



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osanet.euskadi.net/cevime/eu](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu)


Osagai aktiboa:

## EZETIMIBA

Merkatu izena eta aurkezpena:

EZETROL® (MSD/SP)

10 mg-ko 28 konprimutu (51,41 €)

Aitortu beharreko eszipientek:

Medikamentua emateko baldintzak:

Ebaluazio data:

Merkaturatze data:

Baimentzeko prozedura:

Laktosa

Errezeta medikoarekin

2008ko urria

2004 urtea

Elkarren onarpena

Kalifikazioa:

EZIN DA BALIOETSI:  
INFORMAZIO URRIEGIA

Medikamentuari buruz eskuragarri dagoen informazioa urriegia da, ez da erabakigarria edo ez dago kalitateko entseu klinikorik konparatzaile egokiekin alderatuz, beraz, ezinezko da egiten duen ekarpen terapeutikoaren maila identifikatzea.

Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordeak (MBEBak) **EZETIMIBA** ebaluatu du, momentu honetan erabilgarri dagoen ebidentzia zientifikoan oinarriturik. Ebaluazioa egin ondoren zera gomendatzen du:

**Erikor-hilkortasun kardiobaskularra murrizten dutela frogatu duten tratamendu hipolipemiagarriak erabiltzen jarraitzea, ezetimibari buruz erabilgarri dagoen informazioak ez baitu bide ematen beronen erabilpena gomendatzeko paziente talde jakin batekin.**

Ezetimiba kolesterolaren eta jatorri begetaleko beste esterol batzuen zurgapenaren inhibizio selektibo baten bitartez eragiten duen hipolipemiagarri bat da.

**Eraginkortasuna:** merkaturatu zenetik lau urte igaro eta gero, oraindik ez da argitaratu entseu kliniko bakar bat ere onarturiko indikazioetan dituen erikortasun-hilkortasun emaitzak dakartzanik; bitarteko aldagaian duen eragina bakarrik aztertu da, batez ere c-LDL-aren murrizpena (iraupen laburreko entseuak, 6-24 asteoak) eta entseu bakar bat (ENHANCE) arteria karotidaren barne-erdiaren lodieraren murrizpena neurtzen duena (2 urte).

Hiperkolesterolemia primarioa zeukaten pazienteekin, ezetimibak monoterapien nabarmenki murriztu zituen, plazeboarekin alderatuta, c-LDL mailak, gutxiago halere estatinak monoterapien erabilita lortzen dena baino. Estatinekin konbinaturiko tratamenduan, ezetimibak murrizpen esanguratsu eta gehigarriak lortu zituen c-LDL mailetan estatinak monoterapien lortzen zituenekin alderatuta. ENHANCE entseian ez zen sumatu aldaketarik barne-erdiaren lodieran, c-LDL mailak murriztu ziren arren. Entseu honen emaitzek eztabaidak sortu dituzte arrisku kardiobaskularren murrizpenean farmakoek duten eraginkortasunaren neurri gisa aldagai subrogatuak erabiltzearen egokitasunari buruz.

Hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa daukaten pazienteekin entseu bakar bat egin da, eta bertan ezetimibak estatina batekin batera administraturik era esanguratsuan murriztu zuen c-LDL maila, estatinekin monoterapien dosi altuak hartuta lortzen zenarekin alderatuta. Sitosterolemia zeukaten pazienteekin, plazeboarekin alderatuz eginiko beste entseu batean, sitosterol mailak era esanguratsuan murriztu zituen. Bi egoera klinikoetan ere, erabilgarri dagoen ebidentzia urria da.

