

Informe de seguridad

Medicamentos y Productos Biológicos

Informe de Seguridad No. 361-2024
Bogotá, 21 noviembre 2024

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad:

Asunto: riesgo de daño hepático inducido por medicamentos (DHIM) y de reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) asociados a ezetimiba

Principio Activo:Ezetimibe

No. identificación interna del Informe de Seguridad: 3000-1020-2024

Enlace Relacionado

Descripción del caso

El pasado 20 de febrero de 2024, recibimos la comunicación de un titular de registros sanitarios donde indican, que la agencia regulatoria Health Canada, había revisado la información disponible en la que relacionaban la adición de daño hepático Inducido por Medicamentos (DHIM) y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR por sus siglas en inglés) en la monografía de la marca Ezetrol® con principio activo Ezetimiba. El titular informa que al considerarse la gravedad de los eventos incluidos, se deben emitir comunicaciones de riesgos a los profesionales de la salud.

La información ha sido replicada por agencias regulatorias como el CECMED de Cuba, y la Agencia Nacional de Singapur; así mismo, aparece publicada bajo evaluación en el boletín de señales de la Food & Drug Administration - FDA (sólo la asociación a DHIM) y en el boletín independiente Salud y Fármacos.

Antecedentes

Ezetimiba es un fármaco que Inhibe la absorción de colesterol en el borde en cepillo del intestino delgado; esto a su vez conlleva a una disminución del transporte de colesterol al hígado, una reducción de las reservas hepáticas de colesterol y un aumento de la eliminación del colesterol de la sangre. Las indicaciones aprobadas para los registros sanitarios en Colombia son:

- Hipercolesterolemia primario.
- En combinación con fenofibrato, como terapia adyuvante a la dieta para la reducción de los niveles elevados del colesterol total (c total), el colesterol LDL (C-LDL), la apolipoproteína b (apo b) y el colesterol no HDL (no c-HDL) en pacientes con hiperlipidemia mixta.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (hofh).
- Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia).
- El INVIMA, con base en el documento emitido por Health

Canada, inició una investigación al respecto del posible riesgo de DHMI y SCAR asociados a este fármaco. La alerta canadiense menciona que “Ezetrol (marca de referencia para ezetimiba en el país norteamericano) puede causar lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con síntomas eosinofílicos y sistémicos (DRESS)”.

La información ha sido replicada por agencias regulatorias como el CECMED de Cuba y la Agencia Nacional de Singapur; así mismo aparece publicada bajo evaluación en el boletín de señales de la Food & Drug Administration - FDA (sólo la asociación a DHIM) y en el boletín independiente Salud y Fármacos.

El Daño Hepático Inducido por Medicamentos (DHMI), consiste en un tipo de hepatitis tóxica muy poco reportada por mimetizarse muy bien bajo otras patologías agudas y crónicas a nivel del hígado. Su presentación puede variar desde elevación de las enzimas hepáticas sin sintomatología, hasta formas más graves y con una alta mortalidad. Sus síntomas varían desde náuseas, ictericia o esteatosis hepática, hasta ascitis o adenomegalias. Su diagnóstico y tratamiento por lo general se hace en un centro hospitalario, si bien se puede monitorear mediante paraclínicos como las ya mencionadas enzimas (transaminasas, fosfatasa alcalina) y niveles de bilirrubinas séricas

Por otra parte, las Reacciones Adversas Cutáneas Severas (SCAR por sus siglas en inglés) son un grupo de entidades clínicas de alto riesgo para la vida que contemplan:

- El Síndrome de Stevens – Johnson (SSJ), el cual se caracteriza por ampollas en la superficie de la piel con compromiso de dos o más membranas mucosas, sumado a descamación y síntomas como fiebre mayor a 38°C o síndrome parecido a influenza. Compromete menos del 10% de la superficie de la piel y suele manifestarse entre 4 a 28 días posterior al inicio del medicamento.
- La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) tiene síntomas y signos similares al SSJ, pero con dos marcadas diferencias: Su manifestación es más tardía (2-6 semanas posterior al inicio del medicamento) y el porcentaje de afectación a la piel es mayor al 30%. Los casos que afecten un porcentaje de 10-30% de la piel pueden catalogarse dentro de cualquiera de los dos síndromes.

- La Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS en inglés) es una reacción con múltiples manifestaciones, desde rash, eritema multiforme generalizado o edema facial / de extremidades. Su manifestación se da entre 2-6 semanas.

