumentos de 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 o 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 rabdomiolisis que requirieron hospitalización (0,01%).

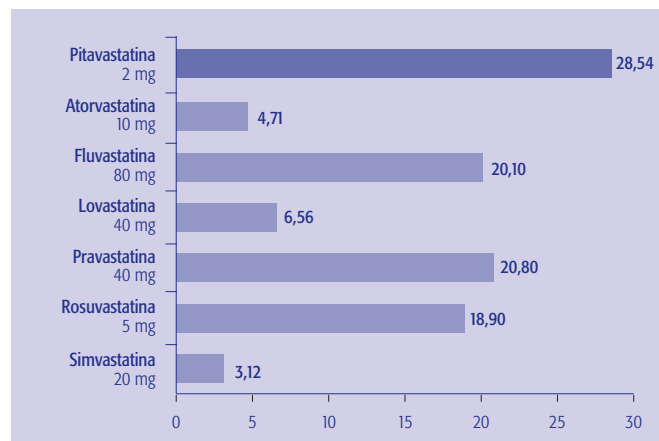
Advertencias y precauciones de uso¹

- **Efectos musculares:** al igual que con otras estatinas, existe la posibilidad de desarrollar mialgia, miopatía y, en raras ocasiones, rabdomiolisis. El tratamiento con pitavastatina no debe iniciarse si los valores de CK son > 5 x LSN.
- **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.

Interacciones¹

La pitavastatina interacciona con: ciclosporina, eritromicina, gemfibrozilo y otros fibratos, niacina, rifampicina, ácido fusídico, warfarina, inhibidores de la proteasa. Al igual que fluvastatina y pravastatina apenas se metaboliza por el citocromo 450. La 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.

COSTE TRATAMIENTO 28 DIAS (€)



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. Pitavastatina solo dispone de resultados de disminución de niveles lipídicos. Sin embargo, otras estatinas han demostrado reducir la morbilidad 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 morbilidad y/o mejora de la calidad de vida. 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.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE PITAVASTATINA en: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.net/cevime


PITABASTATINA

Zortzigarren estatina da, baina morbilitateari eta heriotza-tasari buruzko probarik egin gabekoa

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

- ▲ ALIPZA® (Esteve)
- ▲ LIVAZO® (Recordati España)

1 mg 28 konp (20,79 €)
 2 mg 28 konp (28,54 €)
 4 mg 28 konp (42,80 €)

Adierazi beharreko eszipientiak: Laktosa

Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta

Ebaluazio-data: 2011ko maiatza

Merkaturatze-data: 2011ko maiatza

Baimentze-prozedura: Ez zentralizatu (Erresuma Batua)

Pitabastatina Espainian merkaturatu den zortzigarren estatina da (jada merkatutik kenduta dagoen zeribastatina ere kontuan hartuta).

Proba klinikoetan ez da frogatu harekin alderatu diren estatinak baino hobea denik lipidoen maila jaisteko; gainera, ez da egin morbilitateari eta heriotza-tasari buruzko probarik (beste estatinekin bai, ordea).

Pitabastatinarekin hauteman diren kontrako ondorioak gainerako estatinekin agertzen direnen antzekoak dira. HMG-CoA erreduktasaren beste inhibitzaile batzuekin gertatzen den bezala, botikaren kontrako ondorioen agerpena dosiaren araberakoa izan ohi da.

Flubastatina eta prabastatina bezala, oso kopuru txikian metabolizatzen da P450 zitokromoaren bidez. Pitabastatina modu aktiboan garraiatzen da gibelera, polipeptido organiko garraiatzaileen (OATP1B1) bitartez, eta beste botika batzuek garraiatzaile hori inhibituz gero edo harekiko lehiakide badira, pitabastatinarekin interakzioak gerta daitezke. Hori horrela, klinikoki esanguratsuak diren interakzioak hauteman dira hauekin: ziklosporina, eritromizina, errifanpizina, warfarina eta fibratoak.

Pitabastatina *me-too* motako botika da. Harekin alderatu diren estatinen antzekoak ditu lipidoen profilarekiko eraginkortasun-profila eta segurtasuna, baina ez da egin morbilitateari eta heriotza-tasari buruzko ikerketarik. *Me-too* motako botikak egoteak zaildu egiten du terapeutikari buruzko erabakiak hartzea, eta emaitza klinikoak murrizten ditu. Izan ere, bihotz-hodietako morbilitateari eta heriotza-tasari dagokionez abantailak dituzten, aspalditik erabiltzen diren eta efizienteak diren aukera terapeutiko hobeak izatea eragotz diezaietke horrek pazienteei.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldatetako gertatzen diren aurrekuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Pitabastatina kolesterol totalaren (GK) eta LDL kolesterolaren (LDL-K) maila altuak murrizteko erabiltzen da, hiperkolesterolemia primarioa (famiario hiperkolesterolemia heterozigotikoa eta dislipidemia mistoa edo konbinatua barne) duten paziente helduetan, dieta eta beste tratamendu ez-farmakologiko batzuk probatu ondoren erantzun egokirik izaten ez denean.

