

# Ezetimiba

Principio activo .....	Ezetimiba
Nome comercial.....	Ezetrol®
Presentación .....	10mg 28 comprimidos
PVP .....	53,61 €
Grupo terapéutico ATC.....	C10A X09 Outros reductores do colesterol e dos triglicéridos
Laboratorio fabricante .....	Merck Sharp & Dohme – Schering Plough Ltd.
Data comercialización .....	Abril 2004
Condicions dispensación .....	Receta médica

Avaliación .....	Experiencia clínica insuficiente
Data avaliación .....	Marzo 2004

## 1 DESCRICIÓN

Ezetimiba é o primeiro dun novo grupo de medicamentos indicados na redución do colesterol, só ou en combinación con estatinas. Aínda que o seu mecanismo de acción non está claramente determinado, estímase que actúa a nivel das microvellosidades intestinais, nos enterocitos, inhibindo a absorción do colesterol (tanto o inxerido coma o biliar) e dos fitoesteroles, reducindo o seu paso cara ó fígado. Adminístrase por vía oral, con ou sen alimentos, obténdose a concentración

plasmática máxima ás 4 – 12 horas. Apréciase un efecto reductor do 80% no cLDL á semana de tratamento e máximo ás dúas semanas de comeza-la terapia. Metabolízase no intestino delgado e no fígado, mediante glucoronidación, obténdose un metabolito activo; sufrindo circulación enterohepática ámbolos dous. Isto permite unha única administración diaria debido a unha vida media de 22 horas. Por outra banda é salientable que non parece

influir na metabolización vía citocromo P450. Elimínase por feces e ouriños. Por regra xeral é un medicamento ben tolerado. En monoterapia os efectos adversos máis frecuentes son dor de cabeza, dor abdominal e diarrea. En caso de combinación con estatinas foi asociado a fatiga, estrinximento e mialxia. Tamén débese ter en conta que produce elevación das transaminasas, que fai recomendable a súa determinación antes de comeza-lo tratamento.

## 2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

### ■ Hipercolesterolemia primaria.

- En terapia combinada cun inhibidor da HMG-CoA reductasa (estatina) coma tratamento adxuvante á dieta en doentes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica e non familiar), non controlados axeitadamente cunha estatina sola.

- En monoterapia, coma tratamento adxuvante á dieta en doentes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica e non familiar) nos que a estatina non é adecuada ou non se tolera.

- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (FHfHo). En administración con-

comitante cunha estatina no tratamento coadxuvante á dieta.

- Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia). Tratamento adxuvante á dieta en doentes con sitosterolemia familiar homocigótica.

### 3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Monoterapia. Adminístrase por vía oral, en doses de 10mg c/24 horas, con ou sen alimentos.
- Terapia combinada. En caso de engadir ezetimiba á terapia cunha estatina, a dose a utilizar segue sendo 10mg c/24h. A estatina débese administrar á dose de inicio habitual ou ben continuar coa dose máis alta anteriormente establecida.

### 4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

#### HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA

##### Terapia combinada:

- Ensaio controlado aleatorizado, dobre cego, de 12 semanas de duración con 628 pacientes. Comparouse a eficacia de placebo vs. ezetimiba (10mg/día) vs. atorvastatina (10, 20, 40 ou 80 mg/día) vs. ezetimiba (10mg/día)/atorvastatina (10, 20, 40 ou 80 mg/día). Ó inicio os pacientes presentaban un cLDL entre 145 e 250 mg/dL e TG inferiores a 350 mg/dL, en tódolos casos o tratamento acompañouse da correspondente dieta baixa en graxas. No remate observouse cá combinación ezetimiba/atorvastatina produciu reducións significativamente maiores nos niveis de cLDL (54,5%) e TG (32,8%) e unha elevación significativa do cHDL (7,3%), cá utilización de atorvastatina (cLDL 42,4%; TG: 24,5%; cHDL: 4,3%) ou ezetimiba (cLDL: 18,4%; TG: 5,1%; cHDL: 4,2%) en monoterapia. A adición de ezetimiba á terapia con atorvastatina conduciu a unha redución adicional do cLDL e TG (12% e 8%, respectivamente) e a un incremento do cHDL (3%).
- Ensaio multicéntrico, dobre cego, aleatorizado de 12 semanas de duración con 548 pacientes. Inicialmente os doentes tiñan un cLDL entre 145 e 250 mg/dL e TG inferiores a 350 mg/dL, e en tódolos casos o tratamento acompañouse da correspondente dieta baixa en graxas. Comparouse placebo vs. ezetimiba (10mg/día) vs. lovastatina (10, 20 ou 40mg/día) vs. ezetimiba (10mg/día)/lovastatina (10, 20 ou 40mg/día). Ó

