

HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



Area de Atención Primaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

Nº 20 AÑO 2004

EZETIMIBA

Realizado por: **González Sánchez, José Manuel**
(Farmacéutico A.P.)

La reducción de LDL-colesterol es un elemento importante en la prevención de enfermedades cardiovasculares, siendo los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) los fármacos que han demostrado más eficacia.

La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol y esteroides vegetales relacionados. Tiene un mecanismo de acción diferente del resto de fármacos hipolipemiantes.

INDICACIONES(1)

Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

En monoterapia como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), administrado concomitantemente con una estatina, como tratamiento adyuvante a la dieta.

Sitosterolemia familiar homocigótica (fitosterolemia), como tratamiento adyuvante a la dieta.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA(1)

El mecanismo de acción molecular no se conoce totalmente. Reduce el paso de colesterol desde el intestino delgado al hígado.

Tras su administración oral se absorbe rápidamente. Se conjuga ampliamente con glucurónidos en el intestino delgado y el hígado, dando un compuesto farmacológicamente activo con excreción biliar posterior.

Tanto ezetimiba como el complejo ezetimiba-glucurónido se eliminan lentamente del plasma, con evidencia de una importante recirculación enterohepática. Se elimina en su mayor parte con las heces. La semivida de ezetimiba y del complejo ezetimibaglucurónido es de aproximadamente 22 horas.

POSOLOGÍA(1)

Vía oral. Un comprimido de 10 mg al día. Puede administrarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos.

El paciente deberá seguir una dieta hipolipemiante adecuada, con la que debería continuar durante el tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego de fase III, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas. La duración de los estudios ha

sido tan limitada que lo que solo se han comunicado efectos sobre los lípidos y no con resultados clínicos.

No hay ensayos comparativos con secuestrantes de ácidos biliares, fármacos con unas indicaciones similares pero mal tolerados a nivel gastrointestinal y con tendencia a aumentar los triglicéridos.

Hipercolesterolemia primaria (tabla 1).

Hay dos ensayos frente a placebo(2,3) en pacientes con LDL-C entre 130 y 250 mg/dl y triglicéridos >350 mg/dl, que se han analizado conjuntamente(4) en los que ha mostrado eficacia en reducir el LDL-C.

Se han realizado varios ensayos para evaluar la eficacia de ezetimiba añadida a estatinas a diversas dosis en pacientes con LDL-C entre 145 y 250 mg/dl y triglicéridos >350 mg/dl. El resultado fue que se conseguían reducciones adicionales del LDL-C (12-14 % en el conjunto de las dosis) que fueron estadísticamente significativas en todos ellos, también se produjeron reducciones adicionales en los triglicéridos y aumentos del HDL-C(5-9).

En todos estos estudios hubo una fase de lavado de otros fármacos hipolipemiantes y estabilización dietética, y otra de rodaje con placebo. La duración del tratamiento activo fue de 12 semanas. Se excluyó a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (grado III o IV New York Heart Association); arritmia cardíaca no controlada; infarto de miocardio, bypass coronario o angioplastia en los 6 meses anteriores; enfermedad arterial periférica en los tres meses anteriores, angina inestable o hepatopatía activa o crónica.

Otro estudio de 8 semanas evaluó la eficacia de añadir ezetimiba al tratamiento de pacientes que estaban tomando estatinas y que no alcanzaban los objetivos de LDL-C marcados por su riesgo cardiovascular. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos sobre el LDL-C, los triglicéridos y el HDL-C(10).

Un estudio de 24 semanas de duración comparó atorvastatina a dosis inicial de 10 mg/d que se iba aumentando gradualmente hasta 80 mg, con ezetimiba más simvastatina a dosis iniciales de 10-20 mg/d que se iba aumentando hasta 80 mg, en pacientes cuyos objetivos de LDL-C eran marcados por su riesgo cardiovascular.

La asociación de simvastatina con ezetimiba consiguió mayores reducciones de LDL-C y aumentos de HDL-C(11). En un estudio de 23 semanas de duración en pacientes de alto riesgo cardiovascular con LDL-C > 130 mg/dl y triglicéridos < 350 mg/dl, se comparó ezetimiba más simvastatina a dosis iniciales de 10, 20 y 40 mg/d con simvastatina a dosis inicial de 20 mg/d.

Las dosis de simvastatina se modificaban durante el tratamiento con un objetivo de LDL-C < 100 mg/dl. El porcentaje de pacientes que alcanzó los objetivos fue del 59 % con

monoterapia con simvastatina y del 78 %, 83 % y 86 % con ezetimiba más las tres dosis de simvastatina respectivamente, siendo diferencias estadísticamente significativas(12).

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

En un estudio de 12 semanas de duración con 50 pacientes mayores de 12 años se comparó el tratamiento con simvastatina o atorvastatina a dosis de 80 mg/d con ezetimiba 10 mg más atorvastatina o simvastatina 40/80 mg/d. La combinación de ezetimiba con estatina produjo una reducción adicional del 20,7% en el LDL-C comparado con la estatina sola(13).

Sitosterolemia

En un estudio de 8 semanas de duración con 37 pacientes mayores de 10 años, las concentraciones de sitosterol se redujeron en un 21 % en los 30 pacientes tratados con ezetimiba; mientras que en los 7 tratados con placebo aumentaron un 4 %(14).

SEGURIDAD(1)

Generalmente es bien tolerada. Las reacciones adversas más

frecuentes (1-10 %) son en monoterapia: cefalea, dolor abdominal y diarrea. Cuando se administra con estatina, además fatiga, estreñimiento y mialgia.

En ensayos clínicos controlados en los que se administró ezetimiba junto a una estatina, se observaron elevaciones de las transaminasas.

Cuando se administre junto a una estatina, deben realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento y seguir las recomendaciones de la estatina a este respecto. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

No se recomienda su administración concomitante con fibratos.

No se han observado cambios en la absorción de vitaminas liposolubles.

No se metaboliza por el citocromo p450 y su riesgo potencial de interacciones farmacológicas es bajo.

Está contraindicada en el embarazo y la lactancia.

P. Activo	Presentación	Posología	PVP	DDD	CTD
Ezetimiba	Ezetrol, Adacal 10 mg 28 comp	10 mg/24 horas	53,61 Euros	10 mg	1,91 Euros
Colestiramina	Lismol 4 g 50 sobres	8-32 g/día	11,42 Euros	14 mg	0,80 Euros
Colestipol	Colestid 5 g 30 sobres	5-30 g/día	14,76 Euros	20 mg	1,97 Euros
Filicol	Efenol 3 g 30 sobres	6-9 g/día	10,72 Euros	6 mg	0,71 Euros
Detaxtrano	Decide 500 mg 50 cap	2-4 g/día	10,58 Euros	2,5 mg	1,08 Euros

DDD: Dosis Diaria Definida. CTD: Coste tratamiento día. * Fuente: Nomenclátor Digitalis Instituto de Gestión Sanitaria. Junio 2004.

CONCLUSIONES

* Los ensayos clínicos con ezetimiba han sido de corta duración y no se ha evaluado su efecto sobre la morbimortalidad.

* Su efecto sobre los lípidos plasmáticos es menor que el de las estatinas, pero en combinación con estas produce reducciones adicionales del LDL-C.

* Con los datos disponibles, debería reservarse para pacientes que no alcancen los objetivos de lípidos plasmáticos con las máximas dosis toleradas de estatinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ezetimiba: Ezetrol®, MSD, 2004.
2. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1092-7.
3. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J.* 2003;24(8):729-41.
4. Knopp RH, Dujovne CA, LeBeaut A, Lipka LJ, Suresh R, Veltri EP; Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract.* 2003;57(5):363-8.
5. Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003;107(19):2409-15.
6. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2003;91(4):418-24.
7. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A;

8. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP; Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2125-34.
9. Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(5):620-9.
10. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):1084-91.
11. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, Brady WE, Palmisano J. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1487-94.
12. Feldman T, Koren M, Insull W Jr, McKenney J, Schrott H, Lewin A, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol.* 2004;93(12):1481-6.
13. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2002;105(21):2469-75.
14. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, Kwiterovich P, Kane J, Patel SB; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation.* 2004;109(8):966-71.

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Cuenca Toro J, Díaz Jiménez JM, García Castillo AM, González Sánchez JM, Hermoso Castro LF, Martínez Díaz J, Muñoz Martínez MV, Sava Garcerán E, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 356-04-003-7