**Segurtasuna:** epe laburrera, argitaratu diren entseu klinikoek datuek ezetimibaren tolerantzia ona erakusten dute, bai monoterapien eta bai estatinekin konbinaturiko tratamenduan. Monoterapien sumatu diren kontrako efektu ohikoenak honako hauek izan dira: arnas infekzioak, muskulu-hezurretako asaldak, buruko mina, bizkarreko mina eta urdail-heste-etako arazoak. Epe luzeagora, 4 urteko segimendua egin zitzaion entseu batean, aurkitu zen estatistikoki era esanguratsuan gehitzen zela minbizien eta minbiziagatiko heriotzen kopurua ezetimiba+simbastatina taldean plazebo taldearekin alderatuta. Horrek kezka handia sortu du eta ezinbestekotzat jotzen da informazio gehiago edukitzea, farmako berri honen onura/arrisku balantzea behar bezala ezarri ahal izateko.

Orain bertan egiten ari diren entseuen (IMPROVE-IT eta SHARP) emaitzak ezagutzen ez diren bitartean erikor-hilkortasunez dauden zalantzak argitzeko, eta epe luzera duen segurtasunaren daturik ez dagoen bitartean, ezetimiba ez litzateke erabili behar ohitura gisa prebentzio kardiobaskularrerako arriskuko pazienteekin.

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

## Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: \*

Hobekuntza terapeutiko handia: \*\*\*

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: \*\*

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ?

**Idazkuntza Batzordea:** Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M<sup>o</sup> Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa aterata da. Ebaluazio hori interesatu gutzien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Hemen aurkezten den informazioa orainago eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

## INDIKAZIO ONARTUAK<sup>1</sup>

### Hiperkolesterolemia primaria (familiar heterozigotikoa eta ez familiarra):

**Estatina batekin aldi berean**, dietaren tratamendu laguntzaile gisa estatinarekin bakarrik behar bezala kontrolaturik ez dauden paziententzat.

**Monoterapian**, dietaren tratamendu laguntzaile gisa estatina desegokia gertatzen zaien edo toleratzen ez duten pazienteentzat.

### Hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa (HFHo):

**Estatina batekin aldi berean**, dietaren tratamendu laguntzaile gisa. Pazienteek hartu ahal izango dituzte beste tratamendu osagarri batzuk (adibidez, LDLen aferesiak).

### Sitosterolemia homozigotikoa (Fitosterolemia):

**Monoterapian**, dietaren tratamendu laguntzaile gisa.

Estatina batekin konbinaturik erabiltzea **kontraindikaturik** dago haurdunaldian eta edoskitzaroan eta hepatopatia aktiboa edo transaminasen igoera etengabeak eta jatorri ezezagunekoak jasaten dituzten pazienteentzat.

## POSOLOGIA ETA ADMINISTRATZEKO ERA<sup>1</sup>

Gomendatzen den dosia 10 mg/egun da, ahotik, elikagaiekin zein gabe. Pazienteak dieta hipolipemiagarria jarraitu behar du.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Onarturiko indikazioetan ez dago erikor-hilkortasun emaitzak aztertzen dituen entseurik; bakarrik aldagai subrogatuekin eginiko entseiuak: c-LDLaren murrizpena edo arteria karotidaren barne-erdiaren lodieraren aldaketa. Une honetan bi entseiu daude (SHARP eta IMPROVE-IT), oraindik amaitu gabe, datozen urte hauetarako, beren aldagai nagusizat erikor-hilkortasun kardiobaskularreko aldagai konposatuak dituztenak<sup>2</sup>.

### Hiperkolesterolemia primaria

Dauden azterketa guztiak iraupen laburrekoak dira (6-24 aste)<sup>3-14</sup>.

**Monoterapia: Ezetimiba (EZE) vs plazeboa:** egin diren 2 EKAen analisi bateratuak c-LDL zuzen basalaren %17,4ko batez besteko murrizpena erakutsi zuten, plazeboarekin %0,3ko gehikuntza ikusten zen bitartean ( $p < 0,01$ ). Ez da argitaratu EZE beste hipolipemiagarriekin alderatzen duen azterketarik (fibratuak, erretxinak)<sup>2</sup>.

**Estatinarekin elkarturik: EZE + estatina vs estatina soilik:** aldagai nagusizat c-LDLaren murrizpena zuten sei EKAetan<sup>6-11</sup>, administrazio konbinatu bakoitzeko c-LDL zuzenaren murrizpen gehigarria, bere estatina monoterapian hartuta lortu zena baino %12-15 altuagoa izan zen.

