

## EZETIMIBA - ATORVASTATINA

**Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de Atención Primaria de la GAI de Guadalajara**  
**Núñez Martín JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM**

La nueva combinación a dosis fijas ezetimiba (EZ) - atorvastatina (AT) ha demostrado ser bioequivalente a su administración por separado y puede beneficiar a pacientes de alto riesgo cardiovascular que no toleren altas dosis de estatinas o que no alcancen objetivos lipídicos.

### INDICACIONES

La combinación ezetimiba-atorvastatina (EZ-AT) está indicada como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o hiperlipidemia mixta, en los que el uso de un producto en combinación se considera adecuado, cuando:

- los pacientes no están controlados adecuadamente con una estatina sola
- los pacientes ya están tratados con una estatina y ezetimiba

También está indicada como tratamiento complementario a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH)<sup>1</sup>.

### POSOLOGIA

- **Hipercolesterolemia:** el intervalo de dosis oscila entre 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg/día de EZ-AT respectivamente. La dosis recomendada de inicio en la ficha técnica es de 10/10 mg/día pero no está comercializada. Al iniciar el tratamiento o si se requiere ajuste de dosis, deberán tenerse en cuenta los niveles de c-LDL, el riesgo de cardiopatía coronaria y la respuesta al tratamiento que esté recibiendo en ese momento.
- **HoFH:** de 10/10 mg a 10/80 mg al día.<sup>1</sup>

### MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

El colesterol plasmático se deriva de la absorción intestinal y de la síntesis endógena. EZ-AT son dos compuestos hipolipemiantes con mecanismos de acción complementarios que reducen las cifras elevadas de C-total, c-LDL, ApoB, TG, y C-no HDL y aumentan el c-HDL a través de la doble inhibición de la absorción y la síntesis del colesterol.

La EZ se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol disminuyendo el transporte del colesterol intestinal al hígado. La AT es un inhibidor competitivo selectivo de la HMG-CoA reductasa y reduce la síntesis de colesterol en el hígado. Al unirse estos mecanismos diferentes se produce una reducción complementaria del colesterol.<sup>1</sup>

Se ha demostrado que EZ-AT es bioequivalente a la coadministración de las dosis correspondientes de los componentes por separado. La combinación EZ-AT consiste en la unión en un único comprimido de dos núcleos independientes de EZ y AT respectivamente.

En cuanto a la absorción, los efectos de una comida rica en grasas sobre la farmacocinética de EZ-AT cuando se administra como comprimido son comparables a los descritos para los comprimidos individuales.

### EFICACIA CLÍNICA

Los tres estudios principales utilizados para valorar la eficacia de EZ-AT se publicaron en 2003 y 2008, administrando por separado cada uno de los principios activos.

- El estudio de **Ballantyne et al**<sup>2</sup> publicado en 2003, doble ciego, de 12 semanas de duración, llevado a cabo con 628 pacientes con c-LDL entre 145 y 250 mg/dl y  $\leq 350$  mg/dl de triglicéridos que se aleatorizaron en 10 cohortes: placebo, EZ 10 mg en monoterapia, AT en monoterapia en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg y EZ-AT en dosis de 10/10, 10/20, 10/40 y 10/80 mg. La variable principal midió el porcentaje de reducción C-LDL desde el valor basal comparado con el placebo. Los resultados mostraron que la adición de EZ a AT promueve una reducción del c-LDL de 16, 12, 11 y 7% en las dosis de AT de 10, 20, 40 y 80 mg respectivamente y reducciones de 9% en el colesterol total y del 9% en triglicéridos. El estudio tiene limitaciones en su validez externa, dada su corta duración y por utilizar cohortes de entre 60-65 pacientes para cada una de las dosificaciones, en las que se excluyeron pacientes candidatos a prevención secundaria y con alto riesgo cardiovascular en general. Desde un punto de vista de seguridad, no tiene potencia suficiente para valorar diferencias de efectos adversos entre las diferentes dosificaciones ni para valorar efectos secundarios relacionados con rhabdomiolisis o aumento de transaminasas.
- El estudio **TEMPO**<sup>3</sup> (2008) fue de 6 semanas, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y paralelo. Incluyó pacientes de entre 18 y 79 años con hipercolesterolemia y con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, definida como riesgo a los 10 años de un 10-20%, basado en las proyecciones de Framingham, conforme a los criterios del Adult Treatment Panel III (ATP-III)<sup>4</sup>. El objetivo principal fue comparar EZ 10mg + AT 20mg frente a AT 40mg, en pacientes tratados previamente con AT 20mg. La variable principal fue el porcentaje de reducción de c-LDL y también se midió el porcentaje de pacientes que alcanzó cifras  $\leq 100$  mg/dl de c-LDL. Se incluyeron 196 pacientes (98 en cada grupo) y los resultados mostraron una reducción media de c-LDL a favor de la combinación de -20%(IC 95%, -25% a -15%;  $p < 0.001$ ). El porcentaje de pacientes que alcanzaron cifras  $< 100$  mg/dl de c-LDL fue 35% mayor en la combinación que AT 40mg en monoterapia. A pesar de estos resultados la validez externa del estudio queda comprometida por la corta duración del mismo y el escaso número de pacientes.
- El estudio de **EZ-PATH**<sup>5</sup> (2008) es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, de 6 semanas de duración donde se comparó la disminución de c-LDL tras adición de EZ 10mg a AT 40mg frente al aumento de AT a dosis de 80mg. Como variables secundarias, se midió el porcentaje de pacientes que alcanzó c-LDL  $< 70$ mg/dl, y aumento de HDL entre otras. Se uti-

