



Ebaluazio txosten osoa:  
[www.osakidetza.euskadi.net](http://www.osakidetza.euskadi.net)



Elkarketa berria:

# SINBASTATINA/EZETIMIBA

## Botikak konbinatuta erabili behar badira, hobe da kolestiraminarekin batera erabiltzea sinbastatina

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

**INEGY® (Merck Sharp Dohme), VYTORIN® (Rovi)**

20 mg/10 mg, 28 eta 100 konp. (54,53 € eta 125,94 €),  
40 mg/10 mg, 28 eta 100 konp. (56,54 € eta 130,60 €)

Adierazi beharreko eszipientek: Laktosa  
Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta  
Ebaluazio-data: 2011ko ekaina  
Merkaturatze-data: 2010eko iraila  
Baimentze-prozedura: Elkarren onarpena

Kalifikazioa: **EZ DAKAR HOBEKUNTZA TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Sinbastatina/ezetimibaren konbinazio berria (dosi finkoetan) baimendu dute dietaren tratamendu osagarri gisa erabiltzeko, hiperkolesterolemia primarioa (famiario hiperkolesterolemia heterozigotikoa eta famiarioa ez dena) edo hiperlipidemia mistoa duten pazienteetan, produktu bat konbinatuta erabiltzea gomendagarri jotzen denean: hau da, estatina bakarrarekin ondo kontrolatuta ez dauden pazienteetan edo jada estatina batekin eta ezetimibarekin tratatu direnetan. Famiario hiperkolesterolemia homozigotikoan, dietaren tratamendu osagarri gisa erabiltzeko gomendatzen da. Pazienteek tratamendu osagarriak ere har ditzakete.

Sinbastatina eta ezetimibaren baterako erabilera aztertzen duten saio klinikoaren emaitzek erakusten dute sinbastatinarekin egiten den tratamenduari ezetimiba gehitzen bazaio are gehiago jaisten dela LDL-kolesterolaren maila. Hala ere, inongo saio klinikotan (metodologiaren aldetik behar adinako kalitatea dutenetan) ez da frogatu horrek abantaila klinikorik dakarrenik; ez da haren eraginkortasunik ere frogatu, hiperkolesterolemiarekin loturiko morbiditate eta heriotza-tasa murrizteari dagokionez.

Sinbastatina/ezetimiba konbinazio berriarekin jakinarazi diren kontrako ondorioak monoterapia bakoitzarentzat jakinarazi diren antzekoak dira: zefalea, zorabioa, nekea, urdail-hesteetako asaldurak eta mialgia. Ezetimibarekin maizago ager daitezke estatinekin erlazionatzen diren muskulu-arazoak.

Monoterapiaren hartzen den ezetimiba ez da ez lehen aukerako ez bigarren aukerako botika; izan ere, hiperkolesterolemia murrizteko eraginkorra dela frogatua egonik ere, ez du eraginkortasun hori erakutsi bihotz-hodietako arazoak prebenitzeko garaian. Estatinak hartzen dira lehen aukerako botika gisa dislipemia tratatzeko, pazientearen bizitza-estiloari buruzko neurri ez-farmakologikoak eraginkorak ez direnean; zehazki esateko, sinbastatina da gomendatzen den lehen aukerako estatina, bihotz-hodietako arazoak prebenitzeko duen eraginkortasun klinikoa frogatuta dagoelako eta kostu/eraginkortasun erlaziorik onena duelako. Terapia konbinatua erabiltzea beharrezkoa denean, hainbat egilek gomendatzen dute sinbastatina hartu beharko litzatekeela eraginkortasun klinikoa frogatua duten beste hipolipemiatzaile batzuekin batera (kolestiraminarekin batera). Aurrez esandako guztiagatik, sinbastatina/ezetimiba konbinazio berriak ez dakar aurrerabiderik dislipemiaren terapeutikan.

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: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>o</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera 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)

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

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

## ERABILERA ONARTUAK<sup>1</sup>

Dietaren tratamendu osagarria hiperkolesterolemia primarioa (famiario hiperkolesterolemia heterozigotikoa eta famiarioa ez dena) edo hiperlipidemia mistoa duten pazienteetan, produktu bat konbinatuta erabiltzea gomendagarri jotzen denean: hau da, estatina bakarrarekin ondo kontrolatzen ez diren pazienteetan edo jada estatina batekin eta ezetimibarekin tratatu direnetan. Famiario hiperkolesterolemia homozigotikoan dietaren tratamendu osagarri gisa erabiltzeko gomendatzen da konbinazioa. Pazienteek tratamendu osagarriak ere har ditzakete (adibidez, dentsitate txikiko lipoproteinen [LDL-en] aferesia).