finalizalo observouse que a combinación ezetimiba/lovastatina produciu reducións significativamente maiores no cLDL (39%), que lovastatina (cLDL: 25%) ou ezetimiba (cLDL: 19%) en monoterapia. Tamén apreciouse unha redución superior no colesterol total, TG e apo-B así coma un incremento de cHDL e apo-A1 coa terapia combinada. Por último, é salientable a equivalencia apreciada en canto á eficacia (redución cLDL e TG e incremento cHDL) da combinación ezetimiba (10mg/día) e lovastatina 10mg/día ou 40mg/día.

- En ensaios de curta duración, de dúas semanas, tamén se recolleron maiores reducións do cLDL (de ata un 35% adicional) ó combinar ezetimiba (10mg/día) con simvastatina (10 ou 20mg/día) fronte a monoterapia coa estatina.

##### Monoterapia:

- Nos ensaios fronte a placebo a administración de 10mg/día de ezetimiba produciu unha redución do 18,5% do cLDL así coma un incremento do cHDL do 3,5%. Tamén se observaron reducións nos niveis de TG, aínda que non relevantes na clínica.

#### HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR HOMOCIGÓTICA (HoFH).

- Ensaio multicéntrico, dobre cego, aleatorizado, con 50 pacientes a tratamento previo con atorvastatina ou simvastatina (40mg/día, en ámbolos dous casos). O diagnóstico de HoFH, fíxose por xenotipado ouuízo clínico. Os pacientes distribuíronse en tres grupos: atorvastatina ou

simvastatina 80 mg/día vs. ezetimiba (10mg/día)/atorvastatina ou simvastatina (40mg/día) vs. ezetimiba (10mg/día)/atorvastatina ou simvastatina (80mg/día). Ás 12 semanas apreciouse unha redución maior, e significativa, do cLDL no grupo a tratamento combinado, tanto na análise global coma na de subgrupos por sexo, idade, raza, nivel inicial de cLDL e por tratamento ou non con aférese do cLDL. En tódolos casos as maiores reducións do cLDL e colesterol total conseguíronse a doses máximas de estatinas (80mg/día) en combinación con ezetimiba.

#### SITOSTEROLEMIA HOMOCIGÓTICA

- Ensaio con placebo, multicéntrico, dobre cego, de 8 semanas de duración, con 37 doentes. Apreciouse unha redución superior ó 20% de campesterol e sitosterol no grupo a tratamento con ezetimiba (10mg/día).

■ Os ensaios consultados analizan, polo xeral, xuntando os diferentes grupos de doses de estatinas, o que non permite determina-la dose óptima de estatina a utilizar en combinación con ezetimiba.

■ Por outra banda, a inexistencia de ensaios publicados de terapia combinada con fibratos (bezafibrato, fenofibrato e gemfibrozilo) ou inhibidores da absorción de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, detaxtrano ou filicol), non permite situá-las posibles asociacións na terapéutica.

■ Non se coñece a eficacia da ezetimiba na prevención das complicacións da aterosclerose.

### 5 DATOS DE SEGURIDADE

#### REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

Táboa 1: Reaccións adversas

		MOI FRECUENTES (≥10%)	FRECUENTES (1-10%)	INFRECUENTES (0,1-1%)	RARAS (0,01- 0,1%)
Sistema dixestivo	Monoterapia		Dor abdominal - Diarrea		
	Terapia combinada		Dor abdominal - Estrinximento Diarrea - Flatulencia - Náuseas Elevación de transaminasas		
Sistema nervioso	Monoterapia		Cefalea		
	Terapia combinada		Cefalea - Cansazo		
Sistema musculoesquelético	Monoterapia				
	Terapia combinada		Mialxia		

- No período post-comercialización detectáronse reaccións adversas raras, (cunha frecuencia de 0,01-0,1%), tales como hipersensibilidade, incluíndo anxioedema e erupción cutánea.