Kontraindikazioak¹: gibel-gutxiegitasun larria, gibeledko gaixotasun aktiboa edo transaminasa serikoan maila etengabe eta arrazoirik gabe altu (normaltasunaren goiko muga NGM baino 3 aldiz altuago) duten pazienteetan; miopatia duten pazienteak; aldi berean ziklosporinarekin tratatzen ari diren pazienteak; haurdunaldia nahiz edoskitzaroa, eta umea izateko sasoiaren dauden eta metodo antikonzeptibo egokirik erabiltzen ez duten emakumeak.

POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA¹

Hasieran 1 mg-koa da ohiko dosia, egunean behin hartuta. Dosiak paziente bakoitzari egokitu behar zaizkio, LDL kolesterolaren mailaren, tratamenduaren helburuaren eta pazientearen erantzunaren arabera. Pazienterik gehienek 2 mg-ko dosia behar dute. Eguneko gehieneko dosia 4 mg da.

Konprimituak osorik irentsi behar dira. Estatinekin egiten den tratamendua gauez eraginkorragoa da eskuarki, lipidoen metabolismoaren erritmo zirkadianoa dela eta. Pazienteek kolesterola murrizteko dieta egun behar dute tratamendua hasi baino lehen.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Eraginkortasuna aztertzeke, Erresuma Batuko Botikak Arautzeko Agentziaren (MHA)² ebaluazio-txostena erabili da. Txosten horretan plazeboarekin kontrolaturiko itsu bikoitzeko 5 proba jaso dira, epe motzekoak (12 astekoak guztiak, bat izan ezik; hura 8 astekoa izan zen), eta konparatzaile aktiboarekin kontrolaturiko itsu bikoitzeko beste bost proba.

Horrez gain, pitabastatina 2 mg-ren hiru ausazko proba kliniko aztertu dira lehen mailako prebentzioan. Horietako batean, simbastatina 20 mg-rekin alderatu zen³; beste batean, pitabastatina 2 mg eta 4 mg atorbastatina 10 mg eta 20 mg-rekin alderatu ziren, hiperlipidemia primarioa edo dislipidemia mistoa zuten pazienteetan⁴; eta, hirugarrenean, prabastatina 10 mg-rekin konparatu zen⁵. Azken horretan erabili zen prabastatinaren dosia ez zen ekipotentea, eta, beraz, emaitza neurritz gain balioetsi zen.

Plazeboarekin alderatuta, pitabastatinak emaitza hauek lortu zituen LDL kolesterolaren lipidoen profila murrizteari dagokionez: % 33, 1 mg-rekin; % 38, 2 mg-rekin; eta % 46,5, 4 mg-rekin.

Beste estatina batzuekin konparatuta: pitabastatina ez da atorbastatina baino gutxiago, dosi baliokideetan, lipidoen profila murrizteari dagokionez⁴. Proba batean³, pitabastatina 2 mg eta 4 mg ez zen izan sinbastatina 20 mg eta 40 mg baino gutxiago, LDL kolesterola murrizteari dagokionez. Prabastatinari dagokionez, berriz, lehen mailako prebentzioan ez da alderatu dosi ekipotenteearekin⁵.

Bigarren mailako prebentzioan, pitabastatina 4 mg eta simbastatina 40 mg ez dira desberdintzen, eta, adinekoetan, pitabastatina ez da prabastatina baino gutxiago (pitabastatina 1 mg prabastatina 20 mg-rekin alderatuta, eta pitabastatina 2 mg prabastatina 40 mg-rekin alderatuta).

Famiario hiperkolesterolemia duten pazienteetan, kasu gutxi batzuetan prabastatina baino hobea dela esan daiteke, eta ez dela sinbastatina eta atorbastatina baino gutxiago.

Ez da frogatu, beste estatina batzuekin konparatuta, haiek baino hobea denik, eta ez da egin hiperkolesterolemia duten pazienteetan morbilitateari eta heriotza-tasari buruzko probarik (beste estatinekin bai, ordea) bihotz-hodietako gaixotasunaren lehen edo bigarren mailako prebentzioan.

SEGURTASUNA¹

Kontrolaturiko proba klinikoetan, gomendaturiko dosietan, pitabastatinarekin tratatu ziren pazienteen % 4k baino gutxiagok utzi zituzten probak kontrako ondorioen eraginez. Maiztasun handienarekin agertu zen kontrako ondorioa mialgia izan zen. Hauek jakinarazi ziren % 1 eta % 10 bitarteko maiztasunarekin: zefalea, idorreria, beherakoa, dispepsia, goragalea, mialgia eta artralgia. Kreatina kinasaren balioa ohikoa baino hiru aldiz altuagoa zela hauteman zen pazienteen % 1,8n.