**Kontraindikazioak<sup>1</sup>:** haurdunaldia eta edoskitzaroa, gibelesko gaixotasun aktiboa edo transaminasa serikoen maila etengabe altu izatea, CYP3A4aren inhibitzaile indartsuekin batera hartzea (besteak beste, itrakonazola, ketokonazola, eritromizina, klaritromizina, telitromizina, GIBaren proteasaren inhibitzaileak eta nefazodona).

## POSOLOGIA ETA HARTZEKO MODUA<sup>1</sup>

Ahotik hartzen da. Hiperkolesterolemia tratatzeko erabiltzen den ohiko dosia eguneko 20/10 mg edo 40/10 mg da, eta famiario hiperkolesterolemia homozigotikoa tratatzeko erabiltzen dena, berriz, eguneko 40/10 mg edo 80/10 mg (dosi hori ez dago merkaturatuta); dosi bakarra hartzen da, gauzez, elikagaiekin batera ala elikagarrik gabe.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>2-20</sup>

Sinbostatina/ezetimiba konbinazioaren ebaluazio-txostenak plazeboarekin konparatzeko eginiko saioak ditu batez ere, bai eta konbinazioko printzipio aktiboetako bakarrarekin alderatzekoak edo beste estatina batekin alderatzekoak ere; proba horietan, LDL-kolesterola murriztea da aldagai nagusia. Proba horiek bihotzeko arazoaren aurrekariak dituzten/ez dituzten pazienteekin eta 2. motako diabetesa dutenekin /ez dutenekin egin dira; paziente horietan, monoterapiari hartutako estatina batekin eginiko tratamendua nahikoa ez zela jotzen zen<sup>2</sup>.

Sinbostatina eta ezetimibaren baterako erabilera aztertzen duten proba klinikoaren emaitzek erakusten dute LDL-kolesterolaren maila gehiago jaisten dela ezetimiba gehitzen denean estatina monoterapiari erabiltzen direnean baino<sup>3-9</sup>.

Argitaratu diren ikerketetan ez da inolako frogarik ageri sinbostatina eta ezetimiba konbinatuta erabiltzeko duen eraginkortasun klinikoari (bihotz-hodietako arazoaren ondoriozko morbiditatea eta heriotza-tasa) buruz<sup>10-16</sup>. Ikerketa horietako bat, SEAS ikerketa, sintomarik gabeko aorta-estenosi arina-moderatua zuten pazienteekin egin zen (paziente horietan ezin da ez ezetimibarik ez estatinarik erabili), eta, han, bihotz-hodietako arazoak prebenitzeko eraginkortasuna aztertu zen, plazeboarekin konparatuta. Ikusi zen sinbostatina+ezetimiba konbinatuta eginiko tratamendua ez zuela inolako eraginik izan, oro har, aorta-estenosiaren garapenean edo bihotz-hodietako arazo klinikoetan, bihotz-arterien by-pass kirurgian izan ezik; kirurgia hori aortako balbula aldatzeko unean egin zen eskuarki<sup>13</sup>.

Ausazko beste saio kliniko bat (SHARP ikerketa) giltzurrun-gutxiegitasun kronikoa zuten pazienteekin egin zen, bihotzkoaren edo bihotz-birbaskularizazioaren aurrekaririk ez zutenekin. Saio horretan, LDL-kolesterolaren maila murrizten zer eragin kliniko izan zuten aztertu zen. Aldagai nagusia arteriosklerosi-arazo larriak gertatzea izan zen (hau da, bihotzekoa, bihotzeko arazoak eragindako heriotza, iskemia-iktusa edo birbaskularizazio edozein prozedura). Sinbostatina+ezetimiba konbinazioa plazeboa baino eraginkorragoa izan zen bihotz-hodietako lehenengo arazo larriaren intzidentzia murrizteko<sup>17</sup>. Hala ere, saio horren emaitzak ez dira aski egungo gomendioa, eguneroko jarduerako klinikoan lehen aukerako botika gisa sinbostatina agintzen jarraitzeko, aldatzeko<sup>18</sup>.

