

INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

1. solicitud de fármaco

Principio activo solicitado: ezetimiba

Forma farmacéutica solicitada: comprimidos 10 mg, vía oral

Indicación para la que se solicita:

- Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar)
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica
- Sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia)

Nombres comerciales: Ezetrol® (ezetimiba), 28 comp.10 mg, PVP 53.61€, MSD

Adacai® (ezetimiba) , 28 comp.10 mg, PVP 53.61€, Abelló

Fecha de elaboración del informe: 1-October-2004

2. Introducción farmacológica y clínica

Grupo terapéutico: C10AX09 otros reductores del colesterol y triglicéridos

Mecanismo de acción:

La ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción intestinal del colesterol por vía oral. El mecanismo de acción difiere de las estatinas y otras clases de medicamentos que reducen el colesterol, y es específico para el colesterol y esteroides vegetales.

Fue comercializado en Abril de 2003. (1,4)

Indicaciones aprobadas:

- hipercolesterolemia primaria (asociada con dieta y estatinas, o solo con dieta si la estatina está contraindicada en el paciente o no la tolera)
- hipercolesterolemia familiar homocigota (asociada a dieta y estatina)
- sitosterolemia homocigota (asociada a la dieta) (1)

Posología: 10 mg diarios por vía oral, en una sola toma. (4)

Farmacocinética: la absorción de la ezetimiba no se ve alterada por los alimentos. Se metaboliza en la pared intestinal y en el hígado, formando un complejo activo con el glucurónido y se incorpora a la circulación enterohepática, siendo reabsorbido y re-excretado repetidas veces a la bilis, siendo la presencia de ezetimiba libre en suero limitada. La concentración máxima plasmática media se alcanza al cabo de 1-2 horas en el caso de ezetimiba-glucurónido y de 4-12 horas en el caso de ezetimiba libre. Ezetimiba y ezetimiba glucurónido se unen a proteínas plasmáticas en un 99,7% y un 88-92 % respectivamente. La semivida de ezetimiba es de aproximadamente 22 horas. La excreción final es principalmente fecal (78%). Los datos farmacocinéticos no muestran diferencias entre adultos y adolescentes (10-18 años). No existen datos en niños menores de 10 años.

No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada ni en insuficiencia renal moderada pero se debe de evitar su uso en personas con disfunción hepática moderada o grave. (1)

Contraindicaciones:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes
- embarazo y lactancia
- en pacientes con hepatopatía activa o elevaciones persistentes de las transaminasas séricas de origen desconocido
- no se ha establecido la seguridad y eficacia de ezetimiba cuando se administra de forma conjunta con fibratos. Por tanto, no se recomienda su administración concomitante.
- no existen datos de eficacia y seguridad en niños menores de 10 años.

Interacciones:

Debido a que la ezetimiba no se metaboliza por el citocromo P450 hepático las interacciones potenciales con otros medicamentos es mínima. Hasta la fecha no se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes entre ezetimiba y otros fármacos.

Sí se ha visto que su uso junto a fibratos puede elevar el riesgo de colestiasis; la ciclosporina eleva los niveles de ezetimiba. (5,8).

3. Eficacia clínica

Evaluación de la eficacia

Monoterapia:

En 2 ensayos clínicos el 22% de los pacientes tratados con ezetimiba 10 mg/día lograron una disminución de al menos un 25% en sus cifras de LDL frente a un 15% de los pacientes tratados con 5 mg/ día de ezetimiba, apreciándose en ambos grupos similar seguridad. (6)

En otros dos estudios con ezetimiba que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria se vio, en el primero de ellos que se redujeron los niveles de LDL colesterol en una media de 16,9% comparado con un aumento de 0,4% en el grupo placebo. En el segundo estudio se redujo el LDL-colesterol un 17,7% en el grupo tratado con ezetimiba, frente al aumento del 0,8% para el grupo tratado con placebo.

