INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE ROSUVASTATINA®

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

## 1. IDENTIFICACIÓN DEL FÀRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Crestor® ( Rosuvastatina)
Autores/revisores: MªAngeles Parada, Eva Martínez y Xavier Masvidal.
Tipo informe: Original.
Conflicto intereses: Ninguno.

## 2. DATOS DE SOLICITUD

Solicitante: Dr. Alberto Zamora. Servicio de Medicina Interna del Hospital Comarcal de Blanes.
Fecha solicitud: Enero 2010.
Fecha finalización informe evaluación: Febrero 2010

**Motivo por el cual se solicita:**

El Dr Zamora argumenta:

- Eficacia igual o superior a atorvastatina a dosis altas sobre c-LDL y mayor sobre c-HDL.
- Seguridad similar a atorvastatina.
- Eficiencia superior a atorvastatina incluso para EFG.

**Indicaciones para las cuales se solicita:**

Hipercolesterolemia en pacientes de alto riesgo vascular.

**Objetivo del tratamiento**

- Optimizar el tratamiento hipolipemiante en terapia simple o combinada en pacientes de alto riesgo vascular. Alto RCV (SCORE ≥5).
- Tratamiento alternativo en pacientes VIH en tratamiento con antirretrovirales, como alternativa a atorvastatina

Criterios de inclusión

- SCORE ≥5 y necesidad de descenso %LDLc >37%

## 3. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

| | | |
|---|---|---|
| Nombre comercial | CRESTOR®, | |
| Nombre genérico | ROSUVASTATINA | |
| Laboratorio | AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. | |
| Presentación | Comprimidos recubiertos con película de 5,10,20mg | |
| Vía administración | Oral | |
| Condiciones de dispensación | Receta médica | |
| P.V.P + 4% IVA | Presentación | Precio por envase de 28 comp |
| | 5 mg 28 comp | 18.90€ |
| | 10 mg 28 comp | 25.95€ |
| | 20 mg 28 comp | 38.92€ |
| P.V.L + 4% I.VA | Presentación | Precio por envase clínico de 100 comp |
| | 10 mg 100 comp envase clínico | 59.93€ |

## 4. AREA FARMACOLÓGICA

**4.1 Mecanismo de acción.**

La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante que convierte la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, aumentando el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, aumentando la absorción y el catabolismo de LDL e inhibiendo la síntesis hepática de VLDL, reduciendo así el número total de partículas VLDL y LDL.

**4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas**
Los comprimidos de ROSUVASTATINA están indicados en:

- Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipidemia mixta (tipo IIb) como tratamiento complementario a la dieta cuando la respuesta obtenida con la dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, pérdida de peso) no ha sido adecuada.

- Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes (p. ej., aféresis de las LDL) o si dichos tratamientos no son apropiados

**4.3 Posología y forma de administración.**

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral, una vez al día tanto en pacientes que no hayan recibido estatinas como en pacientes que hayan sido tratados previamente con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa (en la elección de la dosis de inicio deberá tenerse en cuenta el nivel de colesterol del paciente y el posible riesgo cardiovascular, así como el riesgo potencial de reacciones adversas).

Si fuera necesario, tras 4 semanas puede aumentarse la dosis hasta el siguiente nivel de dosis.

Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg en comparación con las dosis menores, solamente se considerará un ajuste final a la dosis máxima de 40 mg en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista

Rosuvastatina puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

**Poblaciones especiales**

**Uso en pediatría**
No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños. La experiencia pediátrica está limitada a un reducido número de niños (de 8 años en adelante) con hipercolesterolemia familiar homocigótica. Por lo tanto, actualmente no se recomienda su uso en pediatría.

**Uso en ancianos**
En pacientes mayores de 70 años, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg. No es necesario ningún otro ajuste de la dosis en relación a la edad.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal**
- Insuficiencia renal leve a moderada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes.
- Insuficiencia renal moderada (ClCr <60 ml/min): dosis de inicio recomendada 5 mg. Dosis de 40 mg contraindicada.
- Insuficiencia renal grave: rosuvastatina contraindicada a cualquier dosis.

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática**
- Escala de Child-Pugh.≤7: no hubo aumento de la exposición sistémica a la rosuvastatina.
- Escala de Child-Pugh 8 y 9: sí se observó un aumento de la exposición sistémica, debe considerarse la evaluación de la función renal.
- Child-Pugh > 9: no existe experiencia.
- Rosuvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa.

**Embarazo y lactancia**
Rosuvastatina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.
Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con este medicamento, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente

**Raza**
Se ha observado una exposición sistémica aumentada en pacientes de origen asiático (japoneses, chinos, vietnamitas y coreanos). En estos pacientes, la dosis de inicio recomendada es de 5 mg y la dosis de 40 mg está contraindicada.

**Uso en pacientes con factores de predisposición a la miopatía**
Dosis de inicio recomendada: 5 mg.
Dosis de 40 mg contraindicada en algunos de estos pacientes.

## 4.4 Farmacocinética

**Absorción:** las concentraciones plasmáticas máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 20%.

**Distribución:** Es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento del C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 L. La rosuvastatina se une a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 90%, principalmente a la albúmina.

**Metabolismo:** Se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-Co A reductasa circulante se atribuye a la rosuvastatina.

**Excreción:** aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo el principio activo absorbido y no absorbido) y el resto se excreta en orina. Aproximadamente el 5% se excreta inalterado en la orina. La semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis.

**Linealidad:** la exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No hay cambios en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

## 5. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Guía: **The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines**

| **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 200410;110(6):763** |
|---|
| National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ( NCEP ATP III) emitió un conjunto de directrices sobre el control del colesterol en el 2001 a partir de la evidencia disponible hasta ese momento. En el 2004 se actualiza NCEP ATP III.<br>Resumen:<br>Cambios de estilo de vida siguen siendo una modalidad esencial en la gestión clínica.<br>Los ensayos confirman el beneficio de la terapia reductora de colesterol en pacientes de alto riesgo y apoya el objetivo del tratamiento del ATP III del LDLc<100 mg/dl. Los pacientes diabéticos serán considerados de alto riesgo. Las personas de edad avanzada se benefician de la reducción terapéutica de LDLc. Diferentes objetivos de reducción LDLc según en nivel de riesgo:<br><br>1.- Personas de alto riesgo, el objetivo de LDLc recomendado es de <100 mg / dl, pero cuando el riesgo es muy alto, un objetivo de LDLc de <70 mg / dl es una opción terapéutica, es decir, una estrategia clínica razonable, en base de las pruebas disponibles de ensayos clínicos. Esta opción terapéutica se extiende también a los pacientes de muy alto riesgo que tienen LDLc <100 mg/dl.<br><br>2.- Personas de alto riesgo con triglicéridos altos o bajos niveles de HDLc puede considerarse la utilización de un ácido nicotínico o fibratos con un reductor de LDLc.<br><br>3.- Personas de riesgo moderado-alto (2 + factores de riesgo y riesgo a 10 años 10% a 20% Framinghan), el objetivo de LDLc recomendado es de <130mg /dl, un objetivo de LDLc <100 mg/dl es una opción terapéutica en base a ensayos clínicos recientes.<br><br>4.- Personas de riesgo moderado -alto con LDLc de 100 a 129 mg / dl. Se aconseja que la intensidad de la terapia tiene que ser suficiente para lograr al menos del 30% al 40% de reducción de LDLc.<br><br>5.- Cualquier persona de alto riesgo o riesgo moderadamente alto con un estilo de vida con factores de riesgo relacionados (por ejemplo, la obesidad, la inactividad física, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de HDL-C, o el síndrome metabólico) es candidato a cambios estilo de vida para modificar estos factores de riesgo, independientemente de nivel de LDLc.<br><br>6.-Personas de bajos riesgo, ensayos clínicos recientes no modifican los objetivos y puntos de corte de la terapia. |

Fuentes primarias

Principales estudios clínicos comparando dosis fijas elevadas de rosuvastatina con otras estatinas

1) Estudio POLARIS.

**Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JP, Schulte KL, Schleman M, Miller P, Palmer M, Sosef F; POLARIS study investigators.Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. Acherosclerosis 194 (2007) e154-164**

Nº Pacientes: 871(432 rosuvastatina 40mg; 439 atorvastatina 80mg)

Diseño de estudio: Aleatorizado, doble ciego, paralelo, comparativo con control activo, multicéntrico (145 centros de USA, Canadá y Europa)

Duración: 26 semanas.

Objetivo: El objetivo primario es determinar el porcentaje de cambio en LDLc a las 8 semanas de tratamiento. El objetivo secundario es evaluar la seguridad y tolerabilidad, la consecución de objetivos según el *N*CEP ATP III LDLc. Cambios en el perfil lipídico a las semanas 8 y 26 y evaluación económica.

Brazos de tratamiento:

*Brazo 1:* Rosuvastatina 20mg una vez al día, a las 2 semanas rosuvastatina 40mg una vez al día.

*Brazo 2:* Atorvastatina 40mg una vez al día, a las 2 semanas atorvastatina 80mg una vez al día.

Todos los pacientes son sometidos a dieta controlada durante l6 semanas antes de iniciar el estudio. Las dosis de rosuvastatina y atorvastatina fueron disminuidas a lass 8 semanas en pacientes que presentasen niveles de LDLc <50 mg/dl (1.3 mmol/l).

Estudio económico: modelo de Markov para eventos cardiovasculares en ciclos de 4 años durante 20 años (población de 55-76años) se separa el calculo para hombres y mujeres. El precio de adquisición de rosuvastatina 40mg es de 2,48$ y atorvastatina 80mg de 3,15$.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres de entre 45-80 años con historia de hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, o aterosclerosis clínicamente evidente (diabético o no diabético) o pacientes con un valor de riesgo cardiovascular según Framingham > 20%. El LDLc ≥160 a <250 mg/dl y triglicéridos en ayunas < 400 mg/dl.

Criterios de exclusión: pacientes que se consideraron inestables por parte del investigador después de los siguientes sucesos: infarto de miocardio, angina inestable, revascularización del miocardio, accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular. Otros criterios de exclusión: fallo cardiaco congestivo severo (clases *New York Heart Association* (NYHA) IIIb y IV), hipercolesterolemia familiar homocigótica, hipersensibilidad a estatinas, enfermedad hepática activa, elevaciones inexplicables de la creatin-quinasa, y creatina sérica >176 µmol/l o hipotiroidismo no controlado. Medicaciones concomitate: eritromicina, fluconazol, ketoconazol, itraconazol y ciertos inmunosupresores.

Tipo de análisis ITT. ANOVA para el cambio porcentual en valores lipídicos; regresión logística para porcentaje de cumplimiento de la guías. El análisis estadístico formal se realizó a las 8 semanas. El análisis de seguridad se realizó a las 26 semanas.
Resultados estudio económico, tratamiento de 10.000 americanos de alto riesgo y durante 12 meses se estima en 9.000.000 USA $ para Rosuvastatina y 11.500.000 USA $ para Atorvastatina.

Conclusiones: LDLc a las 8 semanas el estudio demuestra que el tratamiento con rosuvastatina 40mg al día durante 8 semanas fue significativamente mas efectivo que atorvastatina 80mg al día, %reducción LDLc 55,9% y 52,2% respectivamente (p<0,001). Los resultados obtenidos en la semana 26 confirmaron los resultados iniciales (no se realizo el análisis estadístico). Objetivo secundario a la semana 8 perfil lípidico LDLc y noHDL según los criterios de la NCEP ATP III fueron estadísticamente superiores con el tratamiento de rosuvastatina 40mg comparado con atorvastatina 80mg.Perfil de seguridad, similar % de abandonos por acontecimiento adversos.