## CONTRAINDICACIÓNS:

■ A terapia combinada de estatinas e ezetimiba está contraindicada no embarazo e na lactación e en caso de hepatopatía activa ou elevacións persistentes, e de orixe descoñecida, das transaminasas séricas.

## ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO:

- En doentes insuficientes hepáticos moderados e graves (Child Pugh 7 a 9 e maiores de 9, respectivamente) non está recomendada a utilización de ezetimiba. Nos casos leves (Child Pugh 5 a 6) non é preciso realizar ningún axuste de dose.
- En terapia combinada con estatinas obsérvase una elevación das transaminasas nos ensaios clínicos de 3 veces superior ó límite de normalidade, polo que ó inicio do tratamento en asociación deben realizarse probas de función hepática e segui-las recomendacións da estatina ó respecto.
- Non é necesario axustala dose en caso de insuficiencia renal nin en doentes anciáns, nenos maiores de 10 anos nin adolescentes.

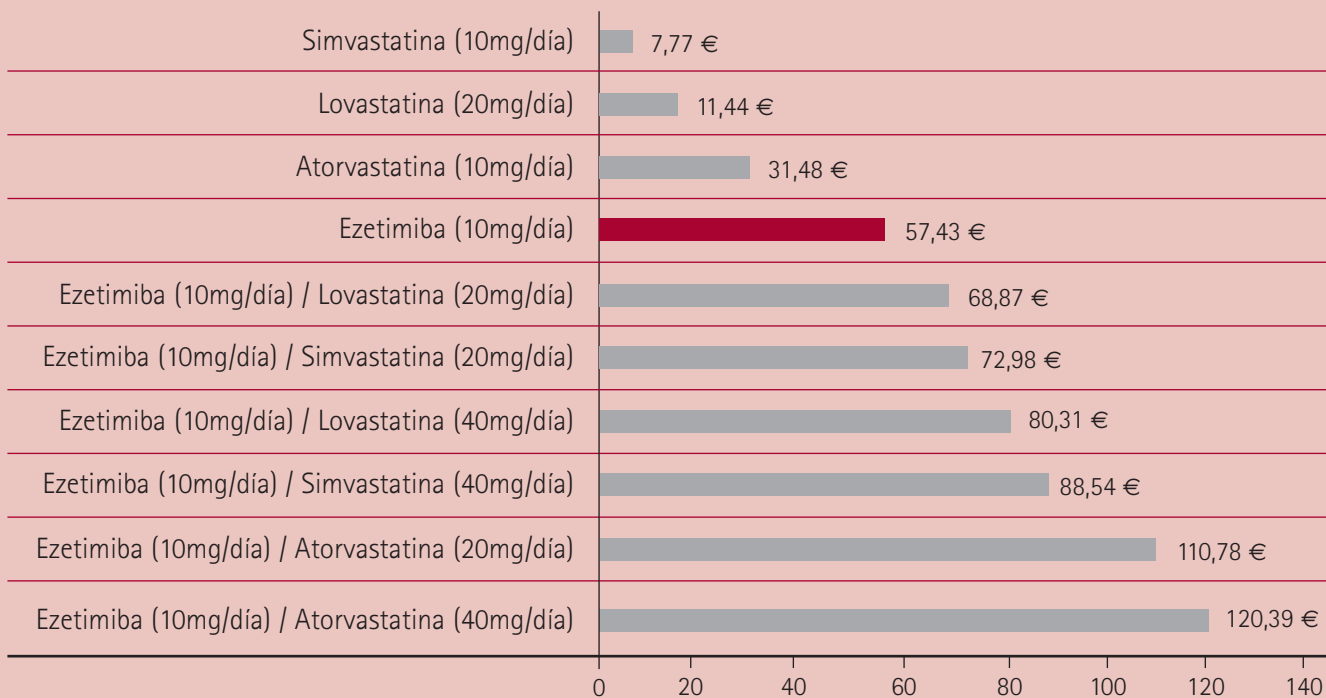
## INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

- A administración de fibratos con ezetimiba incrementa a concentración total deste último entre 1,5 e 1,7 veces. As consecuencias deste incremento son descoñecidas, polo que non se recomenda a súa asociación.
- A administración de ezetimiba con colestiramina e ciclosporina non está recomendada, debido a alteracións na concentración total de ezetimiba asociadas á súa combinación (diminución e incremento respectivamente).

*Pola ausencia de datos relativos á administración de ezetimiba en nenos menores de 10 anos desaconséllase a súa administración nestes doentes. A experiencia clínica en pacientes pediátricos e adolescentes (10-17 anos) limitase a pacientes con Hipercolesterolemia Familiar homocigota ou sitosterolemia.*

## 6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

### Análise comparativa custo tratamento oral mto/mes da Hipercolesterolemia primaria



Mto: mantemento; mes: 30 días.

# 7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

## EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A avaliación da información científica dispoñible sobre ezetimiba indica que:

- Nos ensaios clínicos recolleuse a utilidade de ezetimiba en asociación coas estatinas na redución do cLDL e TG na terapia de curta duración. En monoterapia ezetimiba foi inferior ás estatinas. A experiencia en terapia de longa duración aínda non foi demostrada, e descoñécese a eficacia de ezetimiba na prevención das complicacións da aterosclerose.
- Non existen evidencias de que, en caso de non conseguí-lo obxectivo terapéutico

co a unha dose determinada de estatina, sexa máis eficaz, aumenta-la dose da estatina que xa está tomando o doente ou mantela e asociar ezetimiba. A realización de ensaios clínicos nesta liña situarán adecuadamente o valor de ezetimiba na terapéutica.

- É un medicamento ben tolerado polo xeral. Nembargantes, no caso da terapia combinada, é moi importante a elevación das transaminasas que se produce,

o que fai necesario a súa determinación antes de comeza-lo tratamento e estar alerta ante posibles alteracións durante a terapia.

- O tratamento con ezetimiba, tanto en monoterapia coma en terapia combinada, presenta un custo superior ás restantes alternativas terapéuticas dispoñibles.

As evidencias científicas dispoñibles, a escasa experiencia clínica e o custo superior de ezetimiba convértenno nunha alternativa terapéutica de segunda liña, á que se debe acudir, preferiblemente en combinación, en caso de que as estatinas fracasen na consecución do obxectivo terapéutico perseguido ou non sexan ben toleradas polos doentes.

## CLASIFICACIÓN

### NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

### IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou

control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

### MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

### POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras

alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

### EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballantyne C. Ezetimibe: efficacy and safety in clinical trials. *Eur Heart J Suppl* 2002;4:5-15.
- Ballantyne CM, Houry J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409-2415.
- Bays H. Ezetimibe: a viewpoint by Harold Bays. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(1):77.
- Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23(8):1209-1230.
- Bruckert E. New advances in lipid-modifying therapies for reducing cardiovascular risk. *Cardiology* 2002;97:59-66.
- Darkes MJM, Poole RM, Goa KL. Ezetimibe. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(1):67-78.
- Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2125-2134.
- Drugdex® editorial staff. Ezetimibe. *Micromedex® Healthcare Series* 2004 Vol. 120.
- Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90(10):1084-1091.
- 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):2469-2475.
- Husereau DR. Ezetimibe for lowering blood cholesterol. *Issues in emerging health technologies* [on line] 2003;49. URL dispoñible en: [http://www.ccohta.ca/publications/pdf/ezetimibe/ezetimibe\\_cetap\\_e.pdf](http://www.ccohta.ca/publications/pdf/ezetimibe/ezetimibe_cetap_e.pdf).
- Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91:418-424.
- Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003;24(8):729-741.
- Kuczynska J. Ezetimibe. *New medicines profile* 03/02 [on line] 2003 [enero 2004]. URL dispoñible en: <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/ezetimibe0903.pdf>.
- Merck Sharp & Dohme - Schering Plough Ltd. Ezetrol® comprimidos (Ficha Técnica) 28 abril de 2003.
- Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Prac* 2001; 55(10):710-716.
- Ros E. Inhibición de la absorción intestinal del colesterol: nueva diana terapéutica en la reducción de la colesterolemia. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15(6):261-275.
- Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S et al. *Circulation* 2002;106:1943-1948.
- Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2002;62(16):2333-2347.
- Van Heek M, Davids H. Pharmacology of ezetimibe. *Eur Heart J Suppl* 2002;4:17-20.
- Wierzbicki AS. Ezetimibe: a viewpoint by Anthony S. Wierzbicki. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(1):77.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

ISSN: 1696-8131  
DL: C-1963-03

Portela Romero M., Cordero Puentes L., Lorenzo Iglesias S., Cuña Estévez B.

CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS - DIVISIÓN DE FARMACIA E PRODUCTOS SANITARIOS - SERGAS  
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña) • Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