Sitosterolemia:

En un ensayo clínico, doble ciego, de 8 semanas de duración controlado con placebo, el ezetimiba 10mg/ día logró una reducción significativamente mayor de sitosterol (-21%) frente al aumento del 4% en el grupo placebo y una reducción del campesterol, -24%, frente al aumento de 3% en el grupo placebo. (7)

Hipercolesterolemia familiar homocigota:

50 pacientes que estaban siendo tratados con dieta y atorvastatina o simvastatina a dosis de 40 mg/ día fueron randomizados en 3 grupos

- en un grupo se le aumentó la dosis de estatina a 80 mg/día
- en otro grupo se asoció ezetimiba 10 mg + dosis de estatina 40 mg
- en otro grupo se asoció ezetimiba 10 mg+ dosis de estatina de 80 mg

La asociación de ezetimiba mejoró marcadamente la respuesta lograda con la estatina sola a 40 mg. (6)

	Estatinas 80 mg	Estatina (40 mg) + ezetimiba	Estatina (80 mg) + ezetimiba
Disminución de LDL	-7 %	-21%	-28%
Colesterol total	-5%	-19%	
Total reacciones adversas	65%	73%	

En otro estudio que incluyó a 769 pacientes que no lograban alcanzar niveles deseados de lípidos en terapia con estatinas más dieta, se randomizaron estatinas más placebo o estatinas más ezetimiba durante 8 semanas. En el grupo tratado con estatinas más ezetimiba se produjo una disminución del 25% en el LDL-colesterol comparado con el 3,7% en el grupo de estatinas más placebo. El 71,5% del grupo de estatinas más ezetimiba alcanzó niveles de lípidos óptimos frente al 19% del grupo de estatinas más placebo. (5)

Dos estudios doble ciego compararon la ezetimiba con placebo. En ambos grupos se utilizó ezetimiba 10 mg/ día o placebo durante 12 semanas. En el primer estudio se obtuvo una disminución del colesterol LDL del 16,9 % en el grupo tratado con ezetimiba comparado con el aumento del 0,4% en el grupo placebo. En el segundo estudio la ezetimiba produjo una disminución del 17,7 % en los niveles de LDL colesterol frente al aumento del 0,8% experimentado por el grupo tratado con placebo. En ambos estudios el uso de ezetimiba fue relacionado con un pequeño pero significativo aumento del colesterol HDL y una pequeña disminución en los niveles de triglicéridos. (4)

En general, los ensayos que evalúan la eficacia son todos muy recientes, con criterios de inclusión similares (hipercolesterolemia primaria con LDL entre 145-250 mg/dl) de duración muy limitada (unos 3 meses) y centrados en variables intermedias y no en incidencias de acontecimientos clínicos (muertes vasculares, IAM, ictus). (8).

4. Seguridad

Evaluación de la seguridad

En un estudio clínico de 8-14 semanas de duración se comunicaron los siguientes efectos adversos:

Administración sola de ezetimiba: cefalea, dolor abdominal y diarrea.
Administración de ezetimiba más estatinas: cefalea y cansancio, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas y artralgia. (5)

Post-comercialización: hipersensibilidad, erupción cutánea (rara), angioedema (muy rara), náuseas (rara), pancreatitis (muy rara), mialgia (rara) aumento de transaminasas (rara). (7)

La ezetimiba ha sido evaluada para su seguridad en 4700 personas a las que se les administró ezetimiba sola o con estatinas demostrando una buena tolerabilidad. La incidencia de efectos adversos fue similar entre ezetimiba y placebo.

En monoterapia aparecieron dolor de espalda (4.1 % frente 3.9 % en el grupo placebo) y artralgia (3,8% frente 3,4% en el grupo placebo).
Comparando los grupos de ezetimiba más estatinas, estatinas o placebo aparecieron dolor de espalda en un 4,3%, 3,7%, y 3,5% respectivamente.

