

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

PITAVASTATINA

INTRODUCCIÓN

Pitavastatina (PITA) es el séptimo inhibidor de la HMG-CoA reductasa en nuestro mercado. Autorizada en 2010 por un Procedimiento Descentralizado europeo, se comercializaba en Japón desde 2003. Sus propiedades farmacodinámicas son similares a otras estatinas, pero las farmacocinéticas parecen procurar un potencial menor de interacciones con otros medicamentos de trascendencia clínica incierta.

INDICACIONES¹

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial recomendada de PITA es de 1 mg una vez al día (1/d), aunque la más eficaz es de 2 mg 1/d, mientras que la dosis máxima es de 4 mg 1/d. Se presenta en comprimidos que deben tragarse enteros, con o sin alimentos y a la misma hora cada día, preferiblemente por la noche aunque no necesariamente, y manteniendo una dieta.

Los ajustes de dosis se deben realizar como mínimo cada 4 semanas, siempre en función de los niveles de cLDL, el objetivo terapéutico y la respuesta del paciente.

No es preciso ajustar la dosis a los pacientes con edad avanzada. Pero a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se le debe ajustar a un máximo de 2 mg 1/d. En caso de insuficiencia renal la dosis de 4 mg debe emplearse tras un ajuste gradual y un control cuidadoso y no se recomienda en insuficiencia renal severa.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

PITA inhibe competitivamente la HMG-CoA reductasa impidiendo la síntesis de colesterol. Esta acción induce la expresión de receptores LDL en la superficie de los hepatocitos favoreciendo la captación del LDL circulante en sangre, y también disminuye la secreción de VLDL. Ambos efectos llevan a la reducción de los niveles plasmáticos de CT, cLDL y triglicéridos (TG). Además, PITA aumenta el cHDL y la Apo A1 y reduce la Apo B.

PITA se absorbe rápidamente en el tracto digestivo alto (1h), sometiéndose sin alterar a la circulación enterohepática, lo que explica su biodisponibilidad absoluta elevada (51%) y su duración de acción larga (T1/2 8,9h). No es sustrato de la glicoproteína-p (Gp-P), se une a las proteínas plasmáticas en un 99% y es transportada activamente a los hepatocitos por transportadores orgánicos de aniones (OATP1B1 y OATP1B3). El metabolito más abundante es un lactona inactiva obtenida por glucuronización previa, siendo escasísima la intervención del citocromo P450 (isoenzima CYP3C9). Se elimina principalmente inalterada (>50%) y por las heces (la excreción urinaria es < 5%).

EFICACIA CLÍNICA¹

La eficacia de PITA se evaluó en 10 ensayos aleatorizados y doble ciego de corta duración frente a placebo (PLA) y comparadores activos, en pacientes con HCL primaria (>74%) y DLP mixta -algunos incluyeron poblaciones especiales-. Los estudios contaron con una fase inicial de lavado (dieta) de 4-8 semanas y otra de tratamiento de 12. La variable principal de eficacia fue el % sobre el valor basal del cambio medio de los niveles de cLDL. También se midieron como secundarias el % del cambio medio de otros componentes del perfil lipídico -cHDL, CT, TG, Apo B o Apo A- No se estudiaron variables clínicas.

La eficacia frente PLA se abordó en 5 ensayos en Fase II de dosis

-respuesta. De ellos 3 se suspendieron anticipadamente por motivos de seguridad (rabdomiolisis), relacionados con las dosis superiores a las autorizadas finalmente que utilizaron (8, 16, 32 y 64 mg de PITA)³. En los 2 restantes PITA demostró una reducción estadísticamente significativa de los niveles de cLDL frente PLA, que además fue dosis-dependiente^{2,3}.