EZE+simbastatina vs atorbastatina konparatuz, entseiu bat dago argitaratua<sup>13</sup> eta bertan, 24. astean, EZE+simbastatina taldeak c-LDLaren murrizpen estatistikoki esanguratsu bat lortu zuten: %7koa.

14 asteko iraupeneko beste entseiu batean<sup>14</sup>, EZE+atorbastatina 10 mg vs atorbastatina 20 mg alderatu ziren; EZE+atorbastatina taldean pazienteen %22ak lortu zuten c-LDL  $\leq 100$  mg/dL, monoterapiako taldean, berriz, %7ak bakarrik ( $p < 0,01$ ).

**EZE + estatina vs estatina + beste hipolipemiagarri batzuk (fibratuak, erretxinak):** ez da argitaratu azterketarik.

Iraupen luzeeneko entseiu (2 urte) oraindik orain argitaratu den **ENHANCE<sup>15</sup>** izan da; hor aldagai nagusizat karotidaren barne-erdiaren lodieran duen efektua hartu da, arrisku kardiobaskularren beste aldagai subrogatu bat. Entseiu honetan EZE+simbastatina 80 mg eta simbastatina 80 mg monoterapian alderatzen dira. Bi urteren buruan, lodiera, murriztu beharrean, areagotu egin zen bi taldeetan balio basalari dagokionez, halere, bi taldeen arteko desberdintasuna ez zen izan estatistikoki esanguratsua. EZE+simbastatina elkarte simbastatina monoterapia baino eraginkorragoa izan zen c-LDLa murrizten (%58 vs %41). Entseiu honen emaitzek eztabaidak sortu dituzte arrisku kardiobaskularren murrizpenean farmakoek duten eraginkortasunaren neurri gisa aldagai subrogatuak erabiltzearen egokitasunari buruz<sup>16-19</sup>.

**SEAS** entseiu<sup>20</sup> estenosi aortiko arin-moderatu asintomatikoa zeukaten pazienteek (EZE eta estatinentzat onartua ez dagoen indikazioa) EZE + simbastatina 40 mg edo plazeboa hartu zuten 4 urtez. Aldagai nagusizat jazoera kardiobaskular larrien aldagai konbinatu bat erabili zen. EZE+simbastatina konbinazioak, batez beste 76 mg/dL murriztu zuten c-LDLa entseiu iraun zuten bitartean; halere, ez zen sumatu desberdintasun estatistikoki esanguratsurik bi taldeen artean jazoera kardiobaskular larriei dagokienez.

**Hiperkolesterolemia familiar homozigotikoa (intzidentzia 1/1.000.000):** estatinekiko tratamenduan eta dietan, LDL-aferesiarekin edo gabe, zeuden 50 pazienterekin eginiko entseiu bakar batean, EZE gehitzean, c-LDLaren murrizpen gehigarria %14koa izan zen, estatina bat dosi altutan monoterapian hartu zutenekin alderatuta<sup>21</sup>.

**Sitosterolemia homozigotikoa:** 37 pazienterekin eginiko 8 asteko iraupeneko entseiu bakar batean, EZE<sup>21</sup> murriztu zituen sitosterol mailak, plazebo taldean %4,0ko gehikuntza gertatu zen bitartean<sup>22</sup>.

## SEGURTASUNA

Monoterapian, gehien deskribatu diren kontrako jazoerak honako hauek izan dira: arnas infekzioa, muskulu-hezurretao asaldak, buruko mina, bizkarreko mina eta urdail-hesteetako arazoak. CPK, ALT eta AST igoerak antzekoak izan ziren plazebo taldean<sup>2</sup>.

Estatinarekin konbinaturiko terapian segurtasun profila estatinak monoterapian duenaren antzekoa da.