Tablas resultados:

| **Variable evaluada en el estudio** | Tratamiento R40 IC95% N(428) | Control A80 IC95% N (432) | P valor |
|---|---|---|---|
| Colesterol LDL (semana 8) | -55.9% (-57,3,-54,4) | -52.2% (-53,4. -50,9) | P<0.001 |
| Colesterol LDL (semana 26) | -57.0% (-58,5,-55,5) | -52.5% (-53,9,-51,1) | |
| Objetivo ATP III LDL <100mg/dl (semana 8) | 80.1% | 71.6% | |
| Objetivo ATP III LDL <70mg/dl (semana 8) | 36.1% | 18.1% | |
| Objetivo ATP III no HDL <130mg/dl (semana 8) | 79.9% | 73.0% | |
| Colesterol total (semana 8) | -40.4% (-41,5, -39,3) | -39.3% (-40,3, -38,3) | P=0.14 |
| Colesterol total (semana26) | -41,2% (-42,4, -40,1) | -39,3% (-40,5,-38,2) | |
| Colesterol non-HDL (semana 8) | -50,8 (-52,1, -49,4) | -48,3 (-49,5,-47,1) | <0.01 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Colesterol non-HDL (semana 26) | -52<br>(-53,4, -50,6) | -48,7<br>(-50,1,-47,4) | |
| Colesterol HDL (semana 8) | 9.6%<br>(7,9,11,2) | 4.4%<br>(2,9,5,8) | P<0.001 |
| Colesterol HDL (semana 26) | 11%<br>(9,1,12,9) | 6,2<br>(4,6,7,7) | |
| Triglicéridos (semana 8) | -22.2%<br>(-25, -19,4) | -27.0%<br>(-29,6,-24,5) | P<0.05 |
| Triglicéridos (semana 26) | -23,.7%<br>(-26,8, -20,7) | -27,7%<br>(-30,5,-24,8) | |
| LDLc/HDLc<br>(semana 8) | -58,5%<br>(-60,3, -56,8) | -53,6%<br>(-54,9, -52,3) | <0,001 |
| LDLc/HDLc<br>(semana 8) | 60,3%<br>(-61,9, -58,7) | -54,6%<br>(-56,1, -53,1) | |

| Efectos adversos>2% | Rosuvastatina (N=432) | Atorvastatina (N=439) |
|---|---|---|
| **Nasofaringitis** | **27 (6.3)** | **17 (3.9)** |
| **Artralgia** | **25 (5.8)** | **18 (4.1)** |
| **Mialgia** | **22 (5.1)** | **26 (5.9)** |
| Infección del trato resp. sup. | 18 (4.2) | 17 (3.9) |
| Dolor de espalda | 17 (3.9) | 21 (4.8) |
| Sinusitis | 15 (3.5) | 8 (1.8) |
| Infección urinaria | 15 (3.5) | 25 (5.7) |
| Diarrea | 14 (3.2) | 16 (3.6) |
| Dolor de cabeza | 13 (3) | 14 (3.2) |
| Fatiga | 13 (3) | 11 (2.3) |
| Mareos | 13 (3) | 10 (2.3) |
| Constipación | 13 (3) | 8 (1.8) |
| Bronquitis | 12 (2.8) | 23 (5.2) |
| Dolor de extremidades | 12 (2.8) | 14 (3.2) |
| Depresión | 12 (2.8) | 9 (2.1) |
| Tos | 11 (2.5) | 11 (2.5) |
| Nauseas | 9 (2.1) | 12 (2.7) |
| Flatulencias | 9 (2.1) | 10 (2.3) |
| Hipertensión | 9 (2.1) | 8 (1.8) |

## 2) ESTUDIO STELLAR

**Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparision of the efficacy and safety of Rosuvastatin versus atorvastatin, sinvastatin, and pravastatin across doses (stellar trial). Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):152-60.**

**Nº Pacientes**: 2431 aletorizados (158, 164, 158, 163 rosuvastatina 10, 20, 40 y 80mg; 158, 156, 160, 167, atorvastatina 10, 20, 40 y 80mg; 167, 164, 159, 165 simvastatina 10, 20, 40 y 80mg; y 162, 166, 164 pravastatina 10, 20 y 40mg respectivamente )

**Diseño de estudio:** Aleatorizado en 15 brazos, multicéntrico (182 centros en USA), abierto, comparativo con control activo.

**Brazos de tratamiento:**

4 brazos de tratamiento con Rosuvastatina 10-20-40-80 mg una vez al día
4 brazos de tratamiento con Atorvastatina 10-20-40-80 mg una vez al día
4 brazos de tratamiento con Simvastatina 10-20-40-80 mg una vez al día
3 brazos de tratamiento con Pravastatina 10-20-40 mg una vez al día (Pravastatina 80mg no aprobada FDA)

Antes de entrar en el estudio durante 6 semanas a los pacientes preseleccionados se les instruye y dirige hacia medidadas higiencio-dieteticas acorde con el paso 1 del NCEP ATP III.

**Duración:** 6 semanas.

**Objetivo primario**: es comparar rosuvastatina con atorvastatina, simvastatina y pravastatina para reducir LDLc.

**Objetivo secundarios**: comparar el cambio en el perfil lípidico y la obtención de objetivos según NCEP ATP III y la Join European Task Forces objetivos LDLc.

**Criterios de inclusión:** Hombres y mujeres >= 18 años, con hipercolesterolemia, LD ≥160 mg/dl y <250 mg/dl, y triglicéridos en ayunas < 400 mg/dl.

**Criterios de exclusión**: historial de hipersensibilidad a estatina, pacientes que se consideraron inestables psicológicamente o medicamente, historial de hipercolestorelemia familiar homo-heterozigotica o disbetalipoproteinemia familiar, tratamiento concomitante con medicamentos que afecten el perfil lipídico o que comprometan la seguridad, creatinina kinasas por 3 el LN sin causa conocida, ALT-AST-Bilirubina>=1,5 LN.

**Resultados:**

| | ROSUVASTATINA | ATORVASTATINA | SIMVASTATINA | PRAVASTATINA |
|---|---|---|---|---|
| 10mg | | | | |
| %LDLc | -45,8% | -36,8% | -28,3% | -20,1% |
| p vs Rosu 10 | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 20mg | | | | |
| %LDLc | -52,4% | -42,6% | -35% | -24,4% |
| p vs Rosu 10 | | 0,026 | <0,001 | <0,001 |
| p vs Rosu 20 | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 40mg | | | | |
| %LDLc cambio | -55% | -47,8% | -38,8% | -29,4% |
| p vs Rosu 10 | | 0,164 | <0,001 | <0,001 |
| p vs Rosu 20 | | <0,002 | <0,001 | <0,001 |
| p vs Rosu 40 | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 80mg | | | | |
| %LDLc | ND | -51,1% | -45,8% | ND |
| p vs Rosu 20 | ND | 0,363 | <0,001 | ND |
| p vs Rosu 40 | ND | 0,006 | <0,001 | ND |

*ND, no disponible En negrita, significación estadística.

| % cambio | ROSUVASTATINA | ATORVASTATINA | SIMVASTATINA | PRAVASTATINA |
|---|---|---|---|---|
| HDLc | | | | |
| 10mg | +7,7% | +5,7% | +5,3% | +3,2% |
| 20mg | +9,5% | +4,8% | +6,0% | +4,4% |
| 40mg | +9,6% | +4,4% | +5,2% | +5,6% |
| 80mg | ND | +2,1% | +6,8% | ND |
| Trigliceridos | | | | |
| 10mg | -19,8% | -20,00% | -11,9% | -8,2% |
| 20mg | -23,7% | -22,6% | -17,6% | -7,7% |
| 40mg | -26,1% | -26,8% | -14,8% | -13,2% |
| 80mg | ND | -28,2% | -18,2% | ND |
| Colesterol Total | | | | |
| 10mg | -32,9% | -27,1% | -20,3% | -14,7% |
| 20mg | -37,6% | -31,8% | -25,7% | -17,2% |
| 40mg | -40,2% | -35,8% | -27,9% | -21,5% |
| 80mg | ND | -38,9% | -32,9% | ND |

*ND, no disponible

Seguridad, el % de pacientes que notificaron reacciones adversas (RA) fue similar entre un 40-56% por grupo y 46% en el total del estudio. 29 pacientes presentaron RA severas entre 0 y 5 por grupo tratamiento. 2 pacientes fallecieron por causas no relacionadas con la medicación (1 paciente simvastatina 10 mg y 1 paciente atorvastatina 40mg). 2 pacientes del grupo Rosuvastatina 80mg desarrollaron fallo renal agudo de causa desconocida, uno de ellos preciso diálisis y ambos se recuperaron. Mialgias>5% en los grupos de tratamiento: rosuvastatina 80mg (7,3%), atorvastatina 20mg (6,4%), atorvastatina 80mg (5,4%) y pravastatina 20mg (5,4%). Mialgia <2% en los grupos de tratamiento rosuvastatina 40mg y simvastatina 40mg.

**Tipo de análisis** ITT. ANOVA para el cambio % valores lipídicos con interacción de tratamiento y logaritmo de la dosis; ANOVA para comparaciones pareadas con corrección de Bonferroni; regresión logística para porcentaje de cumplimento de las guías.

**Conclusiones**: Los análisis mostraron que rosuvastatina de 10 a 80 mg de reduce el LDLc una media de un 8,2% más que el atorvastatina 10 a 80 mg, más del 26% de pravastatina 10 a 40 mg, y 12% -18% más que la simvastatina 10 a 80 mg (p <0,001). & de incremento de HDLc para rosuvastatina 7,7%-9,6% en comparación con atorvastatina 2,1%-5,7%. Rosuvastatina redujo más el colesterol total respecto al resto de grupos (p <0,001) y la reducción de triglicéridos respecto simvastatina y pravastatina fue estadísticamente significativa (p <0,001).Los objetivos según NCEP ATP III se alcanzaron en un 82% al 89% de los pacientes tratados con rosuvastatina de 10 a 40 mg en comparación con el 69% a 85% de los pacientes tratados con atorvastatina 10 a 80 mg, el colesterol LDL Europea Task Force objetivo de <3,0 mmol / L se alcanzó un 79% a 92% en los grupos de la rosuvastatina en comparación con el 52% a 81% en los grupos de atorvastatina. La tolerabilidad de los tratamientos fue similar.

## 3) ESTUDIO MARAIS 2008

**Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaar W.**
**A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. 1. Atherosclerosis. 2008;197(1):400-6.**

**Nº Pacientes**: 44 pacientes (2 centros de Sudáfrica y 2 centros de USA)

**Diseño de estudio**: fase inicial de titulación de dosis abierto y posteriormente doble ciego randomizado y cruzado.

**Brazos de tratamiento**: Periodo de titulación (abierto): 6 semanas rosuvastatina 20mg continuar 6 semanas rosuvastatina 40mg y 6 semanas rosuvastatina 80mg.

Período de cruce se ramdomizan a los pacientes a:

- Rosuvastatina 80 mg 6 semanas y continuar Atorvastatina 80 mg 6 semanas
- Atorvastatina 80 mg 6 semanas y continuar Rosuvastatina 80 mg 6 semanas

4 semanas antes del inicio del estudio los pacientes preseleccionados se les instruye y dirige hacia medidas higiénico-dietéticas acorde con el paso 1 del NCEP ATP III.

**Duración:** 30 semanas, (18 semanas de titulación abierto y 12 semanas de cruce)

**Objetivos**: eficacia de rosuvastatina durante 18 semanas de titulación forzando dosis en pacientes con Hipercolesterolemia Homocigótica familiar (HHF) y comparar eficacia de Rosuvastatina 80mg con atorvastatina 80mg.

**Criterios de inclusión**: Los pacientes de edad >=10 años y con un peso >= 32 kg con HHF basado en criterios clínicos, genéticos o funcionales.

**Criterios de exclusión**: enfermedad hepática activa o disfunción hepática (ALT, AST y bilirrubina >= 3 veces LN, creatin-quinasa sérica> 3 veces el LSN sin causa conocida, creatinina sérica> 220 mol/l y hipertensión no controlada.

**Resultados:** Participaron 44 pacientes con edades comprendidas 8-63 años, 4 pacientes tenían derivaciones portacava y 11 estaban recibiendo plasmaféresis.

Tabla periodo semana 24 a semana 30 donde se recibió 6 semanas de rosuvastatina 80 mg o atorvastatina 80mg

| | % de cambio Rosuvastatina 80mg/dia | % de cambio Atorvastatina 80mg/día | p |
|---|---|---|---|
| LDLc | -19,1% | -18% | 0,67 |
| Colesterol Total | -17,6% | -17,9 | 0,91 |
| HDLc | +2,5% | -4,9% | 0,24 |
| Triglicéridos | -6,3% | -13,9% | 0,21 |

Después de 18 semanas con titulación forzada de Rosuvastatina se redujo una media 21% el valor basal de LDLc. 29 pacientes de los 40 pacientes (72%) consiguieron > = 15% de reducción del LDLc y 13 pacientes (32%) reducciones %LDLc >30%. La reducción media de colesterol LDL desde el nivel basal después del tratamiento cruzado (n = 21) con rosuvastatina 80 mg y 80 mg de atorvastatina fueron 19 y 18%, respectivamente. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

Seguridad todos los tratamientos fueron bien tolerados en los dos periodos de estudio, 66% (29 pacientes) notificaron reacciones adversas durante las primeras 18 semanas.

