

EZETIMIBA

Nº 4 / 2004

Inhibidor selectivo de la absorción intestinal de colesterol y otros esteroides relacionados.

MECANISMO DE ACCIÓN ⁽¹⁾

Ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal, a nivel del yeyuno, de colesterol y de otros esteroides de origen vegetal relacionados, tanto procedentes de la dieta como del biliar. No posee efecto inhibidor sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinil-estradiol o vitaminas liposolubles A y D.

INDICACIONES ⁽¹⁾

Ezetimibe está autorizado en España para las siguientes indicaciones terapéuticas:

Hipercolesterolemia primaria

- ♦ Administrado **concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina)**, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que **no están controlados adecuadamente con una estatina sola**.
- ♦ En **monoterapia** está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que **una estatina se considera inadecuada o no se tolera**.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Ezetimiba, administrado **concomitantemente con una estatina**, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)

Ezetimiba en **monoterapia** está indicada como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

**POSOLOGÍA** ⁽¹⁾

La dosis recomendada es un comprimido de **ezetimiba de 10 mg al día**. Puede administrarse a cualquier hora del día, **con o sin alimentos**.

Cuando se añade a una **estatina**, debe continuarse con la administración de la estatina a la **dosis de inicio habitual de la misma**, o bien **continuar con la dosis más alta previamente establecida**. Se recomienda consultar la ficha técnica de la estatina antes de iniciar un tratamiento en asociación.

Administración con secuestrantes de ácidos biliares: ezetimiba deberá tomarse al menos 2 horas antes ó 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares (colestiramina).

No se precisa ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal ni en niños mayores de 10 años (aunque la experiencia clínica en niños y adolescentes entre 9 y 17 años es limitada); en niños menores de 10 años

no hay suficientes datos clínicos disponibles, por tanto, no se recomienda el tratamiento con ezetimiba.

No se recomienda tampoco en pacientes con disfunción hepática moderada o grave

FARMACOCINÉTICA ⁽¹⁾

Tras su administración oral se absorbe rápidamente y alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 1-2 horas. Su unión a proteínas plasmáticas varía entre un 88% a 99,7%; se metaboliza fundamentalmente en el intestino delgado (en un metabolito activo) e hígado y posteriormente se elimina por vía biliar y heces (78%) y orina (11%). Su vida media es de 22 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS ⁽¹⁾

Ezetimiba es generalmente bien tolerado y los efectos adversos (EA) que se producen son leves y pasajeros, presentándose entre el 1%-10% de los pacientes.

- **Ezetimiba en monoterapia:** los EA más frecuentes fueron cefalea, dolor abdominal y diarrea.
- **Ezetimiba combinado con estatinas:** los EA más frecuentes fueron fatiga, mialgia y alteraciones gastrointestinales.

Más raramente se han comunicado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y erupción cutánea.

**CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES** ⁽¹⁾

Ezetimiba está contraindicada cuando exista hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes y en el embarazo y la lactancia. Se deben extremar las precauciones en pacientes en tratamiento con ciclosporina.

Cuando Ezetimiba se administre junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la estatina. Esta administración conjunta está contraindicada en pacientes con hepatopatía activa y/o con elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas (pueden producirse aumentos de hasta 3 veces el límite superior de la normalidad sin trascendencia clínica). Se recomienda **realizar pruebas de función hepática** al iniciar el tratamiento conjunto.

INTERACCIONES ⁽¹⁾

Ezetimibe no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema de citocromo P450, por lo tanto su potencial de interaccionar con otros medicamentos es bajo.

Antiácidos: La administración simultánea de antiácidos reduce la tasa de absorción de ezetimiba pero este hecho no se considera clínicamente relevante.

Colestiramina: La administración simultánea de colestiramina y ezetimiba reduce el valor medio de la concentración plasmática de ésta aproximadamente en un 55%. Es posible que el incremento en la reducción de LDL que se debería producir al asociar ezetimibe y colestiramina, no ocurra debido a esta interacción.

Fibratos: La administración concomitante de fenofibrato o gemfibrozilo aumenta la concentración total de ezetimibe entre 1,5 y 1,7 veces. Esta interacción carece de importancia clínica, pero hasta que no se evalúe su uso **no se recomienda esta asociación.**

EFICACIA

Se han publicado 2 estudios de ezetimiba en monoterapia ^(2,3) y 4 de ezetimiba en combinación con una estatina ^(4,5,6,7). En todos ellos la dosis de ezetimiba utilizada fue de **10 mg** y la máxima duración de los estudios fue de **12 semanas.**

Los resultados obtenidos se refieren exclusivamente a disminución de lípidos plasmáticos a corto plazo y no a eficacia en la prevención de eventos cardiovasculares.

• **Ezetimiba en monoterapia:** los 2 estudios publicados incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria (LDL: 130-249 mg/dl). En el primer estudio ⁽²⁾ (n=892) ezetimiba redujo las LDL un 16,9% comparado con un incremento del 0,4% en el grupo placebo. En el segundo estudio ⁽³⁾ (n=827) la reducción de LDL con ezetimiba fue del 17,7% y el incremento en el grupo placebo del 0,8%.