lizaron pacientes de alto riesgo con los mismos criterios que en el estudio TEMPO; de un total de 556 pacientes, 288 utilizaron EZ-AT 10/40mg frente a 291 con AT de 80mg; el c-LDL basal medio de ambas cohortes era de 89-90 ±16 mg/dl. Al finalizar el estudio la diferencia media observada fue de -16%(IC95% de -19% a -13%) a favor de la combinación EZ-AT 10/40mg. Hubo un 42% adicional de pacientes que alcanzaron cifras de c-LDL < de 70mg/dl con EZ-AT 10/40mg que con AT 80mg.

- El estudio **ZELTED**<sup>6</sup> publicado en 2010, doble ciego, paralelo, randomizado, de 6+6 semanas de duración, que incluyó pacientes <65 años y evaluó el porcentaje de descenso de c-LDL tras adición de EZ a AT 10mg (n=515) frente al aumento de dosis de AT a 20mg durante 6 semanas, en pacientes de alto riesgo (>20% a 10 años según ecuación de Framingham). La combinación EZ-AT 10mg frente a AT 20mg obtuvo una reducción media del c-LDL de -14%( IC95% de -16% a -12%). Tras otras 6 semanas de duración destinadas a valorar la seguridad, la combinación EZ-AT 10mg frente a AT de 40mg (el brazo de AT 20mg paso a AT 40mg) obtuvo una reducción media de c-LDL del -5%(IC95% de -7 % a -2%), no significativa. No se observaron diferencias en los efectos secundarios de ambos brazos.

## SEGURIDAD

La coadministración de EZ-AT se ha evaluado con respecto a la seguridad en más de 2.400 pacientes en 7 ensayos clínicos<sup>1</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes han sido la diarrea y la mialgia. Son poco frecuentes el aumento de transaminasas y otras enzimas hepáticas, artralgia, astenia, fatiga, disnea y trastornos del sueño, entre otras. Se debe tener en cuenta que las estatinas a altas dosis aumentan el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2<sup>7,8</sup>.

## LUGAR EN LA TERAPEUTICA

No se ha comparado de manera directa la adición de EZ-AT a otras combinaciones a dosis fijas de otras estatinas. No existen estudios que demuestren una mayor adherencia de la combinación a dosis fijas de EZ-AT frente a su administración por separado, ni ésta aporta ninguna ventaja desde un punto de vista farmacocinético, pero el coste contenido de la combinación permite tenerlo en cuenta para los pacientes que ya lo toman por separado.

La pregunta sin responder es si resulta preferible esta combinación a EZ + simvastatina, ya que no hay información suficiente. La adición de EZ a estatinas (incluida AT), ha sido evaluada en numerosos estudios mostrando reducciones significativas en factores de riesgo cardiovascular como c-LDL, colesterol total y aumentos de c-HDL. En el estudio IMPROVE-IT<sup>9</sup> la adición de EZ a simvastatina en pacientes de muy alto riesgo, no ha conseguido demostrar una reducción en la mortalidad total pero sí una reducción significativa del infarto de miocardio e ictus isquémico no mortales, con un NNT=50 en 7 años. A raíz de este estudio, la adición de EZ a simvastatina en pacientes en prevención secundaria de muy alto riesgo, pueden ser beneficiosa sobre todo cuando no se toleran altas dosis de las mismas, o exista un mayor riesgo de desencadenar diabetes y donde se prevean beneficios adicionales en una reducción más ambiciosa de los niveles de c-LDL, no alcanzada con estatinas solas. No hay información que permita extrapolar estos datos a EZ-AT.

