

# Nuevos principios activos

## ETORICOXIB

**ARCOXIA** 60 mg 28 comp PVP: 49,15 € Merck Sharp Dohme España, S.A.  
 90 mg 28 comp PVP: 49,15 €  
 120 mg 7 comp PVP: 12,29 €

Con receta médica. Aportación: 40%.  
 Código ATC: M01AH.

*Etoricoxib* es un nuevo AINE, cuarto inhibidor de la COX-2 autorizado en España (rofecoxib, celecoxib y parecoxib), que ha sido autorizado a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo, siendo el país de referencia Reino Unido. Está relacionado química y farmacológicamente con los otros fármacos de su grupo, presentando también semejanza estructural con las pirazolidinonas.

Su indicación autorizada es en el alivio sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide (AR) y el dolor y signos de inflamación asociados a la artritis gotosa aguda.

Inhibe el enzima ciclooxigenasa, principal responsable de la síntesis de prostaglandinas, y muy selectivamente la isoforma 2 (COX-2) la cual actúa por estímulos pro-inflamatorios produciéndose el dolor y la inflamación; por ello, dicha inhibición da lugar a su efecto analgésico y antiinflamatorio, siendo éste dosis-dependiente. En estudios realizados se ha visto que es 35 veces más selectivo que celecoxib y tres veces más que rofecoxib y parecoxib.

Se administra vía oral en dosis variable según la patología: 60 mg/día en artrosis, 90 mg/día en artritis reumatoide y 120 mg/día en artritis gotosa aguda; no se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal pero sí en caso de insuficiencia hepática según gravedad.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>máx</sub> a la 1-1.5 horas de su administración, con una biodisponibilidad absoluta del 100% y alta unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza extensamente a través del citocromo P<sub>450</sub> principalmente por la isoenzima CYP3A4. Se excreta por orina y algo en heces, con una semivida de eliminación aproximada de 14.5 horas.

Su eficacia y seguridad en las indicaciones autorizadas han sido estudiadas en varios ensayos clínicos randomizados, controlados con placebo y algunos comparativos (vs naproxeno o ibuprofeno en artrosis y artritis reumatoide y vs indometacina en artritis gotosa aguda), en aproximadamente 3.100 pacientes. Los

resultados obtenidos muestran una eficacia y perfil de seguridad similar a los AINEs con los que se comparó aunque, por su selectividad, los efectos cardiovasculares podrían ser ligeramente superiores. Por el momento, no hay ningún estudio comparativo con los fármacos de su grupo.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: mareos, cefalea, alteraciones gastrointestinales, síndrome pseudogripal y astenia/fatiga.

Se encuentra contraindicado en varias patologías como: úlcera péptica activa, disfunción hepática grave, enfermedad intestinal inflamatoria, asma, edema o urticaria por AINEs, así como en embarazo, lactancia y menores de 16 años.

Debe tenerse precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, alteraciones renales o hepáticas, antecedentes de alteración gastrointestinal y deshidratación.

Al igual que otros AINEs presenta numerosas interacciones, tales como: anticoagulantes orales, diuréticos e IECAs, ciclosporina y tacrolimus, litio, metotrexato, entre otros, así como con inhibidores de la isoenzima CYP3A4.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Euros
Etoricoxib	60	1,76
Rofecoxib	12,5	1,31
Celecoxib	200	1,35

(\*): en artrosis.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arcoxia<sup>®</sup>. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGEMED. M<sup>o</sup> Sanidad y Consumo 2004.
- *Drugdex Drug Evaluations*: Etoricoxib. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series. Vol. 120 (2004).
- Anon. Nuevos productos: Etoricoxib. *PAM* 2004; 29 (272): 249-253.
- Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 573-585.

**EZETIMIBA**

ADACAI	10 mg	28 comp	PVP: 53,61 €	Abello, S.A.
	100 mg	28 comp	PVP: 131,37 €	
AZETROL	10 mg	28 comp	PVP: 53,61 €	Merck Sharp Dohme España, S.A.
	100 mg	28 comp	PVP: 131,37 €	

Con receta médica. Aportación: 40%.  
Código ATC: C10AX09.

*Ezetimiba* es un nuevo hipocolesterolemiante vía oral, que ha sido autorizado a través de procedimiento europeo de Reconocimiento Mutuo siendo el país de referencia Alemania. Pertenece a una nueva clase de hipolipemiantes ya que presenta un mecanismo de acción diferente inhibiendo la absorción del colesterol desde el intestino.

Se encuentra autorizada en monoterapia como tratamiento adyuvante a la dieta en hipercolesterolemia primaria y en la familiar heterocigota así como en la sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia); asociada a un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) sólo esta autorizada en hipercolesterolemia primaria.

Aunque su mecanismo de acción no se conoce completamente, si es novedoso respecto a otros hipolipemiantes, ya que su acción selectiva sobre el intestino implica una menor liberación de colesterol al hígado; se localiza principalmente en las microvellosidades del intestino delgado inhibiendo la absorción del colesterol y el paso del mismo del intestino delgado al hígado. Su principal efecto es la reducción del LDL-colesterol.