En ambos estudios hubo un incremento de las HDL del 1% y una reducción del colesterol total del 12,5% y de los triglicéridos, aunque en el segundo estudio la disminución de éstos no fue estadísticamente significativa.

• **Ezetimiba asociado a estatinas:** En los 4 estudios publicados ⁽⁴⁻⁷⁾ los pacientes fueron randomizados para recibir placebo, ezetimiba, una estatina o ezetimiba más estatina. Las dosis de estatinas administradas fueron: atorvastatina ⁽⁴⁾ y simvastatina ⁽⁷⁾ en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg; y lovastatina ⁽⁵⁾ y pravastatina ⁽⁶⁾: 10,20 y 40 mg. En el estudio de atorvastatina ⁽⁴⁾ (n=628), la reducción adicional de LDL de atorvastatina más ezetimiba frente a atorvastatina sola fue del 12%. Hubo además un incremento de las HDL del 3% y un 8% de reducción de los TG. De manera similar la reducción adicional de LDL en el grupo de ezetimiba más estatina frente a estatina sola fue de 13,8% con simvastatina ⁽⁷⁾, del 14% con pravastatina ⁽⁶⁾ y del 13,4% con lovastatina. Los datos de estos estudios revelaron que la adición de ezetimiba a dosis bajas de estatinas (10 mg) mostraron cambios similares en los niveles de LDL, HDL y TG similares a los que produjeron dosis altas de estatinas en monoterapia (simvastatina y atorvastatina 80 mg y pravastatina y lovastatina 40 mg).

• En otro estudio de **terapia combinada** ⁽⁸⁾ 769 pacientes con hipercolesterolemia primaria fueron randomizados para recibir estatina (simvastatina y atorvastatina a dosis de 40-80 mg) más placebo o estatina más ezetimiba durante 8 semanas. En los grupos de estatina más ezetimiba se produjo una reducción del 25% en el valor de LDL frente al 3,7% de reducción en el grupo de estatina más placebo.

• En un estudio con 50 pacientes con **hipercolesterolemia familiar homocigota** ⁽⁹⁾ la combinación de una estatina (atorvastatina o simvastatina) a dosis bajas con ezetimiba produjo una disminución adicional del 20% en los valores de LDL comparado con la utilización de la estatina en monoterapia a dosis altas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Ezetrol. Laboratorio MSD. AGEMED Mº de Sanidad y Consumo 2004.
2. Dujovne CA et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2002; 90: 1091-97.

3. Knopp RH et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2003; 24: 729-41.
4. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia. Circulation 2003; 107: 2409-15.
5. Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2003; 91: 418-24.
6. Melani L et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2003; 24: 717-28.
7. Davidson MH et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 2125-34.
8. Gagne C et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2002; 90: 1084-91.
9. Gagne et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Circulation 2002; 105: 2469-75.

CONCLUSIONES

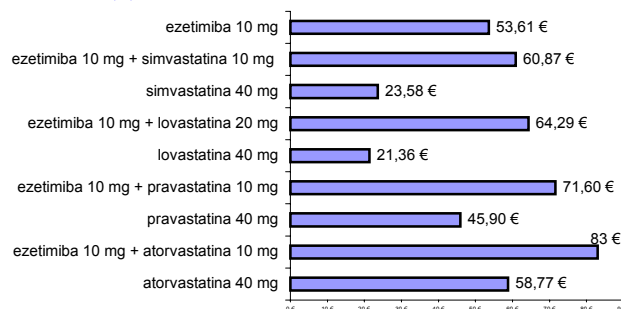
1. Ezetimiba es un nuevo principio activo con un novedoso mecanismo de acción que ha demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos clínicos de **12 semanas** realizados.
2. En **monoterapia** sólo está indicado en pacientes que **no toleren estatinas.**
3. **Asociado a estatinas** está indicado en aquellos pacientes que **no toleren dosis altas de estatinas, o que con dosis máximas de éstas no se consigan los valores de lípidos deseados.**
4. Al **iniciar el tratamiento** con ezetimiba asociado a estatinas se debe consultar la ficha técnica de la estatina.
5. Se necesitan estudios de **mayor duración** y que evalúen el impacto de ezetimiba sobre el **riesgo cardiovascular** para establecer con exactitud su lugar en terapéutica.

POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA

COSTE (€) 28 Días de tratamiento.



*Coste calculado con la especialidad de menor precio o precio menor, si existe.

PRESENTACIONES COMERCIALES	VVP(€)	Dispensación
Ezetrol 10 mg 28 comprimidos	53,61	Receta médica

Fuente: Nomenclator SIFARCAN Marzo 2004

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICE ANUAL:

Hoja N°1: Insulina Glargina.

Hoja N°2: Nuevos Principios Activos 2003

Hoja N°3: Racecadotril

Comité Editorial: **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep legal: SA 166-2000

Autoras: **Sangrador Rasero A*, Gutiérrez Pérez I ***

* Farmacéuticas de Atención Primaria

Revisor: **José Ignacio Santamaría Ruiz** ** Médico de Familia**