Egun IMPROVE-IT saioa egiten ari dira; saio horretan, sinbostatina/ezetimiba konbinazioaren eraginkortasuna alderatzen da monoterapiari hartzen den sinbostatinarekin, bihotz-hodietako emaitzei dagokienez, bihotzeko gaixotasun akutua duten pazienteetan. Oraindik ez dira argitaratu azken emaitzak<sup>19</sup>.

Bihotzeko gaixotasunak izateko arrisku handia duten paziente helduetan dislipemia tratatzeko terapia konbinatuak eta dosi altuetan monoterapiari harturiko estatinekin duten eraginkortasuna alderatu dira modu sistematikoan, eta ondorioztatu da ez dugula eskura behar beste ebidentzia terapia konbinatuaren erabileraren alde egiteko, dosi altuetan monoterapiari harturiko estatinekin alderatuta<sup>20</sup>.

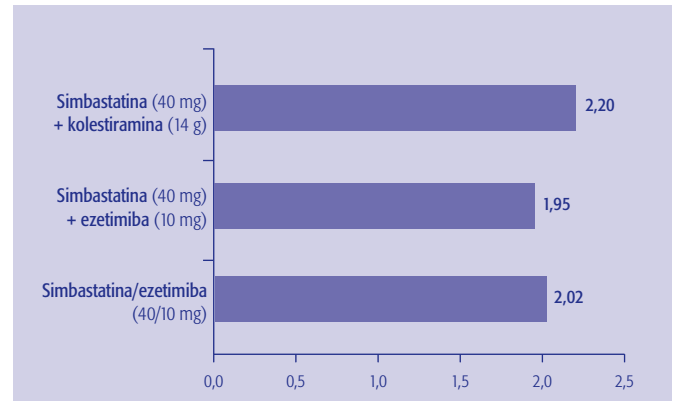
## SEGURTASUNA

Sinbostatina eta ezetimiba batera erabiltzeko askotan eragin dituen kontrako ondorioak hauek dira: zefalea, zorabioa, nekea, urdail-hes-teetako asaldurak eta mialgia. Eztabaida dago ezetimibak estatinekin

erlazioan diren muskulu-arazoak maizago agertzea eragiten duen edo ez esateko orduan<sup>20,22,23</sup>.

SEAS saioaren emaitzak argitaratu ondoren, FDA erakundeak ohartarazi zuen minbizi-kasuak areagotu egin zirela sinbostatina+ezetimiba konbinazioa hartu ondoren<sup>13</sup>. Sinbostatina eta ezetimibaren baterako erabilerarekin erlazioaturiko minbizi-arriskua aztertzeko helburuarekin, SEAS ikerketaren datuak aztertu ziren, SHARP eta IMPROVE-IT saioetan lehendik lortutako datuekin batera. Ondorioztatu zen datu denak batera aztertuta ez dagoela ebidentziarik estatinei ezetimiba gehitzean minbizi-kasuak areagotzen direla esateko; iraupen luzeagoko jarraipenak egin behar dira onura/arrisku erlazioa neurtzeko<sup>24</sup>.

## EGUNEKO KOSTUA (€)



## TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA

Dislipemiaren tratamenduan estatina hartzen dira lehen aukerako botika gisa, pazientearen bizitza-estiloaren gaineko neurri ez-farmakologikoak eraginkorrak ez direnean. Dosi ekipotenteetan, sinbostatina hartzen da lehen aukerako estatina gisa, bihotz-hodietako arazoak prebenitzeko duen eraginkortasun kliniko frogatua baitago eta kostu/eraginkortasun erlaziorik onena berak baitu<sup>2,25-29</sup>.

Estatinen ordezeko tratamendu gisa (intolerantzia-kasuetan edo interakzioak izateko arriskua dagoenean) edo haien osagarri gisa erabiltzeko, beste hipolipemiatzaile batzuk ere baditugu eskura, adibidez: fibratoak (gemfibroziloa), truke ionikoko erretxinak (kolestiramina), azido nikotinikoa eta ezetimiba<sup>26-28</sup>. Estatina baten eragina aski ez denean, hobe da beste aukera terapeutiko bat erabiltzea monoterapiari (botika eta dosia). Konbinazioa erabiltzea egoki ikusten denean, berriz, hobe da eraginkortasun kliniko frogatua duten botikak erabiltzea, hala nola kolestiramina<sup>32</sup>. Ezetimiba ez da ez lehen aukerako ez bigarren aukerako botika gisa hartzen; izan ere, kolesterol totala eta LDL-kolesterola murrizteko eraginkorra den arren, morbiditateari eta heriotza-tasari dagokionez zer eraginkortasun duen ez dago ezarrita<sup>2,30</sup>.