Ensayo	Tto (n ^o)	cLDL basal (DE)	% Cambio medio (DE) -12 sem ó LOCF-	PITA vs. PLA
NK-104.2.02 (HCL 1 ^ª fase)	PITA 1 (52)	196,9 (27,0)	-32,4 (8,6)	p<0,001
	PITA 2 (49)	200,8 (19,3)	-36,5 (12,7)	p<0,001
	PITA 4 (50)	196,9 (27,0)	-44,7 (10,1)	p<0,001
	PLA (51)	196,9 (27,0)	-2,3 (14,5)	
NK-104.2.03 (DLP mixta)	PITA 1 (49)	177,6 (34,7)	-27,3 (15,5)	p<0,001
	PITA 2 (50)	177,6 (30,9)	-31,4 (12,7)	p<0,001
	PITA 4 (48)	181,5 (38,6)	-41,9 (16,0)	p<0,001
	PLA (50)	181,5 (34,7)	-1,9 (13,0)	

T Población de análisis: por Intención de tratar (ITT). LOCF: última observación registrada.

La eficacia frente a comparadores activos se estableció en 5 ensayos en Fase III de **no-inferioridad**. El margen de no-inferioridad se fijó en el 6% (el límite inferior del IC del 95% de la diferencia media entre los tratamientos en la variable principal debía ser >-6%). PITA se enfrentó a **Simvastatina** en 2 ensayos, uno de ellos con pacientes con 2 o más factores de riesgo cardiovascular; a **Atorvastatina** en otros 2, uno con diabéticos con DLP mixta; y a **Pravastatina** en otro con pacientes >65 años. Estos ensayos demostraron respecto a la capacidad de PITA para reducir el cLDL que^{2,3}:

- En pacientes no diabéticos con HCL primaria y DLP mixta, **PITA 2** no fue inferior a Ator 10 y pareció ligeramente superior a Simva 20. Mientras PITA 4 no fue inferior tanto a Ator 20 como a Simva 40.
- PITA 4 no fue inferior a Simva 40 en pacientes con 2 o más factores de riesgo cardiovascular, pero no pudo demostrar su no-inferioridad frente a Ator 20 en el caso de diabéticos con DLP mixta.
- PITA fue superior a Prava en cada enfrentamiento en pacientes >65 años

Ensayo	Tto (n ^o)	cLDL basal (DE)	% Cambio medio 12 sem ó LOCF (DE)	Dif. media PITA-otras (IC)
NK-104.301 ⁵	PITA 2 (315)	183,6 (16,8)	-37,9 (14,0)	-0,1 (-3,4;3,1)
	Ator 10 (102)	179,8 (16,9)	-37,8 (15,6)	
	PITA 4 (298)	182,0 (16,7)	-44,6 (15,0)	
	Ator 20 (102)	181,9 (16,7)	-43,5 (16,1)	
NK-104.302 ⁴	PITA 2 (311)	183,6 (17,0)	-39,0 (14,6)	4,08 (0,8;7,3)*
	Simva 20 (107)	184,1 (17,1)	-35,0 (15,5)	
	PITA 4 (320)	184,1 (16,4)	-44,0 (14,5)	
	Simva 40 (110)	184,0 (15,7)	-42,8 (15,8)	
NK-104.304 (↑ riesgo)	PITA 4 (233)	166,1 (20,3)	-44,0 (12,8)	0,3 (-2,5;3,1)
	Simva 40 (118)	166,9 (23,5)	-43,8 (14,4)	
NK-104.305 (Diabéticos)	PITA 4 (274)	142,8 (27,4)	-40,8 (19,6)	-2,3 (-6,2;1,5)
	Ator 20 (136)	146,0 (27,0)	-43,2 (16,4)	
NK-104.306 (> 65 años)	PITA 1 (207)	164,4 (22,9)	-31,4 (11,8)	8,8 (5,8;11,8)*
	Prava 10 (103)	163,6 (22,3)	-22,4 (14,0)	
	PITA 2 (224)	162,8 (20,5)	-39,0 (13,1)	
	Prava 20 (96)	163,7 (19,3)	-28,8 (11,0)	
	PITA 4 (210)	163,5 (21,9)	-44,3 (13,7)	
	Prava 40 (102)	166,6 (21,9)	-34,0 (14,3)	

T Población de análisis: full analysis set (FAS); LOCF: última observación registrada; *p=significativa.