Las SCAR pueden poner en peligro la vida y ser responsables de secuelas graves e irreversibles. Son asociadas con una mortalidad importante y elevados costos de atención en salud dado el riesgo que suponen para la principal barrera natural del organismo, como lo es la piel.

Es conveniente aclarar que los reportes de casos han sido catalogados como “raros”, es decir, casos que le ocurren aproximadamente entre 1 de cada 1000 y 1 de cada 1000000 de pacientes. Sin embargo, la potencial gravedad de los eventos relacionados tiene como consecuencia que el Instituto realice este informe para la comunidad en general.

Análisis y conclusiones

Del análisis y revisión por parte del Grupo de Farmacovigilancia se concluye que:

- El uso de ezetimiba sigue siendo efectivo y seguro para las indicaciones aprobadas por el INVIMA.
- No obstante, ante estos nuevos eventos encontrados en la fase de comercialización del medicamento se deben tomar medidas para gestionar el riesgo.

Información para profesionales de la salud

-Considere realizar pruebas de función hepática antes de iniciar tratamiento y de manera rutinaria en pacientes en tratamiento y/o que vayan a iniciar, ya sea en monoterapia o en combinación con estatina o fibrato.

-De instrucciones a los pacientes respecto de consultar a un médico en caso de presentarse síntomas sugestivos de Daño hepático inducido por medicamentos como dolor abdominal en flanco superior derecho, ictericia o ascitis.

-Recomiende a los pacientes suspender el tratamiento con ezetimiba si experimentan síntomas de reacción adversa cutánea como descamación de la piel, ampollas o pústulas en múltiples sectores del cuerpo (piel y mucosas), fiebre y síntomas parecidos a los de la gripa asociados, edema facial o de miembros, eritema multiforme o púrpura.

Información para pacientes y cuidadores

-Si usted está actualmente en tratamiento con ezetimiba y no ha presentado ninguna reacción perjudicial, NO suspenda el uso del medicamento

-Consulte con su médico si presenta síntomas como dolor abdominal severo (en especial en la parte derecha debajo de las costillas), orina oscura, tonalidad amarilla en piel o en ojos, náusea o vómito persistentes.

-Suspenda el uso del medicamento si presenta síntomas como descamación e hinchazón grave de la piel, ampollas de la piel, boca, ojos o genitales con fiebre; erupción cutánea con manchas de color rosa o rojo (en especial en las palmas de las manos o las plantas de los pies).

Referencias Bibliográficas

1. Health Canada. "Ezetrol (ezetimibe) and the Risks of Drug-Induced Liver Injury and Severe Cutaneous Adverse Reactions". Consultado 16 de julio de 2024. Disponible en: <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/ezetrol-ezetimibe-and-risks-drug-induced-liver-injury-and-severe-cutaneous-adverse>
2. October - December 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). US Food & Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>. Consultado 17 de diciembre de 2023.
3. Autoridad Reguladora de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de la República de Cuba. "Ezetrol (Ezetimibe) Y Los Riesgos De Lesiones Hepáticas Inducidas Por Medicamentos Y Reacciones Adversas Cutáneas". Disponible en: <https://www.cecmed.cu/vigilancia/notas-informativas/ezetrol-ezetimibe-riesgos-lesiones-hepaticas-inducidas-medicamentos>. Consultado 16 de julio de 2024.
4. Wolters Kluwer. Up To Date ® Lexidrug™. Base de datos de acceso restringido. Consultada 16 de julio de 2024. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/login>
5. Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ. Drug induced liver injury: an update. Arch Toxicol. 2020 Oct;94(10):3381-3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32852569.
6. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. Epub 2017 May 2. Erratum in: Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):1948. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31656-2. PMID: 28476287.
7. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registros Sanitarios Vigentes. Consultado 17 de julio de 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS. Ficha técnica para Ezetrol (ezetimiba). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65376/FT_65376.html.pdf . Consultado 17 de julio de 2024.

En los siguientes enlaces podrá acceder directamente a la información de su interés en la página web del Invima.

Realizar peticiones, quejas, reclamos, denuncias o sugerencias:

<https://bit.ly/3yRYhF2>

Consultar registros sanitarios:

<https://bit.ly/3kXpmyk>

Reporte eventos adversos:

Reportar eventos adversos

Farmacovigilancia:

<https://primaryreporting.who-umc.org/CO>

Tecnovigilancia:

<https://bit.ly/3NyIBLY>

Reactivovigilancia:

<https://bit.ly/3PF2aDp>