**Tipo de análisis** ITT.Mínimos cuadrados de la media y desviación estándar. análisis de varianza ANOVA. La evaluación inicial fue de no inferioridad usando el 6% como límite para la diferencia, y el analisis de superioridad si la prueba de no inferioridad fuera significativa

**Conclusiones:** Tanto rosuvastatina 80 mg al día y 80 mg de atorvastatina mantienen un descenso clínicamente relevante (19 y 18%, respectivamente) en el LDLc durante el período de cruce. Dado que el intervalo de confianza 95% (-6,40 a 4,20%) para la diferencia de -1,1% del LDLc reducción entre rosuvastatina y atorvastatina es menos del 6%, rosuvastatina se considera no inferior a atorvastatina. Sin embargo, en términos de superioridad, la rosuvastatina no fue significativamente diferente (p = 0,67). Efectos sobre el colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos los niveles no son diferentes.

Principales estudios clínicos comparando al mismo tiempo dosis fijas o variables (con ajuste a lo largo del tratamiento) de rosuvastatina:

4)

**Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E; HeFH Study Group.**
**Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Am J Cardiol. 2003 1;92(11):1287-93.**

**Nº Pacientes**: 623 pacientes (Rosuvastatina 435 y Atorvastatina 187)

**Diseño de estudio**: aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de titulación forzada, multinacional (52 centros).randomizado esquema 3:1 para obtener información adicional sobre seguridad de rosuvastatina

**Brazos de tratamiento:**

Brazo 1: Rosuvastatina 20mg 6 semanas → Rosuvastatina 40mg 6 semanas → Rosuvastatina 80mg 6 semanas

Brazo 2: Atorvastatina 20mg 6 semanas → Atorvastatina 40mg 6 semanas → Atorvastatina 80mg 6 semanas

6 semanas antes del inicio del estudio los pacientes preseleccionados se les instruye y dirige hacia medidas higiénico-dietéticas acorde con el paso 1 del NCEP ATP III y discontinúan tratamientos hipolipemiantes.

**Objetivo primario:** % de cambio LDLC a las 18 semanas.

**Objetivos secundarios**: % cambio LDLc en la semana 6 y 12, cambios del colesterol total, HDLc, Triglicéridos ratio de lipidos y apoB, apoAI y ratio apoB/apoAI. Proporción de pacientes que obtienen objetivos según los criterios del NCEP ATP III. Estándares de seguridad.

**Duración**: 18 semanas

**Criterios de inclusión:**. Pacientes con Hipercolesterolemia Familiar Heterocigótica (HFH) se definió sobre la base de las pruebas genéticas disponible (n = 253), o por criterios clínicos (n =358). En 12 pacientes, HFH no fue confirmado por estos criterios.

**Criterios de exclusión:**. insuficiencia hepática (ALT, AST o Bilirrubina >1,5 veces el LSN), enfermedad arterial activa 3 meses antes (intervención coronaria, accidente cerebrovascular angina inestable o infarto de miocardio), hipertensión arterial no controlada (sistólica >200 mm Hg, diastólica > 95 mm Hg presión), hipotiroidismo incontrolado (TSH >1,5 veces el LSN), creatina quinasa >3 veces el LSN, creatinina sérica >2,5 mg / dl (>220µmol / L), uso terapia hormonal, y el uso de cualquier medicamento que se conozca afecte al perfil lipídico o con interacciones potenciales que condicionen la seguridad.

| **Resultados:** | | Rosuvastatina 20/40/80mg | Atorvastatina 20/40/80mg | p |
|---|---|---|---|---|
| LDLc | 6 sem | -47,1% | -38,0% | <0,001 |
| | 12 sem | -53,9% | -46,0% | <0,001 |
| | 18 sem | -57,9% | -50,4% | <0,001 |
| Colesterol Total | 6 sem | -37.4% | -31,2% | <0,001 |
| | 12 sem | -43,1% | -38,0% | <0,001 |
| | 18 sem | -46,4% | -42,1% | <0,001 |
| HDLc | 6 sem | +11,7% | +5,3% | <0,001 |
| | 12 sem | +10,4% | +2,7% | <0,001 |
| | 18 sem | +12,4% | +2,9% | <0,001 |
| Triglicéridos | 6 sem | -22,9% | -22,1% | |
| | 12 sem | -25,9% | -24,8% | |
| | 18 sem | -27,9% | -31,6% | |
| Apo B | 18 sem | -50,2% | -44,4% | <0,001 |
| Apo AI | 18 sem | +5,9% | -2,3% | <0,001 |
| ApoB/ApoAI | 18 sem | -52,0% | -42,5% | <0,001 |

Reacciones adversas notificadas en >2%

| | Rosuvastatina (n=435) | Atorvastatina (n=187) |
|---|---|---|
| Dolor abdominal | 12 (3%) | 2 (1%) |
| Dolor de cabeza | 7 (2%) | 5 (3%) |
| Hipertonia | 4 (1%) | 5 (3%) |
| Insomino | 10(2%) | 4 (2%) |
| Mialgia | 16 (4%) | 5 (3%) |
| Nauseas | 10(2%) | 1(<1%) |

Tipo de análisis ITT varianza.

**Conclusiones**: En la semana 18 de tratamiento de rosuvastatina produjo una reducción significativamente mayor del LDLc que la atorvastatina (-57,9% vs -50,4%, p <0,001) y un aumento significativamente mayor de HDL (12,4% vs 2,9%; p <0,001). La rosuvastatina también produjo reducciones significativamente mayores en la apolipoproteína B y los 4 mayores proporciones de lípidos, así como un aumento significativamente mayor en la apolipoproteína AI(todas las p <0,001). Los triglicéridos descendieron en ambos grupos pero sin diferencias significativas entre ellos.

Rosuvastatina consigue más % de pacientes HFH dentro de los objetivos de NCEP ATP IIII: rosuvastatina 40 y 80 mg y atorvastatina de 80 mg (17%, 24% , y el 4,5%, respectivamente).

5)

**Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, Cressman M. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized,controlled trial. Am Heart J. 2004;148(1):e4**

**Nº Pacientes**: 382 pacientes (57 centros): rosuvastatina 5/20/80mg (n=128 ), rosuvastatina 10/40/80mg (n=128 ), artorvastastatina 5/20/80mg (n=126 )

**Diseño de estudio**: multicéntrico, aleatorizado y doble ciego

**Brazos de tratamiento**:

Brazo 1: Rosuvastatina 5mg 12 semanas → Rosuvastatina 20mg 6 semanas → Rosuvastatina 80mg 6 semanas

Brazo 2: Rosuvastatina 10mg 12 semanas → Rosuvastatina 40mg 6 semanas → Rosuvastatina 80mg 6 semanas

Brazo 3: Atorvastatina 10mg 12 semanas → Atorvastatina 40mg 6 semanas → Atorvastatina 80mg 6 semanas

6 semanas antes de entrar en el estudio os pacientes preseleccionados se les instruyó hacia la adopción de medidas higiénico-dietéticas acorde con el paso 1 del NCEP ATP III y que discontinuaran tratamientos hipolipemiantes.

**Objetivo primario:** % de cambio LDLc a las 24 semanas de rosuvastatina 80mg y atorvastatina 80mg.

**Objetivos secundarios:** eficacia de rosuvastatina y atorvastatina en puntos intermedios a las 12 y 18 semanas. Pacientes que consiguen objetivos según NCEP ATP III (LDLc<100mg/dl) y según "Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention" (LDLc<116mg/dl), y seguridad.
**Duración**: 24 semanas

**Criterios de inclusión**:. Pacientes >18 años de edad y diabetes mellitus tipo 2 o aterosclerosis documentada (historia de enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular, enfermedad coronaria o enfermedad cerebrovascular) o ambos.
**Criterios de exclusión**:. historia de enfermedad arterial activa (angina inestable, infarto de miocardio, ataque isquémico, o accidente cerebrovascular) o procedimiento de revascularización 3 meses antes, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o homocigótica, hipertensión no controlada, hipotiroidismo no controladol, historial de tumores malignos, enfermedad hepática activa o disfunción hepática AST-ALT de 1,5 veces el LSN, creatinina sérica 3 veces el LSN, Diabetes de 220 mol / L (2,5 mg / dL), o fuera de control (glucemia en ayunas >9,99 mmol / L o HbA1c >9% registrada durante el período inicial ). Las pacientes embarazadas o pacientes que tomen medicamentos concomitantes que afecten al perfil de lipídico o que pudieran presentar problemas de seguridad potenciales.
Resultados: Perfil lipídico a las 24 semanas

| | Rosuvastatina 5/20/80mg 10/40/80mg (n=255) | Atorvastatina 10/40/80mg (n=127) | p |
|---|---|---|---|
| LDLc | -59,6% | -52% | <0,001 |
| Total cholesterol | -43,2% | -39,5% | <0,01 |
| Trigliceridos | -24,6% | -27% | |
| HDLc | +8,6% | +0,9% | <0,001 |
| Apo B | -47,2% | -42,8% | <0,01 |
| Apo A1 | +5,8% | +1,6% | <0.01 |

Número de reacciones adversas (%) em pacientes

| | Rosuvastatina 5/20/80mg (n=128) | Rosuvastatina 10/40/80mg (n=128) | Atorvastatina 10/40/80mg (n=126) |
|---|---|---|---|
| Reacciones adversas | 11 (91%) | 113 (88%) | 101 (80%) |
| Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento | 36 (28%) | 38 (30%) | 35 (28%) |
| Retiradas | 5 (4%) | 7 (6%) | 6 (5%) |
| Reacciones adversas severras | 12 (9%) | 8 (6%) | 7 (6%) |

A la semana 24 los pacientes el % de pacientes en objetivos según NCEP ATP III fueron 90% rosuvastatina (brazos combinados) y 87% atorvastatina (sin diferencias significativas).

**Tipo de análisis**: Análisis de la varianza (ANOVA) para comparar los resultados de rosuvastatina con atorvastatina. . La regresión logística se usó para comparar las proporciones de pacientes que alcanzaron NCEP ATP III directrices europeas.

**Conclusiones**: A las 24 semanas, el LDLc se redujo significativamente más con 80 mg de rosuvastatina (brazos de tratamiento 1 y 2) que con 80 mg de atorvastatina (60% vs 52%, p <.001). A las 12 semanas, rosuvastatina 5 y 10 mg redujo LDLc más que la atorvastatina de 10 mg(40% (p <.01), 47% (p <.001) vs 35%) y a las 18 semanas la reducción de LDLc de ambos grupos de rosuvastatina fue significativamente mayor. El colesterol total, HDLc, no HDL-C, las apo B- AI, y todas las ratio de lípidos fueron más favorables para rosuvastatina a las 24 semanas (P <.01). Los efectos sobre los triglicéridos fueron similares. La rosuvastatina es más eficaz que la atorvastatina en la modificación de los lípidos en pacientes con la hipercolesterolemia y un alto riesgo de enfermedad coronaria aunque al final del estudio no hayan diferencias significativas en la obtención de objetivos según NCEP ATPIII.

