

# AZTERTUKO DEN MEDIKAMENTU BERRIA

## MEDIKAMENTU BERRIEN EBALUAZIO-BATZORDEA

<http://www.osanet.euskadi.net>  
(profesionalak)

2005-106 Zk

### OMEGA-3 GANTZ-AZIDOEN ESTEREAK (EIKOSAPENTANOIKOA/DOKOSAHEXANOIKOA)

#### Merkatuko izena eta aurkezpena:

OMACOR® (Ferrer Internacional)  
28 kapsula bigun, 1 g (24,95 €)  
(%46 azido eikosapentanoikoa etil ester, eta %38 azido dokosahexanoikoa etil ester)

#### Medikamentua emateko baldintzak:

Mediku-errezetarekin

**Ebaluazio-data:** 2005eko iraila

**Merkaturatze-data:** 2005eko apirila

**Baimentzeko prozedura:** Elkarren onarpena

**Kalifikazioa: ESPERIENTZIA KLINIKO EZ NAHIKOA**

¿?

Espezialitate farmazeutiko berriaz erabilgarri dagoen bibliografia urregia da konklusiorik ezartzeko.

Medikamentu Berrien Ebaluazio-batzordeak (MBEBak) **OMEGA-3 GANTZ-AZIDOEN ESTEREAK** ebaluatu du, momentu honetan erabilgarri dagoen ebidentzia zientifikoan oinarriturik. Ebaluazioa egin ondoren zera gomendatzen du:

**MIA ostein:** EPA/DHAr dagokion informazio erabilgarriak, ez du gaur egungo ekarpen terapeutikoari buruzko hitz egiteko aukerarik ematen.

**Hipertriglizeridemia:** fibratoak erabiltzen jarraitzea, EPA/DHAr dagokion informazio erabilgarriak (4 gramoko dositan) ez duelako gaur egungo bere ekarpen terapeutikoari buruz hitz egiteko aukerarik ematen, eta bere segurtasunari buruzko zalantza garrantzitsuak daudelako.

Omega-3 gantz-azidoen (EPA/DHA) gehigarriak, **miokardio-infartu baten ondorengo bigarren mailako prebentzioan** tratamendu laguntzaile gisa erabiltzen dira, erreferentziako tratamenduekin konbinatuz, eta **hipertriglizeridemia endogenoan**, dietaren osagarri gisa, neurri dietetikoak berez erantzun egoki bat sortzeko behar bestekoak ez direnean (IV motakoa monoterapiaren eta IIb/III motakoa estatinen konbinazioan, triglizeridoen kontrola behar bestekoa ez denean).

**Miokardio-infartu baten ondorengo bigarren mailako prebentzioan**, saiakuntza kliniko nagusiak (GISSI-P) bere emaitzen baliozkotasuna arriskuan jartzen duten urritasun metodologiko ugari ditu (hein handi batean estatinak direla-eta izan daitezkeenak), eta haien estrapolazioa ezinezko bihurtzen dute; hortaz, **ezezagunak dira EPA/DHA delakoaren gramo baten ekarpenak izan ditzakeen onurak gurea bezalako infartu osteko pazienteen biztanleria batean, dieta mediterraneoarekin eta estatinen erabilera-maila altuarekin.**

**Hipertriglizeridemia**n, EPA/DHA delakoak 4 gramoko dositan, gemfibroziloak baino neurri txikiagoan triglizerido-mailak murrizten ditu. Horrez gain, bigarren mailako hipertriglizeridemia endogenoan (esaterako, diabetes mellitus), esperientzia oso mugatua da. **Hiperlipidemia konbinatuan**, 4 gramo EPA/DHA estatinen tratamenduari gehitzeak, triglizerido-mailen murrizketa gehigarria lortzen duela dirudi, eta ez da larriak diren segurtasun-arazorik nabaritu, nahiz eta saiakuntzak oso mugatuak izan (paziente-kopuru urria, iraupen laburra), eta **emaitzak erikortasun-hilkortasunaren murrizketa kontuan hartuz ez neurtu. Gainera, ez da ezagutzen epe luzera EPA/DHA delakoaren dosi altuen (4 g) erabileraren segurtasuna**, eta hori oso garrantzitsua da, dosi horiek in ikusi den odoljario-denboraren gehikuntza kontuan hartzen bada.