Berrikuspen eta gida batzuek plasman kolesterolaren maila jakin bat lortzea dute helburu; horren ondorioz, paziente gehiago tratatu dira, geroz eta estatina indartsuagoekin. Hala ere, ebidentzia askoren arabera, eragile horien onurarik garrantzitsuen dosi estandarrekin lortzen da. Dosi horiek bigarren mailako prebentzio gisa erabiltzen dira kolesterol totalaren edo LDL-kolesterolaren maila altua eta HDL-kolesterolaren maila baxua duten pazienteetan. Eskuarki, estatina guztiek antzeko eraginkortasuna dute bihotz-hodietako gaixotasunak prebenitzeko eta bihotzeko morbiditatea eta heriotza-tasa murrizteko garaian, hiperkolesterolemia duten pazienteetan<sup>31</sup>.

Sinbostatina eta ezetimibaren baterako erabilera balioesten duten saio klinikoaren emaitzek frogatu dute sinbostatina monoterapiari hartuta egiten den tratamenduari ezetimiba gehitzen bazaio are gehiago jaisten dela LDL-kolesterola; aitzitik, inongo saio klinikoan (behar adinako kalitate metodologikoa dutenetan) ez da frogatu horrek abantaila klinikoarik dakarrenik, eta ez da haren eraginkortasunik ezarri morbiditateari eta heriotza-tasari dagokienez. Era berean, ez dago haren eraginkortasunari buruzko ebidentziarik ere, sinbostatina dosi altuetan eginiko tratamendurekin alderatuta, morbiditateari eta heriotza-tasari dagokienez. Aurrez esandako guztiagatik, sinbostatina/ezetimiba konbinazioak ez dakar aurrerabiderik dislipemiaren terapeutan.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuarki daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE SIMVASTATINA/EZETIMIBA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Informe de evaluación completo:  
[www.osakidetza.euskadi.net](http://www.osakidetza.euskadi.net)



Nueva asociación:

## SIMVASTATINA/EZETIMIBA

Si hay que usar una combinación de fármacos,  
 mejor simvastatina más colestiramina

Nombre comercial y presentación:

**INEGY® (Merck Sharp Dohme), VYTORIN® (Rovi)**

20 mg/10 mg, 28 y 100 comp. (54,53 € y 125,94 €)  
 40 mg/10 mg, 28 y 100 comp. (56,54 € y 130,60 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Lactosa

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de evaluación:

Junio 2011

Fecha de comercialización:

Septiembre 2010

Procedimiento de autorización:

Reconocimiento mutuo

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE  
 TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

La nueva asociación a dosis fijas de simvastatina/ezetimiba ha sido autorizada como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado: pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola o pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba. En hipercolesterolemia familiar homocigota, está indicada como tratamiento complementario a la dieta. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios.

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba muestran que la adición de ezetimiba al tratamiento con simvastatina consigue una disminución adicional de los niveles del c-LDL. No obstante, no hay ensayos clínicos –con calidad metodológica suficiente– en los que se pruebe que esto suponga ventajas clínicas y se establezca su eficacia en términos de reducción de la morbimortalidad asociada a la hipercolesterolemia.

Los efectos adversos descritos con la nueva asociación simvastatina/ezetimiba parecen similares a los descritos para cada una de las monoterapias: cefalea, vértigo, fatiga, alteraciones gastrointestinales y mialgia. La ezetimiba puede aumentar la frecuencia de problemas musculares asociados a las estatinas.