6) Estudio CORONA

| **Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007 29;357(22):2248-61** |
|---|
| Nº Pacientes: 5011 pacientes (371 centros)<br><br>Diseño de estudio: multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebi, con dos grupos paralelos ya a largo plazo<br><br>Brazos de tratamiento:<br><br>Brazo 1: Rosuvastatina 10mg una vez al día<br><br>Brazo 2: Placebo una vez al día<br><br>Objetivos primario: Muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no fatales.<br><br>Objetivos secundario: Muerte por cualquier causa, cualquier evento coronario, la muerte por causas cardiovasculares, y el número de hospitalizaciones.<br><br>Duración: Mediana de seguimiento 32,8 meses.<br>Criterios de inclusión:. Los pacientes >= 60 años de edad y con insuficiencia cardiaca según NYHA clase II, III o IV y una la fracción de eyección =< 40% (o =< del 35% en pacientes en clase II NYHA) fueron elegibles a criterio del investigador si este consideraba necesitaran tratamiento para reducir colesterol.<br>Criterios de exclusión:. Miopatía anterior inducida por estatinas o reacción de hipersensibilidad; insuficiencia cardíaca descompensada o necesidad de terapia inotrópica, infarto de miocardio en los últimos 6 meses, angina inestable o un accidente cerebrovascular en los últimos 3 meses; intervención coronaria percutánea, bypass de la arteria coronaria injerto, o la implantación de un cardiodesfibrilador, un desfibrilador o marcapasos biventricular en los últimos 3 meses o una implantación prevista de tal dispositivo, el trasplante cardiaco previo o previsto; enfermedad valvular cardiaca o un fallo del sistema prótesis valvular, miocardiopatía hipertrófica; endomiocarditis aguda o la miocarditis, pericárdico la enfermedad, o enfermedad sistémica (amiloidosis); enfermedad hepática aguda o crónica, los niveles de ALT-Tirotropina > 2 veces el LSN, creatinina sérica >2,5 mg/dl, enfermedad muscular crónica o niveles de creatina-quinasa > 2,5 veces el LSN sin causa justificablee; tratamiento previo con ciclosporina; cualquier condición que reduzca sustancialmente la esperanza de vida o el cumplimiento del protocolo.<br>Resultados: Objetivo primario: 692 pacientes en el grupo de rosuvastatina (11,4 por 100 pacientes/año) y 732 en el grupo placebo (12,3 por 100 pacientes/año) (HR, 0,92; IC95% 0,83 a 1,02, p = 0,12). Objetivo secundario: Mortalidad por cualquier causa 728 pacientes tratados con rosuvastatina (11,6 por 100 pacientes/año) y 759 pacientes (12,2 por 100 pacientes/año), respectivamente (HR = 0,95;IC 95% 0,86 a 1,05, p = 0,31). Hubo menos hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de rosuvastatina (2193) que en el grupo de placebo (2564) (p <0,001). Seguridad reacciones adversas relacionadas con la musculatura y reacciones adversas similar a lo establecido a otros estudias tratados con rosuvastatina.<br>Tipo de análisis: ITT, log-rank test para la comparación entre grupos y sin ajuste de riesgos proporcionales modelo COX para el calculo de los cocientes de riesgo y el 95%IC (el software SAS, versión 8.2).<br>Conclusiones: La rosuvastatina no redujo la muerte por causa cardiovascular ni por cualquier causa. Rosuvastatina si redujo el número de hospitalizaciones cardiovasculares. |

7) Estudio AURORA

| **Fellström B, Zannad F, Schmieder RE, Holdaas H, Jardine AG, Johnsson E et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.** |
|---|
| Nº Pacientes: 2776 (280 centros)<br><br>Diseño de estudio: multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos grupos paralelos y a largo plazo<br><br>Brazos de tratamiento:<br><br>Brazo 1: Rosuvastatina 10mg una vez al día<br><br>Brazo 2: Placebo una vez al día<br><br>Objetivos primario: Muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no fatales.<br><br>Objetivos secundario: Muerte por cualquier causa, cualquier evento coronario, la muerte por causas cardiovasculares y el número de eventos cardiovasculares.<br><br>Duración:Mediana de seguimiento 3,8 años<br><br>Criterios de inclusión:. Los hombres y mujeres de 50 a 80 años de edad con nefropatía terminal y que habían recibido tratamiento de hemodiálisis crónica por lo menos durante 3 meses.<br><br>Criterios de exclusión:. principal criterio de exclusión fue recibir terapia hipolipemiante en los últimos 6 meses, a la espera de trasplante de riñón dentro de 1 año, y graves trastornos: hematológicos o neoplásicos, gastrointestinales, infecciosos, o enfermedades metabólicas (no diabetes) que predigan limitar la esperanza de vida a menos de 1 año. Antecedentes de una enfermedad maligna, enfermedad hepática activa (ALT>3LSN), hipotiroidismo no controlado, elevación en el nivel de creatina quinasa > LSN sin causa justificada.<br><br>Resultados: 396 pacientes en el grupo de rosuvastatina (9.2 eventos por 100 pacientes/año) y 408 en el grupo placebo (9.5 eventos por 100 pacientes/año) (HR, 0,96; IC95% 0,84 a 1,11, p = 0,59).Mortalidad por cualquier causa 636 pacientes tratados con rosuvastatina (13.5 por 100 pacientes/año) y 660 pacientes (14,0 por 100 pacientes/año), respectivamente, fallecieron (HR = 0,96;IC 95% 0,86 a 1,09, p = 0,34)<br><br>Tipo de análisis: ITT, log-rank test para la comparación entre grupos y sin ajuste de riesgos proporcionales modelo COX para el calculo de los cocientes de riesgo y el 95%IC (el software SAS, versión 8.2).<br><br>Conclusiones: En pacientes sometidos a hemodiálisis, el inicio del tratamiento con rosuvastatina redujo el nivel LDLc, pero no tuvo efecto significativo en el punto final primario compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal e ictus no fatales. |

8) Estudio JUPITER, base de la aprobación por la FDA de la indicación “Prevención primaria en pacientes con factores de riesgo”.

| **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive proteína. N Engl J Med. 2008 20;359(21):2195-207.** |
|---|
| Nº Pacientes: 17.802 (1315 centros) : Rosuvastatina (n=8901) y Placebo (n=8901)<br><br>Diseño de estudio: multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, con dos grupos paralelos y a largo plazo<br><br>Brazos de tratamiento:<br><br>Brazo 1: Rosuvastatina 20mg una vez al día<br><br>Brazo 2: Placebo una vez al día<br><br>Objetivos primario: Tiempo hasta el primer evento cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y revascularización arterial)<br><br>Objetivos secundario: Evaluaciones de la mortalidad total, mortalidad no cardiovascular, episodios tromboembólicas venosos y tolerabilidad.<br><br>Duración: Mediana seguimiento 1,9 años.<br><br>Criterios de inclusión:. Hombres >= 50 años y mujeres de >=60 sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con LDLc< 130 mg / dl (3,4 mmol/l), proteína c reactiva de alta sensibilidad (PCRas)>=2mg/l y triglicéridos de < 500 mg/dl(5,6 mmol/l).<br>Criterios de exclusión:. Uso de tratamiento hipolipemiante, uso terapia de hormonal substitutiva ALT > 2LSN, creatinina quinasa >3 LSN, creatinina sérica >2,0 mg/dl (176,8 mmol/l), diabetes, hipertensión no controlada (sistólica > 190 mm Hg o diastólica > 100 mmHg), cáncer previo 5 años (excepción el de células basales o carcinoma de células escamosas de piel), hipotiroidismo no controlado (tirotropina >1,5 veces el LSN), historia reciente de abuso de alcohol o de drogas o condiciones médicas que pueda comprometer la seguridad o la finalización con éxito del estudio. La hipótesis de estudio es el papel de la inflamación subyacente de bajo grado de a partir de la elevación PCRas, los pacientes con inflamación son excluidos(artritis severa, lupus, o enfermedad inflamatoria intestinal). Pacientes que tomaran fármacos inmunosupresores como: ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, y glucocorticoides orales (durante largo plazo)<br>Resultados La rosuvastatina reduce el LDLc en un 50% y los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad en un 37%. La proporción de episodios cardiovasculares en prevención primaria fueron de 0,77 y 1,36 por 100 personas-año con rosuvastatina y el grupo placebo, respectivamente (HR, 0,56, IC 95%: 0,46 a 0,69, p < 0,00001), proporción de 0,17 y 0,37 para el infarto de miocardio (HR 0,46, IC 95%: 0,30 a 0,70; p = 0,0002), 0,18 y 0,34 para accidente cerebrovascular (HR 0,52; 95% CI, 0,34 a 0,79 p = 0,002), 0,41 y 0,77 para la revascularización o angina inestable (HR 0,53, IC 95%: 0,40 a 0,70; p <0,00001). Objetivo secundario combinado infarto de miocardio, ictus o muerte por causa cardiovascular 0,45 y 0,85 (HR 0,53, IC 95%: 0,40 a 0,69; p <0,00001), y 1,00 y 1,25 para la muerte por cualquier causa (HR 0,80, IC 95% 0,67 a 0,97; p = 0,02). El grupo de rosuvastatina no tiene un aumento significativo en la miopatía o cáncer, pero que tiene una mayor incidencia comunicada por los médicos de diabetes.<br>Tipo de análisis: ITT, modelo COX proporcional para el calculo de los cocientes de riesgo y el 95%IC (el software SAS, versión 8.2).<br><br>Conclusiones: Las personas aparentemente sanas, sin hiperlipidemia, pero con PCRas niveles elevados >2mg/l rosuvastatina redujo significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. |

Otros estudios

9) Estudio METEOR., base de la aprobación por la FDA de la indicación “Enlentencimiento de la progresión de la placa de ateroma”.

**Crouse J, Raichlen J, Riley W, Evans G, Palmer M, O’Leary D, Grobbee D, Bots M. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media trickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. JAMA 2007;297:1344-1353.**

Nº Pacientes: 984 (702 Rosuvastatina y 282 Placebo)

Diseño de estudio: Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, paralelo en pacientes de edad media asintomáticos.

Brazos de tratamiento: Los pacientes fueron aleatorizados y divididos en los dos grupos en proporción 5:2 Rosuvastatina:Placebo)

Brazo 1: Rosuvastatina 40mg una vez al dia

Brazo 2: Placebo una vez al dia

Objetivo primario: Evaluar si el tratamiento con estatina podría ralentizar la progresión y/o causar la regresión del espesor de la capa íntima-media de la carótida (CIMT) durante dos años en 12 puntos distintos (de las distintas paredes de la arteria carótida común, bulbo carotídeo, y la arteria carótida interna).

Objetivo secundario: Estudio del cambio de CIMT en los diferentes puntos de la arteria carótida común, bulbo carotídeo y la arteria carótida interna

Duración: 24 meses

Criterios de inclusión: hombres entre 45-70 años y mujeres entre 55-70 años asintomáticos,con HDLc<=60mg/dl, LDLc>=140mg/dl (no tratado previamente con estatinas) o LDLC >=100mg/dl y un riesgo a 10 años de evento cardiovascularf (EC) <10% o LDLc>=120mg/dl a <190mg/dl sin factor de riesgo adicional de EC que no sea la edad; triglicéridos<500mg/dl; enfermedad aterosclerótica subclínica medida mediante GMIC de >=1,2mmm a<3,5mm. Niveles moderadamente elevados de colesterol y con bajo riesgo de padecer una EC acorde con la NCEP ATP III (factor de riesgo 0-1 o que presente 2 o mas factores de riesgo que supongan un riesgo inferior <10% de sufrir un evento cardíaco en 10 años).
Criterios de exclusión: Utilización de terapias hipolipemiantes en los últimos 12 meses, evidencia clínica de patología arterial coronaria u otras enfermedades ateroscleroticas periféricas, pacientes que presenten procedimientos de revascularización previo al estudio, riesgo >10% de padecer un EC en los próximo 10 años, diabéticos, hipertensión no controlada, hipercolesterolemia familiar, o niveles de creatinina sérica> 2mg/dl.
Método: Se realizaron exámenes de la carótida mediante ultrasonidos dos veces antes de la aleatorización, una vez cada 6, 12 y 18 meses y posteriormente se analizó dos veces a los 24 meses (final del estudio) para observar la tasa de cambio en la CIMT. Paralelamente, se midieron los niveles de triglicéridos en ayunas, lipoproteínas al inicio, 3 meses, 1 y 2 años de estudio, También se determinó los niveles de apolipoproteínas al inicio y final del estudio. Se evaluó la variabilidad dentro de los grupos de tratamiento con el participante como unidad de observación.

Resultados: ITT, 624 individuos en el grupo de rosuvastatina (89%) y 252 en el grupo placebo (89%), el resto de participantes suspendieron la participación, fueron retirados por reacciones adversas o abandonaron el estudio. En total, 967 participantes (98%) estaban en bajo riesgo según tablas Framingham. En el brazo de tratamiento con rosuvastatina se observo una reducción del 49% en los niveles de LDLc, una reducción del 34% en colesterol total, un aumento del 8% en HDLc y una reducción del 16% en triglicéridos (todos P <.001 en comparación con placebo).
Efectos de la rosuvastatina en CIMT: En comparación con el placebo, la rosuvastatina redujo significativamente la progresión del espesor de la CIMT en la arteria carótida (P <0.001). Para todos los puntos secundarios de CIMT estudiados (es decir, el segmento de las tasas específicas de cambio), se observaron resultados similares (todos P <0.001, excepto por el cambio en la arteria carótida interna, que fue p = 0.02). Por otro lado, la regresión del espesor de la CIMT en el grupo de rosuvastatina no fue significativamente diferente de cero (p=0.32). Tan sólo se observó regresión significativa en el segmento de arteria carótida común (p=0.004), pero no para los otros segmentos. La tasa de diferencia máxima de cambio de CIMT (análisis en 12 puntos de la arteria carótida) entre los pacientes tratados con rosuvastatina 40mg y pacientes tratados con placebo fue -0,0145 mm / año (95% CI -0.0196, -0.0093, p <0,0001). En el grupo placebo, no hubo regresión significativa para ninguno de los puntos de CIMT. No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos analizados dentro del brazo de tratamiento de rosuvastatina.
Seguridad: La frecuencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos, el efecto adverso mas común fue mialgias (12.7% rosuvastatina vs 12.1% placebo). Efectos adversos cardiovasculares severos fueron infrecuentes (1.1% vs 0% respectivamente). 6 participantes del grupo de rosuvastatina (0.86%) presentaron eventos isquémicos cardiovasculares (3 angina de pecho, 2 síndromes coronarios agudos y 1 infarto de miocardio). Ninguno de estos sucesos se consideró relacionado con el tratamiento.
Tipo de análisis: ITT modificado. El porcentaje de cambio desde el inicio hasta el final del estudio en la determinación de los niveles de lípidos se evaluó mediante análisis de covarianza. Aunque el estudio no fue diseñado para comparar la seguridad (no se realizaron análisis estadísticos), hubo un 50% de probabilidad de observar por lo menos 1 caso de efecto adverso entre los 700 participantes tratados con rosuvastatina con una incidencia de 1 episodio por cada 1000 pacientes.