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

#### Kalifikatzeko aukerak:

Interesgarria	★★★
Zer edo zer ona badu	★★
Ona da egoera konkretuetarako	★
Ez du ezer berririk aportatzen	●
Esperientzia kliniko ez-nahikoa	¿?

#### TRATAMENDUAREN KOSTUA/EGUN (€)

EPA/DHA (1.000 mg)	0,89						
EPA/DHA (4.000 mg)						3,56	
Gemfibrozilo (1.200 mg)	0,48						

## INDIKAZIO ONARTUAK

- 1) Tratamendu laguntzailea **miokardio-infartu akutuen (MIA) osteko 2. mailako prebentzioan**, erreferentziako tratamenduekin konbinatuz.
- 2) **Hipertrigliceridemia endogenoan**, dietaren osagarri gisa, neurri dietetikoak berez behar bestekoak ez direnean (IV mota monoterapian eta IIb/III mota estatinekin konbinatuz, trigliceridoen kontrola behar bestekoa ez denean).

## EKINTZA MEKANISMOA

Lipido plasmaticoengan eragina daukate trigliceridoen (TG) maila murriztu eta homeostasia eta arteria-presioan ere eragina daukate. TG sintesia murrizten dute gibelean eta gantz-azidoen  $\beta$ -oxidazioa gehitzen dute; horrek, TGren jaitsiera ere sortzen du. LDL-C gehitu egiten dute hipertrigliceridemia duten paziente batzuetan. HDL-C gehitzea fibratoekin baino askoz baxuagoa da, eta ez da iraunkorra. Epe luzera (>1 urte) duen lipidoen eragin erreduktorea ez da ezagutzen. EPA/DHA tratamenduak, tronboxano A2 delakoaren produkzioa gutxitzen du eta odoljario-denbora pixka bat gehitzen du.

## FARMAKOZINETIKA

EPA/DHA metabolismoarako 3 bide daude: 1) gibelera garraiatzen dira, eta han lipoproteinatan sartzen dira, ondoren lipido periferikoen biltegietara eramaten dituzte. 2) zenbait eikosanoideren aitzindari gisa aritzen dira. 3) behar den energia lortzeko oxidazioa.

## POSOLOGIA ETA ADMINISTRATZEKO ERA

**MIA ostean:** egunean kapsula 1. **Hipertrigliceridemia:** hasieran eguneko 2 kapsula. Erantzun egokia lortzen ez bada, dosia gehitu daiteke eguneko 4 kapsula hartuz. Kapsulak elikagaiekin batera har daitezke. Ez dago informaziorik EPA/DHA delakoaren erabileraz haurrengan, >70 urteko pazienteengan, edo gibeledako disfunzioan. Giltzurruneko disfunzioari buruzko informazioa mugatua da.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA

**MIA ostean:** MIAren ondorengo 2. mailako prebentzioan EPA/DHA delakoaren eraginkortasuna ebaluatzeko tamainarik handiena duen etorkizuneko AEB da GISSI-P. AEB ireki bat da, orain dela gutxi MIA izan duten 11.324 paziente dituen, eta dieta mediterraneo batekin lotutako prebentziozko tratamendu bat jaso zezaketena. 3,5 urteko jarraipena egin ondoren, EPA/DHArekin tratatutako pazienteek eraginkortasunaren bi aldagai nagusitan murrizketa esanguratsua izan zutela nabaritu zen, tratamendurik gabeko kontrol-taldearekin konparatzean. Lehenengo aldagaian (arrazoi guztien-gatik heriotza, IM ez hilgarria eta ictus ez hilgarria), nabaritu zen %15eko arrisku erlatiboaren murrizketa bat (KT %95 %2-26;  $p=0,023$ ) eta %2,3ko RAR bat. 2. aldagai nagusian (heriotza kardiobaskularra, IM ez hilgarria eta ictus ez hilgarria), nabaritu zen %20ko arrisku erlatiboaren murrizketa bat (KT %95 %5-32;  $p=0,008$ ) eta %2,2ko RAR bat. Saiakuntzak barruko balioz-kotasuna arriskuan jartzen duten mugaketak agertzen ditu (saiakuntza irekia, altua galeren %, MIAren 2. mailako prebentziorako estatinadun pazienteen % oso txikia zen; eta horrek, gure ingurunean tratamenduen errealitatekin ezberdina da, eta gainera, laginaren tamaina aldagai nagusian %20ko murrizketa batentzat kalkulatu zen). Kanpoko balioz-kotasunari dagokionez, azterlanaren hasieratik (1993) MIA osteko pazienteen tratamenduen gomendioetan izandako aldaketak direla-eta, bere emaitzak ezin dira gaur egungo egoerara estrapolatu, infartua izan duten pazienteen biztanleria batean eta estatinen kontsumo orokortua dutenengan EPA/DHArekin administrazioaren ondorioak zeintzuk izango ziren ez dakigulako.

**Hipertrigliceridemia:** EPA/DHArekin eraginkortasuna egiaztatu da gemfibrozilo delakoaren aurrean, 12 asteko bi saiakuntzen bitartez. Van Dam saiakuntza ausaz hartutako hipertrigliceridemia larria zeukaten 89 pazienteekin egin zitzaion, eguneko 4 gramo EPA/DHA edo eguneko 1,2 gramo gemfibrozilo hartu behar zutelarik. TGren murrizketa %28,9koa eta %51,2koa izan zen, hurrenez hurren ( $p=0,007$ ). Bi taldeen artean ez zen ezberdintasun adierazgarriarik egon kolesterolo osoaren eta VLDL-C delakoaren murrizketan. HDL-C bi taldetan gehitu zen, baina askoz gehiago gemfibrozilo delakoan (%27,9 vs %1,2 EPA/DHArekin,  $p=0,012$ ). Beste saia-

kuntzak (Stalenhoef), lehen mailako hipertrigliceridemia zeukaten 28 paziente barne hartu zituen, eguneko 4 gramo EPA/DHA edo eguneko 1,2 gramo gemfibrozilo hartu zutelarik. Ez zen desberdintasun adierazgarriarik egon bi tratamenduen artean neurtutako parametro lipidiko batean ere ez.

**Hiperlipidemia konbinatuan,** AEB batek (Durrington) eguneko 4 gramo EPA/DHArekin eragina aztertu zuen plazeboaren aurrean kardiopatia koronarioa eta hipertrigliceridemia zeukaten 59 pazienteengan, simvastatina (eguneko 10-40 mg) hartu arren. Itsu bikuneko saiakuntzak 24 aste iraun zituen, eta jarraian 24 aste fase irekian. TGek %20-30ko jaitsiera izan zutela ikusi zen ( $p<0,005$ ), eta VLDL-C delakoak %30-40koa ( $p<0,005$ ), maila basalekin edo plazeboarekin konparatuz.

## SEGURTASUNA

### Kontrako erreakzioak

Sarrien gertatu diren kontrako erreakzioak alterazio gastrointestinalak eta goragaleak izan dira.

### Oharrak eta arretazko neurriak

Odoljario-denboraren gehitzea dela eta (4 g), antikoagulanteak hartzen dituzten pazienteak monitorizatu behar dira, eta beharrezkoa bada dosia egokitu behar da. Ez dira erabili behar hipertrigliceridemia exogenoa dutenekin (1 mota hiper-kilomikronemia). **Esperientzia mugatua dago, bigarren mailako hipertrigliceridemia endogenoan (bereziki, kontrolatu gabeko diabetesean).**

### Nola erabili egoera berezietan

Gibeledako alterazioa duten pazienteetan (4 g) beharrezkoa da funtzio hepatoaren (ASAT eta ALAT) monitorizazio erregular bat. Haurdunaldian eta edoskitzaroan ez dago bere erabilerari buruzko daturik.

