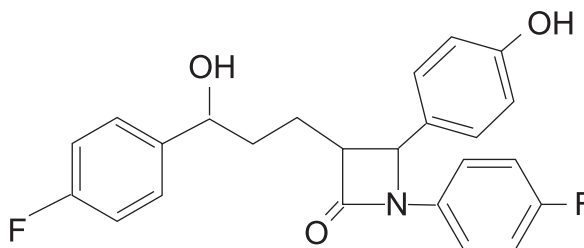


EZETIMIBA



ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Adacai® Ezetrol®

PRESENTACIÓN

10 mg 28 comp (53.61 €) 10 mg 100 comp (131.37€)

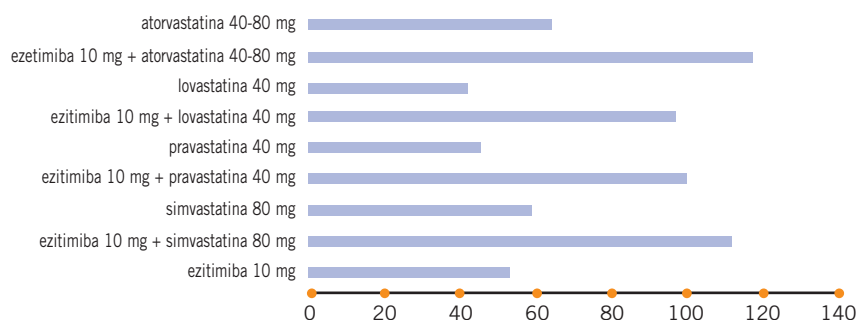
GRUPO TERAPÉUTICO

C10AX09 Otros reductores de colesterol y TG.

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Receta médica.

COSTE DE TRATAMIENTO año de EPOC



Fuente de Datos Nomenclator Remedios Marzo 2004

RESUMEN

- Ezetimiba es un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol. Su mecanismo de acción es diferente al de otros hipolipemiantes.
- No se han realizado estudios de eficacia en reducción de morbi-mortalidad cardiovascular, sólo se ha estudiado su eficacia en reducción de variables intermedias (reducción de LDL). Esto no es una carencia anecdótica, ya que existen estudios que concluyen que no hay una relación lineal entre la disminución de los valores de LDL y el beneficio clínico, lo que ha llevado a postular que las estatinas reducen la morbimortalidad cardiovascular por otras acciones además de la hipolipemiente.
- Teniendo en cuenta la incidencia de la hipercolesterolemia, y por tanto los pacientes potencialmente candidatos al tratamiento, es importante resaltar que sumando los pacientes de todos los ensayos en fase III realizados con ezetimiba han recibido este tratamiento combinado con estatinas únicamente 1254 pacientes y solo 326 a dosis máximas de estatinas.
- No se han realizado estudios comparando ezetimiba en monoterapia frente a otros hipolipemiantes de mayor experiencia clínica.
- No está establecida la seguridad ni la eficacia de ezetimiba a largo plazo, ya que la duración máxima de los ensayos publicados fue de 12 semanas. La duración media de los grandes ensayos de estatinas es de 5 años.
- El coste de la terapia combinada es casi dos veces superior a la de estatina a dosis máximas.

Ezetimiba no ha demostrado eficacia en la reducción de morbimortalidad cardiovascular, únicamente ha demostrado ser más eficaz que placebo en reducir los niveles de LDL en monoterapia y en terapia combinada con estatinas. Los ensayos publicados duraron 12 semanas. No está establecida ni la seguridad ni la eficacia a largo plazo de ezetimiba, lo que supone una importante limitación para un fármaco de uso crónico.

La ezetimiba actúa inhibiendo la absorción de colesterol en intestino delgado. El mecanismo molecular no se conoce totalmente.

INDICACIONES Y POSOLOGIA^{1,2}

La dosis es de 10 mg/día tomada a cualquier hora del día con o sin alimentos. Si se añade a una estatina, ésta debe administrarse a la dosis de inicio habitual, o bien con la dosis más alta previamente establecida. No es necesario hacer ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en ancianos.

La experiencia clínica en niños y adolescentes entre 9 y 17 años es limitada. No debe utilizarse en menores de 10 años.

Las indicaciones autorizadas son:

- Terapia combinada con una estatina 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 y en hipercolesterolemia familiar homocigótica.
- Monoterapia, 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. Autorizada la indicación en sitosterolemia homocigótica.

EFICACIA

No hay datos de eficacia respecto a los resultados buscados con el tratamiento, es decir, reducir la morbimortalidad cardiovascular.