Conclusiones: los Adultos de mediana edad, con un factor de riesgo de Framingham inferior al 10% y evidencia subclínica de arteriosclerosis, el tratamiento de rosuvastatina produjo reducciones estadísticamente significativas en la progresión de la CIMT durante un período de 2 años en comparación con placebo. La dosis de 40 mg de rosuvastatina utilizada en este estudio no es una dosis inicial recomendada, pero fue elegida para ofrecer la máxima eficacia en la desaceleración o retraso de la progresión de la aterosclerosis. Los 12 puntos concretos donde se estudió la progresión de la CIMT fueron elegidos ya que son los que reflejan mejor los cambios en la aterosclerosis. La dosis de 40 mg de rosuvastatina fue bien tolerada durante el período de 2 años de estudio y mostró un perfil de seguridad similar al de placebo.

**Datos sobre equipotencia de dosis entre estatinas**

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2006 Positive recommendations. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2006.http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/pbacrec-pbacrec-jul06 (accessed 27 September 2006).

Resumen: Metanálisis de 29 ensayos clínicos aleatorizados donde se compara rosuvastatina con simvastatina y atorvastatina.
Conclusiones: Rosuvastatina dio lugar a una reducción estadísticamente significativa reducción %LDLc dos veces potencia de atorvastatina. Este análisis sugiere que la rosuvastatina: la proporción equivalente de dosis de atorvastatina fue mayor a 1:2, pero inferior a 1:4. Se expone que la rosuvastatina no es peor, en términos de reducción de LDL-C de eficacia y seguridad, que la atorvastatina, en comparación con el supuesto de equivalencia terapéutico de 1 mg de rosuvastatina equivaldrían a 3 mg de atorvastatina

**Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke:systemic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-7**

Objetivo: determinar que las estatinas reducen las concentraciones de LDLC y la incidencia de cardiopatía isquémica (CI), eventos y accidentes cerebrovasculares, de acuerdo con el tratamiento, la dosis y duración del tratamiento.
Diseño: Tres meta-análisis: 164 a corto plazo aleatorios controlados con placebo con seis estatinas y de reducciones LDLc; 58 ensayos aleatorios de reducción del colesterol, por cualquier medio y eventos CI y 9 estudios de cohortes y 58 ensayos sobre el accidente cerebrovascular.
Objetivo principal: reducciones LDLc en función de estatina y dosis, la reducción de eventos de CI y los accidentes cerebrovasculares para una determinada reducción de LDLc.
Resultados: Reducciones LDLc (164 y 58 ensayos) la reducción LDLc de 1,0 mmol /l redujo el riesgo de CI en un 11% en el primer año de tratamiento, el 24% en el segundo año, el 33% en los años tres a cinco, y en un 36% en adelante (p <0.001 por tendencia). Los acontecimientos IHD se redujeron en un 20%, 31% y 51% en los ensayos agrupados por la reducción del colesterol LDL (0,5 mmol / l, 1,0 mmol / l, y 1,6 mmol / l) después de los resultados de los dos primeros años de tratamiento fueron excluidos (p <0,001 por tendencia). Después de varios años una reducción de 1,8 mmol / l reduciría IHD eventos estimado 61%. Los resultados de los mismos 58 ensayos, confirmado por los resultados de los nueve estudios de cohortes muestran que la reducción del LDLc disminuye todos tipo de accidente cerebrovascular en un 10% para los de 1 mmol/l, y la reducción de 17% para un 1,8 mmol/l de reducción. En esta estimaciones deben tenerse en cuenta el hecho de que los ensayos clínicos tienden a reclutar personas con enfermedad vascular, entre los cuales el efecto de la reducción del LDLc sobre los accidentes cerebrovascular es mayor debido a su mayor riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico (en lugar de accidente cerebrovascular hemorrágico), en comparación con la población general.

| DOSIS DIARIA | 5 mg | 10 mg | 20 mg | 40 mg | 80 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| ATORVASTATINA | 31% | 37% | 43% | 49% | 55% |
| SIMVASTATINA | 23% | 27% | 32% | 37% | 42% |
| PRAVASTATINA | 15% | 20% | 24% | 29% | 33% |
| ROSUVASTATINA | 38% | 43% | 48% | 53% | 58% |
| FLUVASTATINA | 10% | 15% | 21% | 27% | 33% |
| LOVASTATINA | - | 21% | 29% | 37% | 45% |

Conclusiones: Las estatinas pueden disminuir la concentración de LDLc en una media de 1,8 mmol / l, lo que reduce el riesgo de eventos de cardiopatía isquémica en un 60% y el accidente cerebrovascular en un 17%.

**Anonimo.The Medical Letter® On Drugs and Therapeutics. Which Statin?50 (1284)April 21, 2008.**

**Table 1. Statins**

| Drug | Formulations | FDA-Approved Daily Dosage[1] | Usual Decreases in LDL Cholesterol | Cost[2] |
|---|---|---|---|---|
| Atorvastatin – *Lipitor* (Pfizer) | 10, 20, 40, 80 mg tabs | Initial: 10 mg once/d<br>Maximum: 80 mg once/d | 35%–40%<br>50%–60% | $85.99<br>119.99 |
| Fluvastatin – *Lescol* (Novartis) | 20, 40 mg caps | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 40 mg bid | 20%–25%<br>30%–35% | 85.99<br>167.03 |
| extended release – *Lescol XL* | 80 mg tab | 80 mg once/d | 35%–38% | 105.49 |
| Lovastatin – generic | 10, 20, 40 mg tab | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 80 mg once/d[3] | 25%–30%<br>35%–40% | 22.99<br>71.99 |
| *Mevacor* (Merck) | 10, 20, 40 mg tabs | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 80 mg once/d[3] | 25%–30%<br>35%–40% | 74.99<br>245.98 |
| extended release – *Altoprev* (Andrx) | 20, 40, 60 mg tabs | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 60 mg once/d | 20%–25%<br>40%–45% | 129.99<br>146.18 |
| Pravastatin – generic | 10, 20, 40, 80 mg tabs | Initial: 40 mg once/d[4]<br>Maximum: 80 mg once/d | 30%–35%<br>35%–40% | 20.99<br>133.00 |
| *Pravachol* (Bristol-Myers Squibb) | 10, 20, 40, 80 mg tabs | Initial: 40 mg once/d[4]<br>Maximum: 80 mg once/d | 30%–35%<br>35%–40% | 159.97<br>179.12 |
| Rosuvastatin – *Crestor* (AstraZeneca) | 5, 10, 20, 40 mg tabs | Initial: 10 mg once/d[5]<br>Maximum: 40 mg once/d | 45%–50%<br>50%–60% | 107.60<br>109.99 |
| Simvastatin – generic | 5, 10, 20, 40, 80 mg tabs | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 80 mg once/d | 35%–40%<br>45%–50% | 27.99<br>32.99 |
| *Zocor* (Merck) | 5, 10, 20, 40, 80 mg tabs | Initial: 20 mg once/d<br>Maximum: 80 mg once/d | 35%–40%<br>45%–50% | 139.99<br>146.99 |

1. Some Medical Letter consultants use lower doses for initial treatment of patients with only modest elevations of LDL or a history of poor tolerance for these drugs. Statins are generally most effective when taken in the evening.
2. Cost for 30 days' treatment based on prices at drugstore.com, accessed April 8, 2008. Generic prices may vary widely; for example, the cost of 30 days' treatment with 20 mg per day of generic simvastatin is $9.55 at Costco.com and may be $134.10 in a retail pharmacy, based on the most recent data (February 26, 2008) available from Wolters Kluwer Health. The cost of 30 days' treatment with lovastatin (10 mg or 20 mg tabs) or pravastatin (10, 20 or 40 mg tabs) is $4 at Wal-Mart or Target.
3. Or 40 mg bid.
4. 10 mg initially for patients with renal or hepatic dysfunction.
5. Asian patients should probably start with 5 mg.

**Anónimo. Rosuvastatin (Crestor) for dyslipidaemia (roh-SOO-vah-stat-in). December 2006. Rational Assessment of Drugs and Research.**

***Tabla: Dosis de las diferentes estatinas aprobadas para la reducción del LDLc***

| Estatina | Dosis equivalente | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Rosuvastatina** | 5mg | 10mg | 20mg | 40mg |
| **Atorvastatina** | 15mg | 30mg | 60mg | - |
| **Simvastatina** | 40mg | 80mg | - | - |

Tabla resumen de indicaciones de las estatinas aprobadas por la Agencia Española del Medicamento (AGEMED) y fecha de autorización

| Principio Activo | Presentaciones (año de comercialización) | Precio PVP/env.(28 comp) | Posología | Indicaciones |
|---|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA** | Zarator® 10mg comp. (01/10/1997)<br>Zarator® 20mg comp. (08/11/2000)<br>Zarator® 40mg comp. (08/11/2000)<br>Zarator® 80mg comp. (24/01/2002) | 27,01 €<br>45,74 €<br>53,97 €<br>53,97 € | 10-80mg/24h | Hipercolesterolemia: Reducción de Colesterol, LDL, Apoprot. B y triglicéridos en:<br>- Hipercolesterolemia primaria<br>- Hipercolesterolemia familiar( varientes homodigota y heterocigota)<br>- Hiperlipidemia combinada (mixta: IIa y IIb de la clasificación de Fredrickson)<br>- En respuesta insuficiente con dieta u otras medidas farmacológicas.<br>Prevención de enfermedades cardiovasculares |
| **FLUVASTATINA** | Fluvastatina EFG 20mg comp. (14/05/2008)<br>Fluvastatina EFG 40mg comp. (14/05/2008) | 10,58 €<br>15,47 € | 20-40mg/24h (dosis máxima 80mg/24h) | Hipercolesterolemia: Reducción de Colesterol, LDL y en respuesta insuficiente con dieta u otras medidas farmacológicas<br>Prevención secundaria cardiovascular: Pacientes con antecedentes de eventos cardíacos |
| **LOVASTATINA** | Lovastatina EFG 20mg comp. (21/03/2001)<br>Lovastatina EFG 40mg comp. (21/03/2001) | 6,06 €<br>12,11 € | 20-80mg/24h | Hipercolesterolemia: Reducción de Colesterol, LDL en pacientes con Hipercolesterolemia primaria en pacientes con respuesta insuficiente a dieta u otras medidas farmacológicas<br>Aterosclerosis coronaria: En pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria. |
| **SIMVASTATINA** | Sinvastatina EFG 10mg comp. (05/02/2003)<br>Sinvastatina EFG 20mg comp. (05/02/2003)<br>Sinvastatina EFG 40mg comp. (05/02/2003) | 2,20 €<br>4,43 €<br>8,80 € | 5-80mg/24h | Hipercolesteronemia:<br>- Hipercolesterolemia primaria<br>- Dislipemia mixta<br>- Respuesta insuficiente con dieta u otros tratamientos farmacológicos<br>- Hipercolesterolemia familiar homocigota<br>Prevención cardiovascular:<br>- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica manifiesta o diabetes mellitus, con niveles de colesterol normales o elevados.<br>- Como tratamiento complementario a la corrección de otros factores de riesgo y otros tratamientos cardioprotectores |
| **PRAVASTATINA** | Pravastatina Bexal® 10mg comp. (09/10/2003)<br>Pravastatina Bexal® 20mg comp. (07/10/2003)<br>Pravastatina Bexal® 40mg comp. (07/10/2003) | 7,45 €<br>14,91 €<br>29,82 € | 10-40mg/24h | Hipercolesteronemia:<br>- Hipercolesterolemia primaria<br>- Dislipemia mixta<br>- Respuesta insuficiente con dieta u otros tratamientos farmacológicos<br>Prevención primaria cardiovascular:<br>- Pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave y con riesgo elevado de padecer episodio cardiovascular.<br>Prevención secundaria cardiovascular:<br>- Pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable (con niveles normales/elevados de colesterol).<br>Postrasplante (órganos sólidos):<br>- Reducción hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. |
| **ROSUVASTATINA** | Crestor® 5mg comp. (15/01/2009)<br>Crestor® 10mg comp. (11/11/2008)<br>Crestor® 20mg comp. (11/11/2008)<br>Crestor® 40mg comp. (15/01/2009) | 18,90 €<br>25,95 €<br>38,92 €<br>- | 5-40mg/24h | Hipercolesteronemia:<br>- Hipercolesterolemia primaria (tipo IIa incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica)<br>- Dislipemia mixta (tipo Iib)<br>- Respuesta insuficiente con dieta u otros tratamientos farmacológicos.<br>- Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes |

Tabla resumen de indicaciones de Atorvastatina y Rosuvastatina aprobadas por Food Drug Administration y fecha de autorización:

| Principio Activo | Presentaciones (año comercialzación) | Indicaciones |
|---|---|---|
| **ATORVASTATINA** | Lipitor®<br>Atorvastatina<br>(10/20/40/80mg comp.)<br>(17/12/1996) | Inhibidor de la HMG-CoA reductasa indicado como adjuvante a la dieta:<br>- Reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cardiovascular, procesos de revascularización y angina de pecho en pacientes sin enfermedad coronaria pero con múltiples factores de riesgo.<br>- Reduce el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad coronaria, pero con múltiples factores de riesgo.<br>- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal, fatal y accidente cerebrovascular no fatal, procesos de revascularización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), y angina de pecho en pacientes con cardiopatía coronaria.<br>- Redución del colesterol total, LDL, Apo B y los niveles de TG y aumenta el HDL en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria dislipidemia (heterocigótica familiar y no familiar) y mixta.<br>- Reducción de elevados niveles de TG en pacientes con hipertrigliceridemia primaria y disbetalipoproteinemia.<br>- Reducción del colesterol y LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota.<br>- Reducción de niveles elevados de colesterol total, LDL, Apo B en niños y niñas de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigota. |
| Limitaciones de uso: No ha sido estudiado en dislipidemias tipo I y V de la clasificación de Frederickson. | | |
| **ROSUVASTATINA** | Crestor®<br>Rosuvastatina<br>(5/10/20mg comp.)<br>(12/08/2003) | - Inhibidor de la HMG-CoA reductasa indicado prar:<br>- Reducción de colesterol total, LDL, Apo B y triglicéridos y aumento de los niveles de HDL en paceintes con hiperlipidemia primaria, dislipidemia mixta y como adyuvante de la dieta.<br>- Pacientes con hipertrigliceridemia como suplemento a la dieta.<br>- Pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III) como suplemento a la dieta.<br>- Reducción de colesterol total, LDL y Apo B en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH).<br>- Retardar la progresión de la aterosclerosis en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia.<br>- Pediatria: Reducción del colesterol total, LDL y Apo B en niños y niñas de 10-17 años con Hipercolesteronemia familiar Heterocigota (HeFH) en respuesta insuficiente con dieta.<br>- Reducción del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, y procedimientos de revascularización arterial en pacientes sin enfermedad coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo. |
| Limitaciones de uso: no se ha estudiado en pacientes con dislipemias tipo I y V (clasificación de Fredickson | | |

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1 Efectos secundarios

Ensayos clínicos comparativos
No se han realizado ensayos clínicos comparativos que evalúen la seguridad como objetivo primario.

Ficha técnica
Las reacciones adversas observadas con Rosuvastatina son generalmente de carácter leve y transitorio. En ensayos clínicos controlados menos del 4% de los pacientes tratados con Rosuvastatina abandonaron el estudio debido a las reacciones adversas.

Los acontecimientos adversos se han clasificado en función de su frecuencia:

| | Frecuentes (>1/100, <1/10) | Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); | Raros (>1/10.000, <1/1.000); | Muy raros (<1/10.000); |
|---|---|---|---|---|
| Sistema inmunologico | | | Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema | |
| Sistema nervioso | Cefalea, mareos | | | |
| Trast gastrointestinales | Estreñimiento, náuseas, dolor abdominal. | | Pancreatitis | |
| Piel y tejido subcutáneo | | | Prurito, rash y urticaria | |
| Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo | Mialgia. | | Miopatía (incluyendo miositis) y rabdomiolisis. | |
| Trastornos generales | Astenia. | | | |

**Efectos renales:** Proteinuria de origen tubular.<1% de los pacientes en algún momento del tratamiento con 10 y 20 mg y en el 3% de los pacientes tratados con 40 mg. En la mayoría de los casos, la proteinuria disminuye o desaparece de forma espotánea al continuar con el tratamiento y no se ha demostrado que sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva.
Se ha observado hematuria en pacientes tratados con Rosuvastatina y los datos clínicos muestran que la frecuencia de aparición es baja.

**Efectos sobre el músculo esquelético:** se han registrado efectos sobre el músculo esquelético, por ej. mialgia, miopatía (incluyendo miositis) y, muy raramente, rabdomiolisis con o sin fallo renal agudo con todas las dosis, en pacientes tratados con todas las dosis de Rosuvastatina y especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se ha observado un incremento dosis-dependiente de los niveles de CK en pacientes tratados con rosuvastatina, siendo la mayoría de los casos leves, asintomáticos y transitorios. Si los niveles de CK son elevados (>5xLSN), se deberá interrumpir el tratamiento.

**Efectos hepáticos:** Incremento dosis-dependiente de las transaminasas en un reducido número de pacientes tratados; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios.

Experiencia post-comercialización:Además de lo mencionado anteriormente, se han registrado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia post-comercialización con Rosuvastatina:

| | Frecuentes (>1/100, <1/10) | Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100); | Raros (>1/10.000, <1/1.000); | Muy raros (<1/10.000); | Frec desconocida |
|---|---|---|---|---|---|
| Sistema nervioso | | | | Polineuropatía, pérdida de memoria. | . |
| Trast gastrointestinales | | | | | Diarrea |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | Síndrome de Stevens-Johnson |
| Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo | | | | Artralgia. | |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de las transaminasas hepáticas | Ictericia, hepatitis | |
| Trastornos renales | | | | Hematuria. | |

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas al medicamento tiende a ser dosis-dependiente.
La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (que consisten principalmente en el aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.

**Alerta FDA [03/2005]:** Se han dado casos de rabdomiolisis en pacientes tratados con rosuvastatina al igual que con otras estatinas. Hasta la fecha, no parece que el riesgo sea mayor que con otras estatinas, sin embargo, se ha revisado la ficha técnica de rosuvastatina para remarcar información importante sobre la seguridad para reducir el riesgo de toxicidad muscular, **(**miopatia, rabdomiolisis) especialemte a la dosis máxima aprobada de 40 mg. Se ha reportado tambien fallo renal de diversos tipos en pacientes tratados con rosuvastatina, así como con otras estatinas. En este momento (3/2005), la FDA no puede concluir que las dosis recomendadas de rosuvastatina puedan causar o exacerbar el fallo renal.

**Sobredosis**

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produce una sobredosis, debe tratarse al paciente sintomáticamente e instaurar medidas de soporte, monitorizando la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodiálisis proporcione algún beneficio.

## 6.2 Contraindicaciones

- en pacientes con hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes.
- en pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior normal (LSN).
- en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- en pacientes con miopatía.
- en pacientes con tratamiento concomitante con ciclosporina.
- durante el embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

La dosis de 40 mg está contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rabdomiolisis. Dichos factores incluyen:
- insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min)
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial previo de toxicidad muscular con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- situaciones en las que puedan darse aumentos de los niveles plasmáticos
- pacientes de origen asiático
- uso concomitante de fibratos.

## 6.3 Interacciones:

- **Ciclosporina:** durante el tratamiento concomitante, los valores del AUC de rosuvastatina fueron, como media, 7 veces superiores a los observados en individuos sanos.
  La administración concomitante de Rosuvastatina y ciclosporina no afectó a los niveles plasmáticos de la ciclosporina.

- **Antagonistas de la vitamina K:** el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con Rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Indice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de Rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.

- **Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol:** la administración concomitante de Rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la Cmax y el AUC de la rosuvastatina. No se espera ninguna interacción farmacocinética significativa con el fenofibrato, sin embargo, sí podría darse una interacción farmacodinámica. El gemfibrozilo, fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes (mayores o iguales a 1g/día) de niacina (ácido nicotínico), aumentan el riesgo de miopatía cuando se administran de forma concomitante con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, probablemente debido a que pueden provocar miopatía cuando se administran solos. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante con fibratos. Estos pacientes deberán iniciar también el tratamiento con una dosis de 5 mg.

- **Ezetimiba:** el uso concomitante de Rosuvastatina con ezetimiba no provocó cambios en el AUC ni en la Cmax de ninguno de los dos fármacos. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica,

- **Inhibidores de la proteasa:** aunque se desconoce el mecanismo exacto de interacción, el uso concomitante de los inhibidores de la proteasa puede aumentar de manera importante la exposición a la rosuvastatina. En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de 20 mg de rosuvastatina y un medicamento compuesto por la combinación de dos inhibidores de la proteasa (400 mg de lopinavir/ 100 mg de ritonavir) en individuos sanos se asoció con un aumento de aproximadamente dos y cinco veces respectivamente en el AUC(0-24) y la Cmax en el estado de equilibrio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina en pacientes con VIH tratados con inhibidores de la proteasa.

- **Antiácidos:** la administración concomitante de Rosuvastatina con una suspensión antiácida a base de hidróxido de aluminio y magnesio, originó una disminución de la concentración plasmática de la rosuvastatina de 50% aproximadamente. Este efecto se vio mitigado cuando se administró el antiácido 2 horas después de la administración de Rosuvastatina. No se ha establecido la importancia clínica de esta interacción.

- **Eritromicina:** el uso concomitante de Rosuvastatina y eritromicina originó una disminución del 20% del AUC(0-t) y una disminución del 30% de la Cmax de la rosuvastatina. Esta interacción puede estar causada por un incremento en la motilidad intestinal provocada por la eritromicina.

- **Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS):** la administración conjunta de Rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral. No hay datos farmacocinéticos disponibles de pacientes con tratamiento concomitante de Rosuvastatina y THS y, por lo tanto, no se puede descartar un efecto similar. Sin embargo, durante los ensayos clínicos, esta combinación fue empleada ampliamente por mujeres y fue bien tolerada.

- **Otros medicamentos**: de acuerdo a los resultados de estudios específicos de interacción no se esperan interacciones importantes con la digoxina.

  **Enzimas del citocromo P450:** rosuvastatina no es ni un inhibidor ni un inductor de las isoenzimas del citocromo P450. Además, es un sustrato con poca afinidad para estas isoenzimas.
  No se han observado interacciones clínicamente importantes entre la rosuvastatina y el fluconazol (un inhibidor CYP2C9 y CYP3A4) ni el ketoconazol (un inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4). La administración concomitante de itraconazol (un inhibidor de la CYP3A4) y rosuvastatina originó un incremento del 28% del AUC de la rosuvastatina. Este pequeño aumento no se considera clínicamente significativo. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.