La dosis recomendada es de 10 mg/día sin necesitar ajuste en ancianos, insuficiencia renal ni hepática, pudiendo administrarse con o sin alimentos.

Se absorbe rápidamente conjugándose con un glucorónido fenólico (ezetimiba-glucorónido) farmacológicamente activo que alcanza la C<sub>máx</sub> a la 1-2 horas de su administración. Se une en alto porcentaje a proteínas plasmáticas (99,7%) metabolizándose en intestino delgado e hígado, presentado eliminación biliar y semivida de aproximadamente 22 horas.

El dossier clínico en hipercolesterolemia primaria (HCP) se basa principalmente en tres estrategias de investigación (monoterapia, asociado o como tratamiento previo a estatinas):

- Monoterapia.- se han realizado dos ensayos clínicos (fase III, doble-ciego, aleatorizados y controlados con placebo) que han evaluado la eficacia y seguridad de *ezetimiba* en un total de 1.719 pacientes con HCP tratados durante 12 semanas. La dosis de 10 mg de *ezetimiba* redujo significativamente los niveles de LDL-colesterol (16,9 y 17,7% *ezetimiba* vs 0,4 y 0,8% placebo), así como de colesterol total,

Apo B y triglicéridos y un incremento de HDL-colesterol a las dos semanas del tratamiento que se mantuvo durante todo el estudio. Agrupando los datos de los dos estudios se observa que la *ezetimiba* reduce un 19,1% el LDL-colesterol vs placebo, siendo esta reducción clínicamente significativa, con un incremento de HDL-colesterol de 2,6% vs placebo.

- En combinación con estatinas.- se han realizado 4 estudios (multicéntricos, doble-ciego, controlados con placebo, en grupos paralelos) en los que se ha comparado la eficacia de *ezetimiba* sola o asociada a una estatina (lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina). Dichos estudios se han realizado en un total de 2.382 pacientes con HCP tratados durante 12 semanas con: *ezetimiba* sola o asociada a una estatina, estatina sola o con placebo. En todos ellos se observó una mayor eficacia de la asociación de *ezetimiba* con estatina en dosis de 10 mg cada una que en monoterapia, en términos de reducción de LDL-colesterol.
- Como tratamiento previo a las estatinas.- se destacan dos estudios realizados en un total de 769 pacientes con HCP que no han llegado a los niveles de LDL-colesterol con la dieta recomendados en el programa "National Cholesterol Education Program (NCEP ATP II)". Estos pacientes fueron tratados con *ezetimiba*+estatina o placebo+estatina durante 12 semanas; los resultados obtenidos, en términos de reducción de LDL-colesterol, fueron superiores en el grupo tratado con *ezetimiba*+estatina (25,1%) vs placebo+estatina (3,7%).

También hay estudios en las otras indicaciones autorizadas:

- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo).- estudio aleatorizado, doble-ciego de 12 semanas de duración en un total de 50 pacientes que estaban ya recibiendo simvastatina o atorvastatina; la adición de *ezetimiba* al tratamiento con estatina redujo significativamente el LDL-colesterol, un 20,73% comparado con estatina sola 6,65%.
- Sitosterolemia homocigótica.- dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego y controlados con placebo durante 8 semanas y realizados en 37 pacientes que recibían otros tratamientos; *ezetimiba* redujo significativamente los dos esteroides vegetales principales, sitosterol y campesterol un 21% y 24% respectivamente frente al valor basal; no se observaron diferencias en la reducción de los niveles de LDL-colesterol.

En todos los ensayos clínicos la *ezetimiba* ha demostrado una buena tolerancia, siendo sus reacciones adversas leves y transitorias entre las que se citan más frecuentemente, tanto en monoterapia como asociada a estatina: cefalea, dolor abdominal y diarrea, así como

cansancio, estreñimiento, náuseas y mialgia en tratamiento asociado.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad y en caso de asociarse a una estatina no puede utilizarse durante el embarazo, lactancia, hepatopatía activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas. Se debe tener precaución en insuficiencia hepática moderada-grave y aquellos pacientes en tratamiento con ciclosporina o fibratos por aumento en la concentración de *ezetimiba*.

Al administrarse conjuntamente con antiácidos o colestiramina, se ha reducido la concentración de *ezetimiba*, pero sin significación clínica importante.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Euros
Ezetimiba	10	1,31
Atorvastatina	10	1,05
Simvastatina	5 - 10	0,13 - 0,26

(\*) = en hipercolesterolemia primaria.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adacai<sup>®</sup>, Ezetrol<sup>®</sup>. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGEMED. M<sup>o</sup> Sanidad y Consumo 2004.
- *Drugdex Drug Evaluations* y *P&T Quik*. Ezetimibe. Micromedex<sup>®</sup> Healthcare Series. Vol. 120 (2004).
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines: Ezetimibe (issue 03/02). <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/ezetimibe.pdf>
- Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3 (1): 67-76.
- Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Supplements* 2002; 106 (Supp J):J5-J15.
- Anon. Rayon des nouveautés: Ezetimibe: un hypocholestérolémiant sans intérêt clinique démontré. *Rev Prescrire* 2004; 24: 405-409.