Hacen más falta datos de seguridad de ezetimiba a largo plazo para definir la seguridad de la asociación de ezetimiba con las estatinas.

5. Coste

Evaluación económica

Ezetrol® MSD 53,61€ (28 comp)

Adacai® Abelló laboratorios 131,37€ (100 comp), 53.61 € 28 comp.

El uso asociado de ezetimiba y estatinas incrementará considerablemente el gasto en medicamentos hipolipemiantes con incidencia especial en atención primaria.

No existen todavía estudios farmacoeconómicos publicados y es demasiado pronto para saber si el aumento esperado en el coste de la prescripción se verá compensado por un mejor control de las complicaciones en estos pacientes.

El coste de la ezetimiba es superior al de las estatinas disponibles. Su uso asociado a estatinas incrementará considerablemente el gasto en medicamentos hipolipemiantes. (6,8).

Valoración

La administración sola de ezetimiba disminuye el colesterol total aproximadamente en un 15% y los niveles de LDL totales en un 18%. En combinación con estatinas equivale al efecto de 3 veces la dosis de estatina. 10 mg estatina + 10 mg de ezetimiba produce un efecto similar al que produce 80 mg de estatinas. (Jane Armitage). El efecto aditivo de ambos fármacos es útil en sujetos con hipercolesterolemia familiar homocigótica y aporta además un avance relevante en el tratamiento de la sitosterolemia.

Los ensayos clínicos publicados se han realizado a muy corto plazo (2-3 meses) y miden variables intermedias (alteración del perfil lipídico y otros parámetros del laboratorio), pero hasta la fecha ezetimiba no ha demostrado una disminución de la incidencia de acontecimientos ateroscleróticos (IAM, ictus, muertes vasculares).

La experiencia de su uso es todavía limitado.

Hasta la fecha, no se conoce ni la eficacia ni seguridad del uso de ezetimiba a largo plazo, ni ha demostrado disminuir las complicaciones de la arteriosclerosis y es más cara que las estatinas. (8).

La ezetimiba parece ejercer un papel menor en pacientes ingresados y parece lógico pensar que en la mayoría de los casos podría interrumpirse el tratamiento durante el ingreso. Podrían darse excepciones en aquellos pacientes donde la ezetimiba se use en monoterapia debido a intolerancia a dosis bajas de estatinas y en pacientes con sitosterolemia.

Ezetimiba no debe de sustituir a las estatinas salvo que existan criterios que justifiquen prescindir del beneficio demostrado con las mismas.

Ezetimiba puede ser útil en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia que no pueden recibir estatinas o cuando se desea disminuir la dosis de las estatinas por intolerancia, pero se tiene que tener en cuenta que existen pocos datos de la ezetimiba para mejorar el pronóstico clínico de los pacientes hasta la fecha. Además no existen datos sobre la seguridad y efecto de ezetimiba a largo plazo. Hasta entonces, ezetimiba debe ser reservado para pacientes que no alcanzan niveles óptimos de lípidos con dosis máximas de estatinas.

Bibliografía:

1. **2005 micromedex healthcare series vol. 123 expires 3/2005**
2. **current approaches to lipid-lowering treatment, Jane Armitage MRCP, MFPHM, prescriber 19 February 2004; www.escriber.com**
3. **ficha técnica**
4. **Regional drug and therapeutics centre, new drus evaluation, ezetimibe, N° 60, August 2003; www.nyrdtc.nhs.uk**
5. **New medicines profile, Issue N° 03/02, September 2003**
6. **Informe para la comisión de farmacia y Terapéutica hospital universitario Son Dureta. 15/10/2004**
7. **ficha técnica de adacai**
8. **ezetimiba, una nueva opción para la hipercolesterolemia. Junio,2004. F.campoamor, G. Frontera. Hospital Son Dureta. www.elcomprimido.com**

**Realizado por el servicio de farmacia
Hospital Ramon y Cajal
Fecha: febrero, 2005**