Los resultados en las variables secundarias fueron favorables a PITA frente PLA y similares en magnitud a los obtenidos por las dosis bajas-moderadas de Ator, Simva y Prava. Además, se demostró una respuesta dosis-dependiente en todas ellas, salvo en el incremento de los niveles de cHDL^{2,3}, parámetro en el que PITA sólo logró una diferencia favorable estadísticamente significativa frente a Prava 20 y 40 en pacientes >65 años^{2,3}.

La evaluación también incluyó siete estudios de larga duración de hasta 104 semanas, algunos extensión de los anteriores. Pero todos fueron en abierto, sin comparador activo, por lo que sólo contribuyen a informar sobre la capacidad de PITA para mantener sus efectos^{2,3}.

EFFECTOS ADVERSOS¹

Menos del 4% de los pacientes tratados con PITA abandonaron los ensayos clínicos por reacciones adversas. Las más comunes fueron elevaciones de CK y mialgias y con PITA 4 (0,5% de pacientes).

Las reacciones adversas clasificadas como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron: mialgia, artralgia, cefalea, estreñimiento, diarrea, dispepsia y náuseas.

PITA, respecto a sus comparadores, no se asoció a un exceso de riesgo de miopatía, y aunque mostró una incidencia mayor de elevaciones de las transaminasas (> 3 veces el límite superior de la normalidad ($> 3 \times \text{LSN}$)) y de proteinuria, éstas no fueron clínicamente significativas³.

Los efectos de clase de las estatinas son: trastornos del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión y casos de enfermedad pulmonar intersticial.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

PITA está contraindicada en caso de hipersensibilidad al medicamento o a alguno de sus excipientes; así como en pacientes con insuficiencia hepática severa, enfermedad hepática activa o elevaciones injustificadas de las transaminasas $> 3 \times \text{LSN}$, miopatía, en tratamiento concomitante con ciclosporina o en mujeres embarazadas, lactantes o en edad fértil que no emplean métodos anticonceptivos adecuados. No está indicada en menores de 18 años.

PITA debe emplearse con precaución en pacientes con predisposición a rabdomiolisis, en los que se han de determinar los valores basales de creatina cinasa (CK), y no iniciar el tratamiento si $> 5 \times \text{LSN}$. Y también con cautela en el caso de insuficiencia renal moderada o severa, consumo habitual de grandes cantidades de alcohol, antecedentes de enfermedad hepática y asociada a fibratos o niacina.

INTERACCIONES¹

Las interacciones de PITA con ciclosporina, eritromicina, ácido fusídico y gemfibrozilo pueden llegar a ser clínicamente relevantes. Así, con la primera, PITA está contraindicada; con la segunda (u otro macrólido) y el tercero, se recomienda suspender el tratamiento con PITA y con el cuarto (y otros fibratos), PITA se debe administrar con precaución.

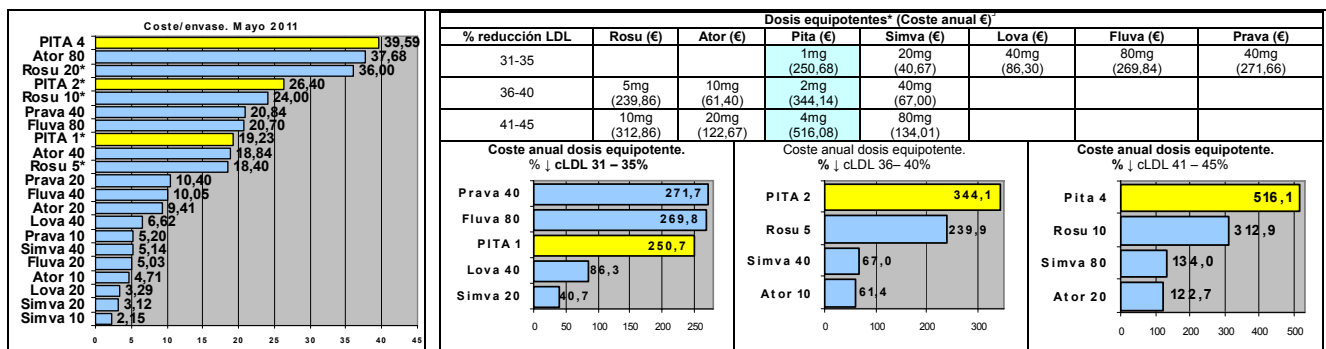
También son relevantes las interacciones con rifampicina e inhibidores de las proteasas, y su asociación con niacina.

El metabolismo de PITA reduce la posibilidad de presentar interacciones clínicamente significativas con inhibidores potentes de la CYP3A4, como itraconazol o el zumo de pomelo. Y, además, al no ser sustrato de Gp-P PITA no interacciona con Digoxina.

Aunque la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina no se han visto afectadas por el uso de PITA, se recomienda monitorizar el INR cuando se modifique el tratamiento.

CONCLUSIONES

- En ensayos de corta duración PITA ha demostrado ser superior PLA y comparable a dosis bajas y moderadas de Ator y Simva, a la hora de reducir los niveles altos de cLDL. Y aunque parece superior a Prava no se emplearon dosis equipotentes.
- La seguridad de PITA a corto plazo es similar a Ator, Simva y Prava; pero el balance riesgo-beneficio puede verse afectado si tenemos en cuenta que la población incluida en los ensayos se alejó en muchos casos de la susceptible de recibir estatinas en la práctica clínica diaria².
- La eficacia y seguridad de PITA a largo plazo en pacientes de nuestro entorno, no está sólidamente establecido, puesto que se ha empleado en ensayos con dosis únicas de PITA y en abierto. Además, la experiencia postcomercialización proviene de un ensayo en población japonesa tratada fundamentalmente con 1 y 2 mg de PITA.
- No se han estudiado sus beneficios en variables clínicas relacionadas con la morbi-mortalidad cardiovascular.
- No se han comparado con dosis elevadas de Simva y Ator y tampoco con otras estatinas en el mercado.
- Aunque la posibilidad de que se produzca determinado tipo de interacciones, es menor con PITA que con Simva o Ator; ésta podría asemejarse a Rosuvastatina y a Prava. Su precio (que llega a ser más de cinco veces superior a Ator y Simva y hasta 1,5 veces el de Rosu), difícilmente justificaría su uso más allá de determinados casos muy excepcionales, en los que ninguna alternativa incluida Rosu o Prava pudiera solucionar.
- PITA NO APORTA VENTAJA** alguna al arsenal terapéutico existente.



*Tomadas de referencia 6 salvo PITA obtenida de análisis integrado referencias 2,3. ↓ Precios: Precios de referencia marzo 2011. Rosu y PITA descuento del 7,5% previsto en el RD 8/2010.

BIBLIOGRAFÍA

- Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica. Alipza y Livazo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&versi on=new>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. Livazo 1 mg, 2 mg and 4 mg film-coated tablets; Alipza 1 mg, 2 mg and 4 mg film-coated tablets; Vezepra 1 mg, 2 mg and 4 mg film-coated tablets; Pitavastatin 1 mg, 2 mg and 4 mg film-coated tablets. Procedure Nos: UK/H/1555-8/001-3/DC. UK License Nos: PL 32363/0001-8 and PL 32363/0011-14. Kowa Pharmaceutical Europe Company Limited. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con096843.pdf>
- Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package. LIVALO (Pitavastatin) Tablets. Company: Kowa Company Limited. Application No.: 022363 Approval Date: 08/03/2009 Disponible en URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022363s000TOC.cfm
- Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia. *Current Medical Research And Opinion*. 2009;25(11):2755-64
- 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 (NK-104-301)6. -22
- Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol.

Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Comisión de Uso Racional del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., del Toro González, O., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a.I.
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 865-11-016-9