***Se realiza un cuadro comparativo resumen de las interacciones entre rosuvastatina, atorvastatina y pravastatina, extraidas de Micromedex®:***

| | ROSUVASTATINA | | | ATORVASTATINA | | | PRAVASTATINA | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mayor | Moderada | NI | Mayor | Moderada | NI | Mayor | Moderada | NI |
| Acenocoumarol | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Aliskiren | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Amiodarone | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| AMPRENAVIR | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| Atazanavir | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| Azithromycin | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Bezafibrate | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Bosentan | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Ciprofibrate | | | 1 | 1 | | | 1 | | |
| Clarithromycin | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Clofibrate | | | 1 | 1 | | | 1 | | |
| Colchicine | | | 1 | | 1 | | 1 | | |
| Cyclosporine | 1 | | | | | 1 | | 1 | |
| Dalfopristin | | | 1 | 1 | | | 1 | | |
| Darunavir | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| Desogestrel | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Dicumarol | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Digoxin | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Diltiazem | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Efavirenz | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| Erythromycin | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Ethinyl Estradiol | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Etonogestrel | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Etravirine | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Fenofibrate | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| Fluconazole | | 1 | | 1 | | | | | 1 |
| Fosamprenavir | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Fosamprenavir | 1 | | | | | 1 | | | 1 |
| Fosphenytoin | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Fusidic Acid | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Gemfibrozil | 1 | | | 1 | | | 1 | | |
| Indinavir | 1 | | | | 1 | | | | 1 |
| Itraconazole | | 1 | | 1 | | | | | 1 |
| Ketoconazole | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Levonorgestrel | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Lopinavir | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Lopinavir | 1 | | | | | 1 | | | 1 |
| Nefazodone | | | 1 | 1 | | | | 1 | |
| Nelfinavir | | | 1 | | 1 | | | 1 | |
| Niacin | 1 | | | 1 | | | | | 1 |
| Norelgestromin | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Norethindrone | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Norgestimate | | 1 | | | | 1 | | | 1 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Norgestrel | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Oat Bran | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Pectin | | 1 | | | 1 | | | 1 | |
| Phenprocoumon | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Phenytoin | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Pioglitazone | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Quinupristin | | | 1 | 1 | | | 1 | | |
| Rifampin | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Rituximab | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Saquinavir | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| St John's Wort | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Telithromycin | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Tipranavir | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Troleandomycin | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Verapamil | | | 1 | 1 | | | | | 1 |
| Voriconazole | | | 1 | | 1 | | | | 1 |
| Warfarin | | 1 | | | | 1 | | | 1 |
| Total | 8 | 16 | 36 | 22 | 22 | 16 | 7 | 7 | 46 |
| | 13% | 26% | | 36% | 36% | | 15% | 15% | |

NI: No interacciona.

INTERACCIONES información FDA

| **Coadministración de Medicamentos y esquema de dosis** | **Rosuvastatina** | | |
|---|---|---|---|
| | **Dosis*** | **AUC cambio** | **Cmáx cambio** |
| Ciclosporina: Dosis de estabilidad requerida (75mg – 200mg c/12h) | 10mg QD durante 10 días | ↑7veces | ↑11 veces |
| Gemfibrozilo (600mg c/12h durante 10 días) | 80mg | ↑1-9 veces | ↑2.2 veces |
| Lopinavir/ritonavir (400mg/100mg c/12h durante 10 días) | 20mg QD durante 7 días | ↑2 veces | ↑5 veces |
| Fenofibrato (67mg c/8h durante 7 días) | 10mg | ↑7% | ↑21% |
| Aluminio y hidróxido de magnesio asociado a antiácido<br>- Administrado simultáneamente<br>- Administrado con 2 horas de separación | <br><br>40mg<br><br>40mg | <br><br>↓54%<br><br>↓22% | <br><br>↓50%<br><br>↓16% |
| Eritormicina (500mg QID durante 7 días) | 80mg | ↓20% | ↓31% |
| Ketoconazol (200mg c/12h durante 7 días) | 80mg | ↑2% | ↓5% |
| Itraconazol (200mg QD durante 5 días) | 10mg<br>80mg | ↑39%<br>↑28% | ↑36%<br>↑15% |
| Fluconazol (200mg QD durante 11 días) | 80mg | ↑14% | ↑9% |
| Warfarina (25mg dosis única) | 40mg QD durante 10 días | R-Warfarina ↑4%<br>S-Warfarina ↑6% | R-Warfarina ↓1%<br>S-Warfarina 0% |
| Digoxina (0.5mg dosis única) | 40mg QD durante 12 días | ↑4% | ↑4% |
| Anticonceptivos orales:<br>- Etinilestradiol 0.035mg<br>- Norgesterol 0.180-0.215-0.250mg | 40mg QD durante 28 días | EF ↑26%<br>NG ↑34% | EF ↑25%<br>NG ↑23% |

*Dosis única si no se notifica lo contrario. EF= Etinilestradiol, NG= Norgesterol

INTERACCIONES información FDA

| Coadministración de Medicamentos y esquema de dosis | Atorvastatina | | |
|---|---|---|---|
| | Dosis | AUC cambio | Precauciones en Coadministración a partir de: |
| Claritromicina (500mg c/12h) | 80mg | ↑ | 20mg |
| Inhibidores de las proteasas:<br>Ritonavir + saquinavir (400mg c/12h)<br>Lopinavir + ritonavir (400 + 100mg c/12h) | <br>40mg<br><br>20mg | <br>↑<br><br>↑ | <br>20mg<br><br>20mg |
| Itraconazol (200mg) | 40mg | ↑ | 20mg |
| Zumo de pomelo(>1.2 litros/día) | - | ↑ | - |
| Ciclosporina (5.2mg/kg/día) | 10mg | ↑ | 10mg |
| Rizampicina u otros inductores del citocromo P450 3A4 | - | ↓ | - |
| Digoxina | Dosis múltiples | ↑20% | Monitorización en todas las dosis |
| Anticonceptivos orales:<br>- Etinilestradiol<br>- Norgesterol | - | ↑<br>↑ | Todas las dosis |
| Warfarina | - | No efectos clínicamente significativos | - |

| Medicamento | Recomendaciones para la prescripción de Atorvastatina |
|---|---|
| Ciclosporina | No administrar una dosis superior de 10mg de Atorvastatina diaria |
| Claritromicina, itraconazol, inhibidores de proteasas HIV (ritonavir + saquinavir o lopinavir + ritonavir) | Precaución si se excede de una dosis superior a 20mg diarios de Atorvastatina. Es recomendable el uso dosis lo mas bajas posible |

**6.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

- **Efectos renales**

Proteinuria, principalmente de origen tubular transitoria o intermitente en la mayoría de los casos, en pacientes tratados con dosis altas de rosuvastatina (40 mg). No se ha demostrado que la proteinuria sea indicativa de enfermedad renal aguda o progresiva. Debe considerarse realizar una evaluación de la función renal durante el seguimiento rutinario de pacientes que estén siendo tratados con dosis de 40 mg.

- **Efectos musculoesqueléticos**

Mialgia, miopatía y, raramente, rabdomiolisis con todas las dosis, especialmente con dosis superiores a 20 mg.
Se han registrado casos muy raros de rabdomiolisis con el uso de ezetimiba en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La frecuencia de notificaciones de rabdomiolisis durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.

*Medida de la Creatina cinasa*
No deben medirse los niveles de creatina cinasa (CK) después de la realización de ejercicio intenso o en presencia de una posible causa alternativa del aumento de CK que pueda influir en la interpretación de los resultados. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) se deberá repetir el ensayo al cabo de 5-7 días. Si se confirman los valores iniciales, no se deberá iniciar el tratamiento.

*Antes de iniciar el tratamiento*
Al igual que otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Rosuvastatina debe prescribirse con precaución a pacientes con factores de predisposición a rabdomiolisis, tales como:

- insuficiencia renal
- hipotiroidismo
- historial personal o familiar de alteraciones musculares hereditarias
- historial de toxicidad muscular previa con otro inhibidor de la HMG-CoA reductasa o fibrato
- alcoholismo
- edad > 70 años
- situaciones en las que pueda producirse un aumento de los niveles plasmáticos
- uso concomitante de fibratos.

En dichos pacientes, valorar riesgo-beneficio y se recomienda monitorización clínica. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5xLSN) no se deberá iniciar el tratamiento.

*Durante el tratamiento*
Debe pedirse a los pacientes que comuniquen inmediatamente cualquier dolor muscular, debilidad o calambres injustificados, en particular si están asociados a malestar o fiebre. Deben medirse los niveles de CK en estos pacientes.
En el caso de que los niveles de CK sean notablemente elevados (>5xLSN) o si los síntomas musculares son graves y provocan malestar diario (incluso si los niveles de CK son ≤ 5xLSN), debe interrumpirse el tratamiento.
Si los síntomas remiten y los niveles de CK vuelven a la normalidad, entonces puede considerarse el re-establecimiento del tratamiento con Rosuvastatina o un inhibidor de la HMG-CoA reductasa alternativo a la dosis mínima y bajo una estrecha monitorización.
La monitorización rutinaria de los niveles de CK en pacientes asintomáticos no está justificada.
No debe emplearse Rosuvastatina en pacientes con trastornos agudos graves sugerentes de miopatía o que predispongan al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rabdomiolisis (p.ej. sepsis, hipotensión, intervención quirúrgica mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos o electrolíticos graves o convulsiones no controladas).

- **Efectos hepáticos**

Rosuvastatina debe usarse con precaución en pacientes que ingieran cantidades excesivas de alcohol y/o presenten un historial de enfermedad hepática.
Se recomienda la realización de pruebas hepáticas antes del inicio del tratamiento y 3 meses después de iniciado el tratamiento con Rosuvastatina. Si el nivel de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal se deberá interrumpir el tratamiento o reducirse la dosis. La frecuencia de notificaciones de acontecimientos hepáticos graves (principalmente en un aumento de las transaminasas séricas) durante el uso post-comercialización es mayor con la dosis de 40 mg.
En pacientes con hipercolesterolemia secundaria provocada por hipotiroidismo o síndrome nefrótico, la enfermedad subyacente debe ser tratada antes de iniciar el tratamiento con Rosuvastatina.

- **Raza**

Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de la exposición en pacientes de origen asiático en comparación con los pacientes caucásicos.

- **Inhibidores de la proteasa**

No se recomienda el uso concomitante con inhibidores de la proteasa.

**7. EVALUACIÓN ECONÓMICA**

Tabla comparativa de impacto presupuestario a partir de la facturación de la Corporación de Salut del Maresme i la Selva de Zarator® (Enero-diciembre 2009)

**Relación 1mg rosuvastatina son 2 mg de atorvastatina (BMJ 2003)**

| Principio activo Nombre comercial | Número de recetas | PVP/ envase | Importe total | Coste incremental |
|---|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 20mg (Zarator, Prevencor,Cardyl ®)** | 8.485 | 45,74 € | 388.103,90 € | - |
| **Hipótesis de cambio de presentación Zarator, Prevencor,Cardyl ® en guía por EFG o rosuvastatina** | | | | |
| **ATORVASTATINA 20 mg EFG** | 8.485 | 32,02 € | 271.689,70 € | -116.414,20 € |
| **ROSUVASTATINA 10mg (Crestor®)** | 8.485 | 25,95 € | 220.185,75 € | -167.918,15 € |

| Principio activo | Número de recetas | PVP/ envase | Importe total | Coste incremental |
|---|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 40mg (Zarator, Prevencor,Cardyl ®)** | 4.812 | 53,97 € | 259.703,64 € | - |
| **Hipótesis de cambio de presentación Zarator, Prevencor,Cardyl ® en guía por EFG o rosuvastatina** | | | | |
| **ATORVASTATINA 40mg EFG** | 4.812 | 37,78 € | 181.797,36 € | -77.906,28 € |
| **ROSUVASTATINA 20mg (Crestor®)** | 4.812 | 38,92 € | 187.283,04 | -72.420,60 € |

| Principio activo | Número de recetas | Número de envases | PVP/ envase | Importe total | Coste incremental |
|---|---|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 80MG (Zarator®, Cardyl® y Prevencor®)** | 1472 | 1472 | 53,97 € | 79.443,84 € | - |
| **Hipótesis de cambio de presentación zarator, prevencor,cardyl® en guía por EFG o rosuvastatina** | | | | | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 40mg EFG *2 comp (*)** | 1472 | 2.944 | 37,78 € | 111.224,32 € | + 31.780,48 € |
| **ROSUVASTATINA 20MG*2 comp (Crestor®) (*)** | 1472 | 2.944 | 38,92 € | 114.580,48 € | + 35.136,64 € |

(*): No existe presentación comercializada de la dosis equivalente a Zarator® 80mg, extrapolamos duplicando el número de comprimidos de las presentaciones de mayor dosis disponible.