La ezetimiba en monoterapia no se considera un fármaco ni de primera ni de segunda elección ya que, aunque ha demostrado su eficacia para reducir la hipercolesterolemia, no la ha mostrado en prevención de eventos cardiovasculares. Las estatinas se consideran los fármacos de elección en el tratamiento de la dislipemia cuando las medidas no farmacológicas sobre el estilo de vida del paciente son ineficaces; en concreto, la simvastatina es la estatina recomendada como de elección, al haberse establecido su eficacia clínica en prevención cardiovascular y presentar la relación coste/eficacia más favorable. Diversos autores recomiendan que, en los casos en los que estuviera justificado el empleo de una terapia combinada, se administre simvastatina junto a otros hipolipemiantes de eficacia clínica establecida (colestiramina). Por todo lo anteriormente descrito, la nueva asociación simvastatina/ezetimiba no supone un avance en la terapéutica de la dislipemia.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

**Posibilidades de calificación:**

Importante mejora terapéutica: \*\*\*

Modesta mejora terapéutica: \*\*

Aporta en situaciones concretas: \*

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

**Comité de redacción:** Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado: pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola o pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba. En hipercolesterolemia familiar homocigota, la asociación está indicada como tratamiento complementario a la dieta. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

**Contraindicaciones<sup>1</sup>:** embarazo y lactancia, enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas, administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH y nefazodona).

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Vía oral. La dosis habitual en la hipercolesterolemia es de 20/10 mg/día o 40/10 mg/día y, en la hipercolesterolemia familiar homocigota, de 40/10 mg/día u 80/10 mg/día (dosis no comercializada), en dosis única por la noche, con o sin alimentos.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-20</sup>

El dossier de evaluación de la asociación simvastatina/ezetimiba contiene ensayos comparativos frente a placebo en su mayoría, frente a uno solo de los principios activos de la asociación o frente a otra estatina, en los que la variable principal es la disminución del c-LDL. Estos ensayos se han realizado en pacientes con/sin antecedentes coronarios y con/sin diabetes tipo 2, para los cuales el tratamiento con una estatina en monoterapia se consideraba insuficiente<sup>2</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba muestran que la adición de ezetimiba consigue una disminución adicional de los niveles del c-LDL frente a estatinas en monoterapia<sup>3-9</sup>.

Se han publicado diversos estudios que no aportan evidencia alguna sobre la eficacia clínica –morbimortalidad cardiovascular– del uso combinado de simvastatina y ezetimiba<sup>10-16</sup>. En uno de ellos, estudio SEAS, realizado en pacientes con estenosis aórtica leve-moderada asintomática (indicación no aprobada para ezetimiba ni estatinas), se evaluó la eficacia para prevenir los eventos cardiovasculares frente a placebo. Se observó que el tratamiento con simvastatina+ezetimiba no tuvo ningún efecto sobre la progresión de la estenosis aórtica o sobre los eventos clínicos cardiovasculares, en general, con la excepción de cirugía de bypass de arteria coronaria, que se realizó por lo general en el momento del reemplazo de la válvula aórtica<sup>13</sup>.

En otro ensayo clínico aleatorio (estudio SHARP), realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica, sin antecedentes conocidos de infarto de miocardio o revascularización coronaria, se evaluó la repercusión clínica de la reducción de las cifras de c-LDL. La variable principal fue la aparición de eventos arterioescleróticos mayores (combinación de infarto de miocardio, muerte por causa coronaria, ictus isquémico o cualquier procedimiento de revascularización). La combinación simvastatina+ezetimiba fue más eficaz que placebo para reducir la incidencia del primer acontecimiento cardiovascular grave<sup>17</sup>. Los resultados de ese ensayo no son suficientes como para cambiar la recomendación de prescribir simvastatina como fármaco de elección en la práctica clínica habitual<sup>18</sup>.

Está en curso el ensayo IMPROVE-IT, que compara la eficacia de simvastatina/ezetimiba frente a simvastatina en monoterapia en resultados cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria aguda. No se han publicado aún los resultados finales<sup>19</sup>.

Una revisión sistemática sobre la eficacia comparativa de la terapia combinada frente a la monoterapia con estatinas a dosis elevadas para el tratamiento de la dislipemia en pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria concluye que las evidencias disponibles que apoyarían el uso de las terapias combinadas frente al uso de estatinas en monoterapia a dosis elevadas son insuficientes<sup>20</sup>.