### Interakzioak

Aho bidezko antikoagulanteak.

## TERAPEUTIKAN DAGOKION LEKUA

**MIA ostean:** GISSI-P saiakuntzak infartua eduki eta prebentziozko tratamenduak hartzen zituzten pazienteekin eguneko 1 gramo EPA/DHA administratzeak %15eko arrisku erlatiboaren murrizketa lortzen zuela erakutsi arren, eraginkortasunaren aldagai konbinatuan (heriotza, infartu ez larria eta ictus ez larria) tratamendurik ez hartzearekin konparatuz, saiakuntzaren barruko balioz-kotasun mugatuak eta bere emaitzak gure ingurunera estrapolatzeko zailtasunak (estatinen gutxi erabiltzeagatik tratamenduen ondorioen gainestimazioa dela eta), EPA/DHArekin buruz dagoen informazioa oso erabakigarria ez izatea eta miokardio-infartu bat izan ondoren bere ekarpen terapeutiko posiblea behar bestekoa ez izatea eragiten dute.

**Hipertrigliceridemia endogenoa:** Omega-3 gantz-azidoak egunean 3-4 hartzeak, TG serikoen maila %25-30ean murrizten du, eta LDL-C delakoan %5-10eko gehikuntzak sortzen ditu eta HDL-C delakoan %1-3koa, baina horien ondorio klinikoak ezegunak dira. Beste terapia farmakologiko batzuek, TGren murrizketa altuagoak lortzen dituzte. EPA/DHArekin saiakuntzak beste terapia batzuen aurrean hipertrigliceridemiari dagokionez, bi AEBtara mugatzen dira gemfibrozilo delakoaren aurrean, 12 asteko iraupena dute eta laginaren tamaina txikia da; horietan, gemfibrozilo delakoa nagusitu egin zen. Bestalde, gantz saturatuen ingestaren murrizketa dietetikoak, ariketa aerobikoarekin konbinatuz, TGren funtsezko murrizketak (%20-24) eragiten ditu. Horregatik, hipertrigliceridemiaren tratamenduari, hasiera batean farmakologikoak ez diren neurriekin ekin behar zaio, hala nola: dieta, ariketa, pisua kontrolatzea, alkohol gutxiago hartzea eta kontrol gluzemiko zorrotza. **Tratamendu farmakologikoa behar izanez gero, fibratoak lehenengo aukera izango dira.**

**Hiperlipidemia konbinatuan,** EPA/DHA delakoa estatinen tratamendura gehitzeak, TG-mailen murrizketa gehigarria lortzen dela erakutsi du, larriak diren segurtasun-arazorik agertu ez delarik. Hala ere, ez da erikortasun-hilkortasunari dagokionez eraginkortasun-emaitzak neurtzen dituen AEB bat bera ere egin.

Beraz, **omega-3 gantz-azidoek hipertrigliceridemiaren tratamenduan dakarten benetako onura zein den oraindik zehaztu gabe dago, bihotz-hodietako gertaeren murrizketari dagokionez behintzat. Gainera, ez dakigu epe luzera EPA/DHA (4 g) delakoaren dosi altuak erabiltzea segurua den ala ez;** eta hori oso garrantzitsua da, dosi horiekin nabaritu den odoljario-denboraren gehitzea kontuan hartzen bada.

### Idazkuntza Batzordea:

Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Anabel Giménez, Josu Ibarra, Nekane Jaito, Itsasne Lekue, Eulali Mariñalena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Mújica, Elena Ollolquiegui, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumenera dago <http://www.osanet.euskadi.net> 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)

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