- La ezetimiba como monoterapia solo se ha valorado frente a placebo. En dos ensayos^{3,4} similares de un total de 1719 pacientes, la disminución de LDL frente a placebo fue de 0.76 mmol/l.
- En los ensayos en terapia combinada se excluyeron pacientes de especial riesgo: arritmias no controladas, insuficiencia cardíaca grado III y IV, diabetes no controlada, coagulopatía, enfermedad arterial periférica, angina inestable.
- Se realizaron cuatro ensayos de similar di-

seño en un total de 2382 pacientes y de 12 semanas de duración. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos para comparar diferentes tratamientos: placebo, ezetimiba, una estatina sola a diferentes dosis (simvastatina⁵ y atorvastatina⁶ a 10mg, 20mg, 40mg, 80mg; lovastatina⁷ y pravastatina⁸ a 10mg, 20mg, 40mg) y la combinación de ezetimiba + la estatina en la misma escala de dosis que en el grupo anterior (10mg, 20mg, 40mg, 80mg). Las diferencias de concentración de LDL entre el grupo tratado con estatina sola a dosis máximas y el tratado con terapia combinada (dosis máxima de estatina + ezetimiba) fueron estadísticamente significativos a favor de la terapia combinada en los cuatro ensayos. Las disminuciones medias de LDL fueron: 0.42 mmol/l para la combinación con atorvastatina⁵, 0.77 mmol/l con lovastatina⁷, 0.7 mmol/l con pravastatina⁸ y 0.61 mmol/l con simvastatina⁵.

- Otro ensayo⁹ de 769 pacientes comparó dos grupos que se formaron al añadir a pacientes que ya estaban tratados con una estatina bien ezetimiba o placebo. El descenso medio de LDL del grupo de tratado con ezetimiba frente al tratado solo con estatina fue de 0.76 mol/l.

SEGURIDAD

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

La administración junto con una estatina está contraindicada durante el embarazo, la lactancia y en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes y de origen desconocido de las transaminasas séricas. Además cuándo se administra junto con una estatina, debe consultarse la Ficha Técnica de la estatina y realizarse pruebas de función hepática al inicio del tratamiento

Efectos adversos

El conocimiento del perfil de seguridad de un medicamento de uso crónico se establece cuando se ha administrado a un amplio número de pacientes y durante un pe-

riodo de tiempo suficiente para detectar posibles reacciones adversas de baja incidencia o de aparición tardía. La información publicada sobre ezetimiba se refiere a pocos pacientes y a ensayos de corta duración; será necesario un tiempo de prudencia y vigilancia hasta establecer la seguridad de este fármaco. De hecho la ficha técnica del producto no descarta un posible efecto litogénico de ezetimiba.

De los resultados de los ensayos se deriva que se trata de un fármaco mejor tolerado que los secuestrantes de ácidos biliares (Colestiramina colestipol)¹⁰.

Se han comunicado alteraciones del sistema nervioso (cefalea y cansancio); alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia y náuseas). Y, cuando se usa en terapia combinada, alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: mialgia; alteraciones del sistema inmune, y con baja incidencia hipersensibilidad, incluyendo angioedema y erupción cutánea.

Las elevaciones de transaminasas, superiores a tres veces el valor normal, se han detectado con igual frecuencia en monoterapia que en el placebo. La incidencia es superior en el grupo tratado con terapia combinada con una estatina 1.3%, frente al 0.4% de la estatina sola¹⁰.

Interacciones

No está establecida la seguridad de la asociación de estatina con fibratos que podría predisponer la aparición de colestiasis¹⁰.

Ezetimiba no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos del sistema del citocromo P450.

En estudios de interacción clínica, ezetimiba no tuvo efecto sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinil estradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina en su administración concomitante. Cimetidina no afectó la biodisponibilidad de ezetimiba cuando se administraron concomitantemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ezetimiba Ficha técnica. Agencia Española del Medicamento.
2. Ezetimiba Drugdex Drug Evaluations. Sept 2002. Micromedex® 2003 Vol 115.
3. 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
4. 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
5. Ballantyne CM et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia. Circulation 2003;107:2409-15
6. Kerzner B et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2003;91:418-24
7. Melani L et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2003;24:717-28
8. Davidson MH et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-34
9. 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.
10. Three new drugs for Hyperlipidemia. The Medical Letter 2003 ;vol 45 (1151):18.



Junta de
Castilla y León

Comité Editorial: Alejandra García Ortiz, M^a Ángeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, Félix Miguel García, Carlos Fernández Rodríguez.