Relación 1mg rosuvastatina son 3 mg de atorvastatina (RADAR 2006)

| **Principio activo Nombre comercial** | **Importe PVP/envase** | **Coste paciente/año** | **Coste incremental anual por paciente** |
|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 20mg + 10mg (zarator, prevencor,cardyl ®)** | (32,02 + 27,01) 59,03 € | 708,36 € | - |
| | | | |
| **ATORVASTATINA EFG 20mg + 10mg** | (32,02 + 18,90) 50,92 € | 611,04 € | -97,32 € |
| **ROSUVASTATINA 10mg (Crestor®)** | 25,95 € | 311,40 € | -396,96 € |

Análisis del coste absoluto e incremental anual de Crestor®.

| **Crestor® →** Rosuvastatina 10mg comp. | **Coste anual** | **Coste incremental anual** |
|---|---|---|
| **1 Persona** | 311,40 € | -396,96 € |
| **10 Personas** | 3.114, 00 € | -3.969,60 € |
| **100 Personas** | 31.140,00 € | -39.696,00 € |
| **1000 Personas** | 311.400,00 € | -396.960,00 € |

| **Principio activo Nombre comercial** | **Importe PVP/envase** | **Coste paciente/año** | **Coste incremental anual por paciente** |
|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA 40mg + 20mg (Zarator®)** | (53,97 + 32,02) 85,99 € | 1031,88 € | - |
| | | | |
| | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ATORVASTATINA EFG 40mg + 20mg** | (37,78 + 32,02) 69,80 € | 837,60 € | -194,28 € |
| **ROSUVASTATINA 20mg (Crestor®)** | 38,92 € | 467,04 € | -564,84 € |

Análisis del coste absoluto e incremental anual de Crestor®.

| **Crestor®** → Rosuvastatina 10mg comp. | **Coste anual** | **Coste incremental anual** |
|---|---|---|
| **1 Persona** | 467,04 € | -564,84 € |
| **10 Personas** | 4.670,40 € | -5.648,40 € |
| **100 Personas** | 46.704,00 € | -56.484,00 € |
| **1000 Personas** | 467.040,00 € | -564.840,00 € |

Por un paciente

| | **Atorvastatina EFG** | **Crestor®** |
|---|---|---|
| **Escenario1: substituir prescripción zarator® 20 + 10 mg** | -97,32 € | -396,96 € |
| **Escenario1: substituir prescripción zarator® 40 +20 mg** | -194,28 € | -564,84 € |
| **Total** | **-291,60 €** | **-961,80 €** |

Evaluaciones económicas externas

**Statins for the prevention of cardiovascular events. National Institute for Health and Excellence, publicado enero 2006, revisado noviembre 2009.**

Resumen; El Grupo de Evaluación identificó cinco evaluaciones económicas publicadas donde se evaluaba la relación coste-eficacia del tratamiento con estatinas (ningún estudio con atorvastina o rosuvastatina) en un escenario del Reino Unido y la los resultados expresados en términos de años de vida ganado (AVG) o ajustados por calidad años de vida (AVAC). Además, cinco laboratorios fabricantes presentaron estudios económicos (cuatro desarrollados por modelos económicos), y el Grupo de Evaluación de también desarrolló su propio modelo económico.

Costes adicionales por AVAC de atorvastatina en comparación con placebo y rosuvastatina en comparación con otros hipolipemiantes. El grupo de Evaluación modifico su modelo para evaluar la relación coste-eficacia de la rosuvastatina sobre la base de los cambios en el colesterol debido a la ausencia de datos sobre los eventos clínicos para rosuvastatina. El efecto de la rosuvastatina en la reducción del colesterol se estimó a partir de la combinación de los resultados de dos ensayo clínicos aletaorizados.

Tabla resumen estudios:

| **AVAC**[1] | **Prevención primaria** | **Prevención secundaria** |
|---|---|---|
| **Atorvastatina (estudio Pfizer ltd)** | 1.000£ a 7.000£* | 3.000£ a 6.000£* |
| **Atorvastatina + ECA** vs **placebo** (estudio multinacional) | 7000£* | |
| **Rosuvastatina (Estudio AstraZeneca UK ltd)** | 2.000£ a 5.000£ | 13.000£ a 31.000£ |
| **Rosuvastatina (analisis modificado por El grupo evaluador)** | | 6.000-8.000£** |

[1]Año de vida ajustado por calidad *Estos valores varían según sexo y riesgo basal de cada paciente del estudio.**población de 45-65 años.

## 8. CONCLUSIONES

1.-EFICACIA

- En España rosuvastatina sólo tiene aprobadas por la AGEMED las indicaciones de Hipercolesterolemia familiar homocigótica e hipercolesterolemia primaria. Rosuvastatina no está indicada en prevención cardiovascular primaria ni secundaria. En la guia de CSMS están disponibles tres estatinas (atorvastatina-simvastatina-pravastatina) que sí disponen de la indicación de prevención cardiovascular.

- En la FDA (estudio METEOR) Rosuvastatina tiene la aprobación de una nueva indicación "Retardar la progresión de la placa de ateroma en el tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia" actualmente es la única estatina comercializada con esta indicación. Por otro lado, seria necesario realizar más ensayos aleatorizados centrados en eventos clínicos para poder determinar las implicaciones prácticas de estos hallazgos.

- La FDA con fecha 8 de febrero del 2010 (datos del estudio JUPITER) aprueba una nueva indicación para Rosuvastatina: Prevención primaria de enfermedades cardiovasculares para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular, ataque cardíaco, y el riesgo de procedimientos de revascularización arterial (incluyendo bypass coronario, o injerto de bypass de la arteria periférica o de la arteria carótida, o la angioplastia o la colocación del stent) en individuos que no tienen enfermedad cardíaca clínicamente evidentes, pero tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiaca debido al efecto combinado de los siguientes factores de riesgo;

  1.- Edad (> 50 años en los hombres, de 60 años en mujeres), y
  2.- Proteína C reactiva de alta sensibilidad (> 2 mg / L), y
  3.- La presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (por ejemplo, presión arterial alta, niveles bajos de HDLc, tabaquismo o antecedentes familiares de enfermedad cardiaca prematura).

- Se han publicado 3 estudios con objetivo primario reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Dos de ellos (Estudio CORONA y AURORA) no han demostrado resultados positivos en comparación con placebo con HR: 0,92 y 0.96 respectivamente. En el estudio JUPITER, realizado en pacientes no hipercolesterolémicos y altos niveles de Proteína C reactiva en prevención primaria, se observó reducción del riesgo de episodios cardiovasculares (HR:0,52). Sin embargo, la utilización de la PCR no esta contemplada como indicación de tratamiento por la guia NCEP ATPIII.

- Perfil lípidico

  - Dosis equipotentes reducciones de LDLc: Rosuvastatina ha demostrado una capacidad para reducir las concentraciones de LDLc discretamente mayor que con las dosis comercializadas de atorvastatina. Actualmente se dispone de dos metanálisis donde se comparan las equipotencia de dosis entre estatinas siendo:

    - Law et al BMJ 2003: la equipotencia atorvastatina: rosuvastatina 2:1
    - PBAC australianos: la equipotencia atorvastatina: rosuvastatina 3:1

  - Rosuvastatina consigue % de incremento de HDLc mayores que con atorvastatina

- En tres de los ensayos clínicos citados (estudio STELLAR, Marais 2008, Stein 2003) se utilizaron dosis de rosuvastatina 80mg para su desarrollo, estas dosis no están comercializadas y la dosis máxima establecida en ficha técnica es de 40mg. Los resultados de eficacia de rosuvastatina cuando hayan sido expresados de forma agregada deberían hacerse nuevos análisis donde se ajusten a las presentaciones comercializadas de rosuvastatina.

- En definitiva, el interés fundamental de rosuvastatina sería a dosis altas como alternativa a atorvastatina en pacientes que no alcancen sus objetivos LDLc a pesar de estar tratados con este fármaco.

2.-SEGURIDAD

- Debido al aumento de notificaciones de reacciones adversas con la dosis de 40 mg, solo se considera esta dosis máxima para pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular (especialmente pacientes con hipercolesterolemia familiar) en los que no se alcanzan objetivos terapéuticos con la dosis de 20 mg y en los que se llevará a cabo un seguimiento rutinario. Se recomienda además iniciar la dosis de 40 mg bajo la supervisión de un especialista.

- No se han realizado ensayos clínicos que evalúen la incidencia de efectos adversos como variable primaria, sólo se dispone de los datos obtenidos en los ensayos clínicos en que se valoraban variables de eficacia y en estos ensayos, los efectos adversos observados en los ensayos clínicos eran similares a los de otras estatinas. Son necesarios más datos de seguridad a largo plazo con rosuvastatina en la población general, fuera de las condiciones establecidas en los ensayos clínicos.

- El perfil de interacciones :

  - Pravastatina es la estatina con menos interacciones, aunque su principal limitación es la potencia.
  - Rosuvastina parece tener menos interacciones que atorvastatina, además hay que considerar que la experiencia clínica de rosuvastina es menor, disponible en el mercado es des de 2003 en EUA y septiembre-octubre 2009 en España.
  - Atorvastatina tiene una amplia experiencia clínica y las dosis de inicio y de dosis están debidadamente establecidas.

3.-EVALUACIÓN ECÓNOMICA

Equipotencia atorvastatina:rosuvastatina 2:1

- Rosuvastatina 10mg vs Atorvastatina 20 mg EFG, es más coste eficiente la Rosuvastatina de 10 mg.
- Rosuvastatina 20mg vs Atorvastatina 40 mg EFG, es más coste eficiente la Atorvastatina 40mg EFG.
- Rosuvastatina 40mg (2 comp 20 mg) vs Atorvastatina 40mg EFG(2 comp de 40mg) o Atorvastina 80 mg producto marca, la más coste eficiente es la Atorvastatina 80mg marca comercial seguido de Atorvastatina 40mg EFG 2 comp.

Equipotencia atorvastatina:rosuvastatina 3:1

- Rosuvastatina para todas las dosis es más coste eficiente.

Dictàment CFiT 11-2-2010

**Codi C**: No se incluye en GFT ni en GPE por insuficiente evidencia de mayor eficacia/seguridad que la terapeutica disponible en la CSMS (atorvastatina, simvastatina, pravastatina).

## 9.BIBLIOGRAFÍA


**Datos Farmacológicas**

1. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Crestor. Ficha técnica https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70243&formato=pdf&formulario=FICHAS

**Guía**

2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 200410;110(6):763

**Eficacia**

3. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless J, Schulte K-L. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: Results of the POLARIS study. (Acherosclerosis 194 (2007) e154-164).
4. Jones PH, Davidson MH, Stein E, Bays H, McKenney JM. Comparision of the efficacy and safety of Rosuvastatin versus atorvastatin, sinvastatin, and pravastatin across doses (stellar trial). The American Journal of cardiology vol. 92(2): 152-60 July 15, 2003.
5. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaar W. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. 1. Atherosclerosis. 2008;197(1):400-6.
6. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E; HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia Am J Cardiol. 2003 1;92(11):1287-93.
7. Schwartz GG, Bolognese MA, Tremblay BP, Caplan R, Hutchinson H, Raza A, Cressman M. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized,controlled trial. Am Heart J. 2004;148(1):e4.
8. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007 29;357(22):2248-61.
9. Fellström B, Zannad F, Schmieder RE, Holdaas H, Jardine AG, Johnsson E et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1395-407.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive proteína. N Engl J Med. 2008 20;359(21):2195-207.
11. Crouse J, Raichlen J, Riley W, Evans G, Palmer M, O'Leary D, Grobbee D, Bots M. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media trickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. JAMA 2007;297:1344-1353.

**Equipotencia entre estatinas:**

12. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. July 2006 Positive recommendations. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2006.http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/pbacrec-pbacrec-jul06 (accessed 27 September2006).
13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke:systemic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423-7
14. Anonimo.The Medical Letter® On Drugs and Therapeutics. Which Statin?50 (1284)April 21, 2008.
15. Anónimo. Rosuvastatin (Crestor) for dyslipidaemia (roh-SOO-vah-stat-in). December 2006. Rational Assessment of Drugs and Research.


**Tablas agencias**

16. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Zarator: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61654&formato=pdf&formulario=FICHAS
17. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Fluvastatina Sandoz: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69885&formato=pdf&formulario=FICHAS
18. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Lovastatina Sandoz: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63765&formato=pdf&formulario=FICHAS
19. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Simvastatina Normon: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65200&formato=pdf&formulario=FICHAS
20. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Pravastatina Bexal: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65706&formato=pdf&formulario=FICHAS
21. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Crestor: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70243&formato=pdf&formulario=FICHAS
22. Food Drug Administration Crestor: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s018lbl.pdf
23. Food Drug Administration. Lipitor: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/020702s056lbl.pdf

**Seguridad**

24. Rosuvastatin. New drug evaluation, National health Service Northern and Yorkshire. June 2003.nº59.
25. FDA Public Health Advisory for Crestor (rosuvastatin) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051756.htm
26. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Crestor: https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70243&formato=pdf&formulario=FICHAS
27. Food Drug Administration Crestor: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s018lbl.pdf
28. Nuevos principios activos: Rosuvastatina. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol 33,nº4/2009
29. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet. 2007 24;370(9601):1781-90

**Evaluación Económica**

30. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2009. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
31. Statins for the prevention of cardiovascular events. National Institute for Health and Excellence, publicado enero 2006, revisado noviembre 2009. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA094guidance.pdf8.