EZErekin orain arte argitaratu den iraupen luzeeneko entseiu (4 urte) (SEAS)<sup>20</sup> minbizien eta minbiziatik heriotzen kopuruan igoera estatistikoki esanguratsu bat sumatzen da EZE+simbastatina taldean plazebo taldearekin alderatuta. Oraindik amaitzeko dauden SHARP eta IMPROVE-IT entseiu emaitzen analisiak ez dirudi hori berresten dutenik; halere, epe luzeko ikerketa hauen behin betiko emaitzak argitaratzen ez diren bitartean, EZEren segurtasunak zalantza jarraitzen du.

### Oharrak eta arretazko neurriak<sup>1</sup>

- Transaminasen igoerak (normalitatearen goiko muga baino  $\geq 3$  aldiz gehiago). EZE estatina batekin administratzen denean, funtzio hepatikoaren probak egin behar dira tratamenduaren hasieran.
- Miopatiaren arriskua.
- Laktosa dauka: galaktosaren intolerantziako herentziazko arazo ezohikoak edo glukosa zein galaktosaren zurgapen arazoak dituzten pazienteek ez dute hartu behar.

### Nola erabili egoera berezietan<sup>1</sup>

- 10-17 urteko haur eta nerabeek: esperientzia mugatua.
- Ez da gomendatzen gutxiegitasun hepatico moderatu zein larriaren kasuan.

### Interakzioak<sup>1</sup>

- Behazun azidoen bahitzaileak (kolestiramina): EZE gutxienez 2 ordu lehenago edo lau ordu geroago administratu behar da.
- Fibratuak: ez da gomendatzen EZErekin batera hartzea.
- Ziklosporina: EZErekin tratamendua hasten denean, zaindu egin behar dira ziklosporina kontzentrazioak.

## TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

Estatinak dira hiperkolesterolemiaren tratamendurako aukerako tratamendua, epe luze prebentzio sekundarioan erikor-hilkortasun kardiobaskularreko arriskua gutxitzen dutela frogatu dutelako, eta erikortasuna prebentzio primarioan. Beren eraginkortasuna frogatu duten beste aukera terapeutiko batzuk truke ionikoko erretxinak eta fibratuak dira (hauekin ez da konparatu EZE).

c-LDL mailen eta erikor-hilkortasun kardiobaskularren arteko lotura frogatua dago baina konplexua da; horregatik tratamendua, lipidoen maneiuari buruzko EAEko Praktika Klinikoko Gidaren arabera, prebentzio primario gisa arrisku koronarioa hartu behar da kontuan eta prebentzio sekundario gisa gaixotasun kardiobaskularren presentzia, ez bakarrik c-LDLaren zifra. Farmako berrien emaitza klinikoetara lipido plasmatikoe-tako aldaketen estrapolazioa egitean arreta handiz jokatu behar da.

EZEK, oraingoz, arrisku kardiobaskularra iragartzeko aldagai subrogatu baten bidez (c-LDLaren murrizpena) frogatu du bere eraginkortasuna; halere, ez du frogatu onurarik beste aldagai subrogaturen bat erabiltzen duten entseiuetan, hau da, karotidaren barne-erdiaren lodiera. Kontraesan honek argi erakusten du arrisksutsua dela aldagai subrogatuak bakarrik baloratzea farmako batek jazoera kardiobaskularren agerpena prebenitzeko daukan eraginkortasuna erabakitzeo. Eriko-hilkortasun emaitzak beharrezkoak dira tratamendu bat ezarztearen egokitasuna erabakitzeo, batez ere prebenitzeko eta populazio sektore ugari bati zuzenduak direnean, EZEren kasuan bezala.

Bestalde, EZEK epe luze duen segurtasuna oraindik zalantza dagoen eta argitu beharreko auzia da.

Hori dela eta, erabilgarri dagoen informazioak ez du bide ematen paziente talde jakin batean EZE erabiltzeari buruzko gomendiorik egiteko.

Erreferentzia bibliografiko guztiak erabilgarri daude EZETIMIBA-REN EBALUAZIO TXOSTENEAN, helbide honetan:  
<http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu>