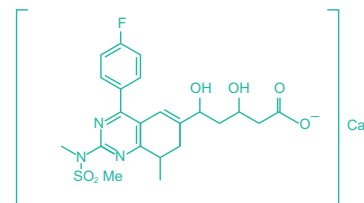


PRINCIPIO ACTIVO

ROSUVASTATINA



Autor: Isabel Susana Robles García.

Revisores: Inmaculada Sánchez Martínez y M^a Dolores Nájera Pérez

NOMBRE COMERCIAL (LABORATORIO): Crestor® 5, 10 y 20mg (Astrazeneca Farmacéutica Spain, S.A.)

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC): Hipolipemiantes: inhibidores de la HMG CoA reductasa; Código ATC: C10AA07.

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN: Con Receta Médica, tratamiento de larga duración (TLD) aportación 40%.

AUTORIZACIÓN: 11 de noviembre 2008.

FECHA DE COMERCIALIZACIÓN: 17 de agosto de 2009.

resumen

- > Aunque numerosos estudios muestran que rosuvastatina disminuye los niveles de LDL-C en mayor medida que otras estatinas a dosis equipotentes, no se dispone de ensayos que comparen resultados en salud frente al resto. Para establecer su lugar en terapéutica se necesitan estudios con comparadores del mismo grupo.
- > Hasta el momento sólo hay un ensayo clínico frente a placebo en prevención primaria, realizado en pacientes con niveles elevados de Proteína C reactiva determinada mediante ensayo de alta sensibilidad (PCRas), que ha demostrado beneficios sobre la morbi-mortalidad, aunque se desconoce si existen diferencias con otras estatinas al no haber estudios comparativos.
- > Los riesgos añadidos parecen similares, en términos generales, a las demás estatinas, aunque existe falta de experiencia de uso y dudas sobre si su mayor potencia se reflejará también sobre la toxicidad. Aún así, la dosis de 40 mg deberá utilizarse con precaución y bajo supervisión del especialista.
- > Los datos disponibles hasta la fecha hacen recomendable el uso de rosuvastatina como tratamiento de segunda elección, como alternativa en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con estatinas habituales y en los que el incremento de dosis se podría traducir en un incremento del riesgo de efectos adversos o en aquellos pacientes tratados con fármacos que puedan interactuar a nivel del citocromo P450.

VALORACIÓN: C: Nula o muy pequeña mejora terapéutica.

MÁS INFORMACIÓN: <http://www.murciasalud.es/gftb.php?opt=novedades&idsec=474>

1. INTRODUCCIÓN.

La Rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima implicada en la síntesis endógena de colesterol en el hígado. Es la sexta estatina que se autoriza en nuestro país, aunque cuenta con una amplia experiencia de utilización en varios países europeos y EEUU, donde lleva 8 años comercializada.

2. DATOS CLÍNICOS.¹

2.1. Indicaciones terapéuticas autorizadas en España.

Hipercolesterolemia primaria o dislipidemia mixta, Hipercolesterolemia familiar homocigótica en tratamiento combinado con dieta y otros tratamientos hipolipemiantes, prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular y tratamiento de la dislipemia en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

2.2. Posología y forma de administración.

La dosis inicial recomendada es 5 ó 10 mg vía oral una vez al día. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a las 4 semanas hasta 20mg/día. Rosuvastatina 40 mg solo está recomendada en pacientes con hipercolesterolemia severa con alto riesgo cardiovascular que no alcancen sus objetivos de tratamiento con 20 mg, y siempre bajo la supervisión del especialista.

Rosuvastatina no está recomendada en niños < 10 años, en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad hepática activa.

2.3. Mecanismo de acción.

La rosuvastatina es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, que a nivel hepático reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas VLDL y LDL. Además, rosuvastatina reduce el colesterol total, los triglicéridos y la apoproteína B, e incrementa las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Como otras estatinas, rosuvastatina presenta un efecto antiinflamatorio independiente del efecto hipocolesterolemizante hepático.

2.4. Farmacocinética.

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 5h con una biodisponibilidad del 20%. Se une a proteínas plasmáticas en un 90%, principalmente a la albúmina. La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%) siendo la principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6.

Alrededor del 90% se excreta inalterada en las heces y el resto por orina. La semivida de eliminación plasmática es de 19 horas y no aumenta al incrementar la dosis.

3. EFICACIA.

La eficacia de la rosuvastatina ha sido evaluada mediante el denominado "Programa Galaxy", financiado por el laboratorio, y que incluye 22 estudios llevados a cabo en 52 países en cerca de 70.000 pacientes. Las líneas de investigación principales del Programa son:

• Eficacia sobre variables intermedias:

El criterio primario más empleado es el porcentaje de pacientes que redujeron sus tasas de LDL-C por debajo de un parámetro de referencia, siendo los más habituales los indicados por la EAS (Sociedad Europea de Arteriosclerosis) y los criterios NCEP-ATP III de EEUU (Programa Nacional de Educación para el Tratamiento de Adultos). Los ensayos clínicos realizados ponen de manifiesto que rosuvastatina permite alcanzar el objetivo de LDL-C en un mayor porcentaje de pacientes que otras estatinas (simvastatina, atorvastatina, pravastatina). En cambio, el incremento de HDL-C no fue significativo (MERCURY I y II^{2,3}, STELLAR⁴ y PULSAR⁵). En cuanto a la capacidad de reducción de la progresión de la placa de aterosclerosis, en algunos estudios se observó una regresión significativa de la superficie y tamaño de la placa de ateroma tras 24 meses de tratamiento con respecto a los valores iniciales de la medición (ASTEROID⁶), aunque en otros solo se puso de manifiesto un enlentecimiento en la progresión (METEOR⁷). En ningún caso queda demostrada una regresión de la enfermedad.

También se ha evaluado el efecto de rosuvastatina 40

mg sobre la progresión de la estenosis aórtica (EA) en pacientes asintomáticos con EA leve a moderada, observándose que no existe una relación entre la reducción del colesterol con la reducción de la EA (ASTRONOMER⁸).

• Eficacia sobre variables de resultados de salud.

Diversos estudios miden los efectos de rosuvastatina sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

El estudio JUPITER⁹ llevado a cabo en 17.802 pacientes, pretendía determinar si rosuvastatina a dosis de 20mg reducía el riesgo de infarto de miocardio, ictus y otros eventos cardiovasculares en pacientes con LDL-C bajos o normales (<130mg/dL), y con un riesgo cardiovascular asociado a la edad y a unos niveles de PCRas elevados (>2mg/L). El criterio de valoración principal fue la aparición del primer episodio cardiovascular de importancia (infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalización por angina inestable, procedimientos invasivos de revascularización coronaria y muerte de causa cardiovascular comprobada). El estudio, con una duración prevista de 4 años, fue suspendido tras 1,9 años al observarse que 20mg/día de rosuvastatina producían un efecto protector cardiovascular estadísticamente significativo frente a placebo.

Un análisis post-hoc del estudio JUPITER¹⁰, ha sido la base para su aprobación en la prevención de acontecimientos cardiovasculares mayores en pacientes con riesgo elevado de tener un primer acontecimiento cardiovascular en 19 países de la UE, entre ellos España. Los resultados y la metodología del estudio JUPITER en prevención primaria no están carentes de controversia, encontrando abundante literatura con críticas a dicho estudio^{11,12,13}. Las críticas se refieren al motivo real de la interrupción y el momento, el posible sesgo en la recogida y análisis de datos, la relevancia de los resultados, etc.

En cuanto a prevención secundaria, 3 ensayos clínicos compararon rosuvastatina 10 mg/día frente a placebo en pacientes ancianos con 3 perfiles distintos de factores de riesgo cardiovascular: 1) insuficiencia cardíaca sistólica de causa isquémica, clase funcional II, III o IV de NYHA (CORONA¹⁴); 2) insuficiencia cardíaca crónica clase II-IV de la NYHA, independientemente de la causa

y la fracción de eyección ventricular izquierda (GISSI-HF¹⁵); y 3) paciente sometido a hemodiálisis durante 3,5 años con enfermedad CV o diabetes (AURORA¹⁶). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de las variables primarias ni en el número de muertes, así como tampoco en los eventos coronarios o en las muertes por causas cardiovasculares comparados con placebo. No obstante, en el estudio CORONA¹⁴, en el grupo de rosuvastatina, fue estadísticamente menor el número de hospitalizaciones en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada.

4. SEGURIDAD.

4.1. Reacciones adversas.

Las reacciones adversas (RA) observadas con rosuvastatina han sido generalmente de carácter leve y transitorio. Las RA consideradas frecuentes (>1/100 y <1/10) son: cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mialgia y astenia. La incidencia de RA al medicamento tiende a ser dosis-dependiente. La frecuencia de notificaciones de rhabdomiolisis, acontecimientos renales graves y acontecimientos hepáticos graves (aumento de las transaminasas hepáticas) es mayor con la dosis de 40 mg.¹

El informe mensual sobre medicamentos de la AEMPS del mes de mayo de 2010¹⁷ incluye información sobre rosuvastatina y riesgo de diabetes que se ha incorporado a su ficha técnica.

La información hace referencia al incremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) en aquellos pacientes pre-diabéticos tratados con rosuvastatina (niveles de glucemia en ayunas de 5.6-6.9 mmol/L). El análisis de los datos revisados por las agencias reguladoras de medicamentos indica que los pacientes que desarrollaron DM, en su mayoría presentaban factores de riesgo como glucemia en ayunas \geq 5,6 mmol/L, HbA1c \geq 6% o antecedentes familiares de DM.

4.2. Contraindicaciones y precauciones.¹

Rosuvastatina está contraindicada en caso de: hipersensibilidad a la rosuvastatina o a alguno de los excipientes, enfermedad hepática activa, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), miopatía, tratamiento concomitante con ciclosporina, embarazo y lactancia y en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados.

Debe prescribirse con precaución la dosis de 40mg, contraindicada en pacientes con factores de predisposición a la miopatía/rhabdomiolisis

4.3. Interacciones.¹

No se esperan interacciones medicamentosas debidas al metabolismo mediado por el citocromo P450.

Se ha observado aumento de los niveles plasmáticos de rosuvastatina cuando se administra de forma con-

comitante con ciclosporina, inhibidores de la proteasa, gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol. No se recomienda el uso concomitante de rosuvastatina en pacientes VIH tratados con inhibidores de la proteasa. La dosis de 40 mg está contraindicada con el uso concomitante de fibratos.

Los antiácidos tipo almagato y la eritromicina originan una disminución en los niveles plasmáticos de rosuvastatina. En el caso de los antiácidos este efecto se puede mitigar administrándolo 2 horas después de la administración de rosuvastatina. En cuanto a la eritromicina, probablemente se deba a un incremento en la motilidad intestinal provocada por ésta.

Al inicio del tratamiento o durante la escalada de dosis, rosuvastatina puede incrementar el Índice Normalizado Internacional (INR) en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden dar lugar al efecto contrario. Se recomienda monitorizar el INR, en pacientes anticoagulados.

La administración conjunta con 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 en el tratamiento concomitante con anticonceptivos orales.

5. ANÁLISIS ECONÓMICO.

Ante la falta de estudios farmacoeconómicos en nuestro país que comparen rosuvastatina con el resto de estatinas comercializadas, el coste diario y mensual según Dosis Diaria Definida de las distintas estatinas, tomando como precio el precio menor como referencia, se refleja en la siguiente tabla:

Comparación con otras alternativas

	DDD (mg/día)	Coste tto/día	Coste tto mensual (28 días)
DDD a precio menor			
Atorvastatina	20	0,34€	9,44€
Fluvastatina	60	0,54€	15,12€
Lovastatina	45	0,26€	7,28€
Pravastatina	30	0,56€	15,68€
Rosuvastatina	10	0,93€	25,95€
Simvastatina	30	0,17€	4,76€

Nomenclátor de Facturación de Noviembre / 2010 MSCYPS
<http://www.msc.es/profesionales/farmacologia/frmNomenclator.jsp>
 DDD actualizado 27/10/2009:
http://www.whooc.no/atc_ddd_index?code=C10AA

El coste del tratamiento con rosuvastatina resulta superior al del resto de estatinas, posiblemente porque éstas tienen presentaciones genéricas.

6. CONCLUSIONES.

Rosuvastatina es la sexta estatina comercializada en nuestro país, aunque cuenta con una amplia experiencia de utilización en varios países europeos y EEUU, donde lleva 8 años comercializada. Rosuvastatina ha demostrado en los ensayos clínicos que disminuye los niveles de LDL-C en mayor medida que otras estatinas utilizadas a dosis equipotentes. Sin embargo, se plantean incertidumbres acerca de la relevancia de este marcador de riesgo CV, la magnitud del efecto y su toxicidad, que precisan ser aclaradas. Todo ello hace recomendable el uso de rosuvastatina como tratamiento de segunda elección, en pacientes que no respondan al tratamiento con estatinas de primera elección o en los que estén contraindicadas.

BIBLIOGRAFÍA

- FICHA TÉCNICA DE CRESTOR. Disponible a www.agedem.es. Acceso 26 de noviembre de 2010.
- Schuster H et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004 Apr;147(4):705-13.
- Christie M Ballantyne et al. Achieving LDL cholesterol, non HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk managing the risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY II). *Am Heart J* 2006;151:975.e12975.e9.
- Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
- Clearfield M, Kallend D, Palmer M, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 10mg versus atorvastatin 20mg: Results of the PULSAR study. *Atherosclerosis Supplements* 2005;6(1): 104.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. Effect of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344-53.
- Wiviott S, Mohanavelu S, Raichlen JS et al. Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Rosuvastatin 40 mg Daily (from the ASTEROID Study). *Am J Cardiol* 2009;104:29-35.
- Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, Ni A, Tam J; ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation*. 2010 Jan 19;121(2):306-14.
- Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-82.
- Rodríguez Moreno C, Durán Larrondo C. Rosuvastatina: ¿Astronomía o astrología?. *Cuadernos de Atención Primaria*, 2010; Volume 17: 125-130.
- Campoamor Landín F, PCR, Riesgo cardiovascular y rosuvastatina: ensayos en Júpiter, pacientes en la Tierra. *El Comprimido* N°18, mayo 2010. *IB-SALUT* | Servei de Salut de les Illes Balears · D.L. PM-2460-2007 | ISSN 1988-4184.
- Ridker PM, Glynn R. JUPITER, rosuvastatin, and the European Medicines Agency. *Lancet* 2010; 375: 2071.
- Kjekshus J et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure (CORONA study). *NEJM* 2007; 357: 2248-61.
- GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372:1231-9.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-9.
- Informe mensual sobre medicamentos de la AEMPS, mayo 2010. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/1nfor_medicamentos-mayo10.pdf

La Hoja de Evaluación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de la Región de Murcia, cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos. Cualquier interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a los Servicios de Farmacia de su Gerencia de Área o al servicio de Gestión Farmacéutica del SMS.

Comité editorial: Amelia de la Rubia Nieto; Francisco Manuel Sánchez Rodríguez, Eduardo Salas Martín, Isabel Susana Robles García, Montserrat Llopis Fernández, Josep Pastor Cano, Juan Miguel Bernal Montañés, Juan Carlos Ruiz Ramírez, Francisco Valiente Borrego, Rafael Herrero Delicado, Ana Aranda García.

Edita:
Servicio Murciano de Salud

ISSN:
1887-228X

Depósito Legal:
D.L. 1818-2006

Diseño y Maquetación:
Publicidad líquida

Imprime:
Selegráfica