

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.

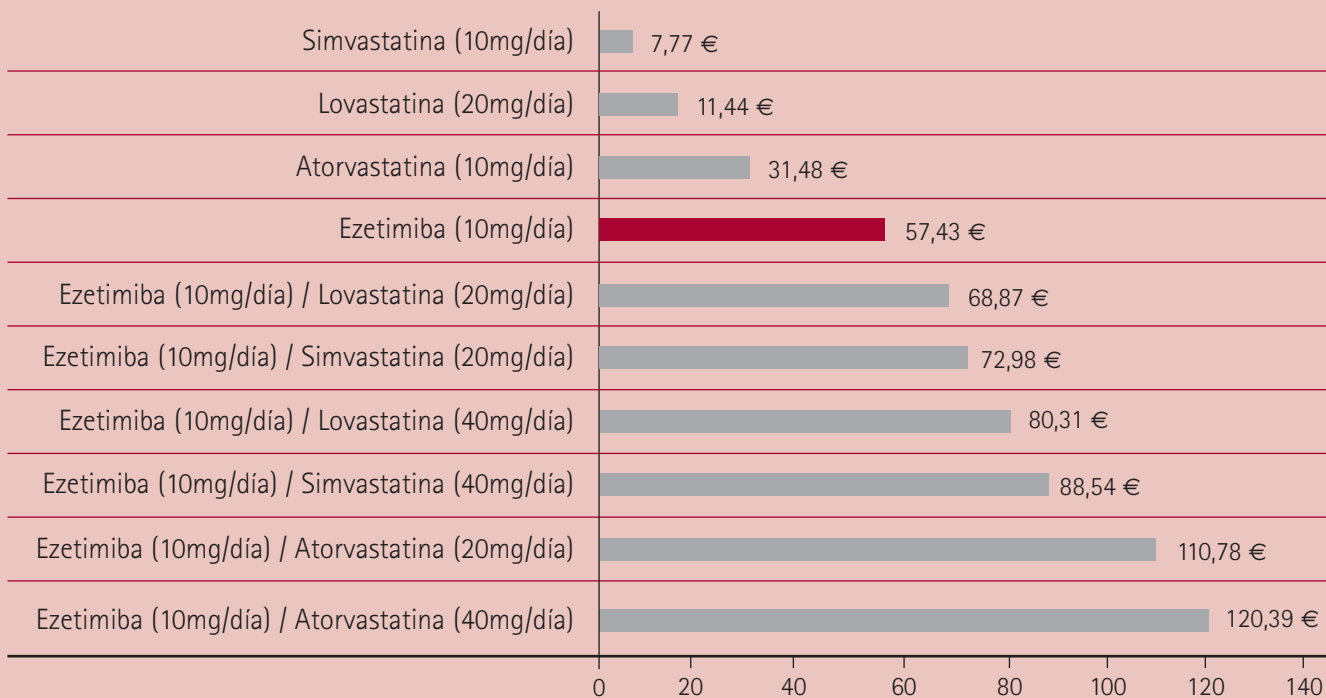
INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

- 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.
- 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.

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

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