1 mg edo 2 mg-ko pitabastatina-dosiak (ez 4 mg-koak) hartzen zituzten pazienteetan egindako merkaturatu osteko ikerketa batean, ikusi

zen paziente horietako % 7,4k tratamendua utzi egin zutela kontrako ondorioen eraginez. Mialgia-indizea % 1,08 izan zen. Ospitaleratu beharra izan zuten bi errabdomiolisi-kasu jakinarazi ziren (% 0,01).

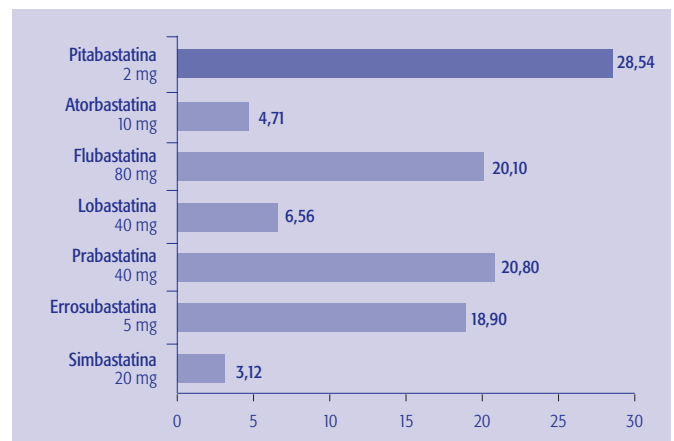
Botika erabiltzeko iradokizunak eta kontuan hartu beharrekoak¹

- **Ondorioak giharretan:** beste estatina batzuekin gertatzen den bezala, mialgia, miopatia eta, oso kasu gutxitan, errabdomiolisia gartzeko aukera dago. Ez da pitabastatinarekin tratamendurik hasi behar kreatina kinasaren balioak 5 x NGM baino handiagoak badira.
- **Giltzurrun-gutxiegitasuna:** giltzurrun-gutxiegitasun arinean ez dago dosia doitu beharrik, baina arretaz erabili behar da. 4 mg-ko dosiarekin lortu diren datuak mugatuak dira giltzurrun-gutxiegitasun maila guztietarako. Beraz, 4 mg-ko dosia kontrol handiarekin erabili behar da beti, dosia pixkanaka doitu ondoren. 4 mg-ko dosia ez da gomendatzen giltzurrun-gutxiegitasun larria duten pazienteetan.
- **Gibel-gutxiegitasun arina zein moderatua:** egunean 2 mg-ko dosia har daiteke gehienez ere, kontrol handiarekin. 4 mg-ko dosia ez da gomendatzen.

Interakzioak¹

Pitabastatinak interakzioak ditu hauekin: ziklosporina, eritromizina, genfibroziloa eta beste fibrato batzuk, niazina, erifanpizina, azido fusidikoa, warfarina eta proteasaren inhibitzaileak. Flubastatina eta prabastatina bezala, oso gutxi metabolizatzen da 450 zitokromoaren bidez. Pitabastatina modu aktiboan garraiatzen da hepatozitotara, gibeledko hainbat garraiatzaileen bitartez (OATP1B1 eta OATP1B3 barne), eta bide hori aktibatzen edo inhibitzen bada, interakzioak gerta daitezke pitabastatinarekin.

28 EGUNEKO TRATAMENDUAREN KOSTUA (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Pitabastatina Espainian merkaturatu den zortzigarren estatina da (jada merkaturatik kenduta dagoen zeribastatina ere kontuan hartuta). Kolesterol totala murrizten du, batez ere LDL kolesterolaren frakzioak, dosi ekipotenteean konparaziorako erabili diren beste estatinen antzera. Pitabastatinak lipidoen maila murriztearen inguruko emaitzak baino ez ditu. Aitzitik, frogatua dago beste estatina batzuek bihotzeko gaitzekiko morbilitatea eta heriotza-tasa murrizten dituztela, eta simbastatina da gaur egun horien artean eraginkorrena.

Bihotz-hodietako gaixotasunak izateko arriskurik handiena duten pazienteetan —bigarren mailako prebentzioan— hauteman da estatinekin lortu den onurarik handiena; paziente horietatik gehienak pitabastatinaren proba klinikoetatik kanpo utzi dira.

Gaixotasun kronikoen aurkako botika berriek frogatu behar dute hobekuntza esanguratsua dakartzatela, konparatzailearekin (erreferentzia-tratamendurekin) alderatuta, morbilitatearen eta heriotza-tasaren inguruan eta/edo bizi-kalitateari dagokionez, eta pitabastatinak ez du, oraingoz, aldagai horietan halakorik erakutsi. Pitabastatina *me-too* motako botika da. Harekin alderatu diren estatinen antzekoak ditu lipidoen profilaerikiko eraginkortasun-profila eta segurtasuna, baina ez da egin morbilitateari eta heriotza-tasari buruzko ikerketarik.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE PITAVASTATINA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>