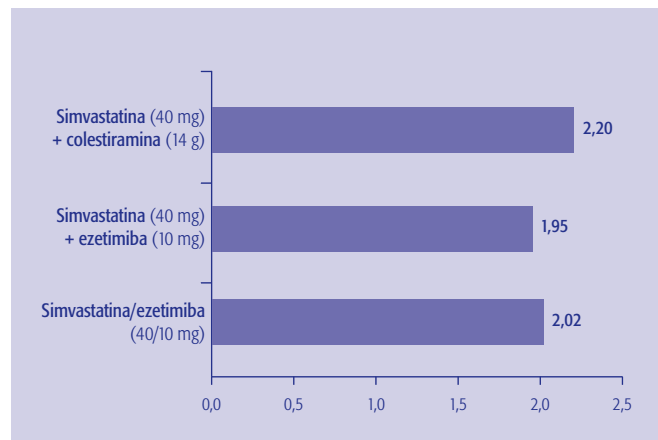
## SEGURIDAD

Los efectos adversos descritos frecuentemente con el uso combinado de simvastatina y ezetimiba son: cefalea, vértigo, fatiga, alteraciones gastrointestinales y mialgia. Hay controversia si la ezetimiba aumenta, o no, la frecuencia de problemas musculares asociados a las estatinas<sup>20,22,23</sup>.

Tras la publicación de los resultados del ensayo SEAS, la FDA alertó sobre la existencia de un aumento en la incidencia de cáncer tras la ad-

ministración de simvastatina+ezetimiba<sup>13</sup>. Con el objetivo de estudiar el riesgo de cáncer asociado a la utilización de simvastatina y ezetimiba, se analizaron los datos del estudio SEAS junto a datos preliminares de los ensayos SHARP e IMPROVE-IT y se concluyó que el análisis conjunto de los datos no aporta evidencias sobre el aumento de incidencia de cáncer al asociar ezetimiba a estatinas, precisándose de seguimientos de mayor duración para poder valorar la relación beneficio/riesgo<sup>24</sup>.

## COSTE (€) / DÍA



## LUGAR EN TERAPÉUTICA

En el tratamiento de la dislipemia, las estatinas se consideran los fármacos de elección cuando las medidas no farmacológicas sobre el estilo de vida del paciente son ineficaces; a dosis equipotentes, simvastatina se considera la estatina de elección, al haberse establecido su eficacia clínica en prevención de eventos cardiovasculares y presentar la relación coste/eficacia más favorable<sup>2,25-29</sup>.

Como opciones de tratamiento alternativo a las estatinas (en casos de intolerancia o riesgo de interacciones) o como complemento a las mismas, se dispone de otros hipolipemiantes como: fibratos (gemfibrozilo), resinas de intercambio iónico (colestiramina), ácido nicotínico y ezetimiba<sup>26-28</sup>. Cuando el efecto de una estatina sea insuficiente, es preferible utilizar otra alternativa terapéutica en monoterapia (fármaco y dosis) y, en los casos en los que se considere oportuna la utilización de una asociación, es preferible proponer el empleo de fármacos con eficacia clínica establecida, como colestiramina<sup>32</sup>, no considerándose la ezetimiba de primera ni de segunda elección ya que, aunque haya mostrado su eficacia para reducir el colesterol total y el c-LDL, no se ha establecido su eficacia en términos de morbimortalidad<sup>2,30</sup>.

La propuesta de algunas revisiones/guías de conseguir determinados niveles plasmáticos de colesterol como objetivo ha conllevado tratar un mayor número de pacientes con estatinas cada vez más potentes. Sin embargo, numerosas evidencias apoyan que el principal beneficio clínico de estos agentes se produce con dosis estándar, utilizadas como prevención secundaria, en pacientes con altos niveles de colesterol total o c-LDL y bajos niveles de c-HDL. De forma general, las diversas estatinas presentan una eficacia comparable para la prevención de enfermedad cardiovascular y para reducir la morbimortalidad coronaria en pacientes con hipercolesterolemia<sup>31</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso combinado de simvastatina y ezetimiba han confirmado que la adición de ezetimiba al tratamiento en monoterapia con simvastatina permite una disminución suplementaria del c-LDL pero no se dispone de ensayos clínicos –con calidad metodológica suficiente– en los que se pruebe que esto pueda suponer una ventaja clínica y se demuestre su eficacia en términos de morbimortalidad. Tampoco se dispone de evidencias sobre su eficacia comparativa frente al tratamiento con dosis elevadas de simvastatina en términos de morbimortalidad. Por todo lo anteriormente descrito, simvastatina/ezetimiba no supone un avance en la terapéutica de la dislipemia.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE SIMVASTATINA/EZETIMIBA** en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>