La pregunta sin responder es si resulta preferible esta combinación a EZ + simvastatina, ya que no hay información suficiente. La adición de EZ a estatinas (incluida AT), ha sido evaluada en numerosos estudios mostrando reducciones significativas en factores de riesgo cardiovascular como c-LDL, colesterol total y aumentos de c-HDL. En el estudio IMPROVE-IT<sup>9</sup> la adición de EZ a simvastatina en pacientes de muy alto riesgo, no ha conseguido demostrar una reducción en la mortalidad total pero sí una reducción significativa del infarto de miocardio e ictus isquémico no mortales, con un NNT=50 en 7 años. A raíz de este estudio, la adición de EZ a simvastatina en pacientes en prevención secundaria de muy alto riesgo, pueden ser beneficiosa sobre todo cuando no se toleran altas dosis de las mismas, o exista un mayor riesgo de desencadenar diabetes y donde se prevean beneficios adicionales en una reducción más ambiciosa de los niveles de c-LDL, no alcanzada con estatinas solas. No hay información que permita extrapolar estos datos a EZ-AT.

## CONCLUSIONES

1. La combinación EZ-AT ha demostrado reducir el c-LDL en estudios de corto plazo y con población de alto riesgo.
2. La combinación a dosis fijas de EZ-AT no aporta ninguna ventaja farmacocinética o posológica sobre su administración por separado.
3. No existen datos que comparen las combinaciones de EZ –AT frente a la combinación de EZ con otras estatinas.
4. La combinación EZ-AT no ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.
5. La combinación EZ-AT puede beneficiar a pacientes de muy alto riesgo si además no toleran dosis altas de estatinas y tienen riesgo de desarrollar diabetes.

**Presentaciones:** Atozet® ,Orvatez® 10/20(61.85 €),10/40(71.19 €),10/80 (89,87 €) mg 30 comprimidos.

**Grupo terapéutico:** C10BA. Inhibidores de HMG-CoA reductasa asoc. otros modific.lípidos.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica. Aportación normal.

### COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Ezetimiba/Atorvastatina 10/20 mg/24h	752,51€
Ezetimiba/Atorvastatina 10/40 mg/24h	866,15€
Ezetimiba/Atorvastatina 10/80 mg/24h	1.093,42€
Atorvastatina 80 mg/24h	480,24€
Ezetimiba 10 mg/24h	670,17€
Ezetimiba/Simvastatina 10/40 mg/24h	710,84€

Fuente: Nomenclátor de facturación Digitalis diciembre de 2015.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ATOZET® Laboratorio MSD . Ficha técnica de ORVATEZ® Laboratorio Rovi.
2. Ballantyne et Al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia, *Circulation*. 2003;107:2409-2415.
3. Conard S. Et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (20 mg) Versus Uptitration of Atorvastatin (to 40 mg) in Hypercholesterolemic Patients at Moderately High Risk for Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1489 –1494.
4. M.A. Rubio, C. Moreno y L. Cabrerizo. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III) *Endocrinol Nutr* 2004;51(5):254-65.
5. Lawrence A. Leitter et Al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (40 mg) Compared With Uptitration of Atorvastatin (to 80 mg) in Hypercholesterolemic Patients at High Risk of Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1495–1501.
6. Franklin Zieve, et Al. Safety and Efficacy of Ezetimibe Added to Atorvastatin Versus Up Titration of Atorvastatin to 40 mg in Patients >65 Years of Age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] Study). *Am J Cardiol* 2010;105:656–663.
7. David Preiss, MRCP et Al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. *JAMA*. 2011;305(24):2556-2564. doi:10.1001/jama.2011.860.
8. Colin R Dormuth et Al. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ* 2014;348:g3244.
9. Christopher P Cannon, et Al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

## Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Jiménez de Andrés E.

## Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.:1576-2408

D.L.: TO-602-2012