

FENOFIBRATO-PRAVASTATINA

López Sánchez P¹, Amorós Paredes A², Martínez Sesmero, JM³

S^o Farmacia. ¹Gerencia de Atención Integrada de Tomelloso, ² Gerencia de Atención Integrada de Puertollano, ³Complejo Hospitalario de Toledo

Fenofibrato-Pravastatina son dos principios activos con diferentes mecanismos de acción, cuyos efectos se suman en pro de alcanzar los objetivos terapéuticos recomendados de lípidos séricos. Es una combinación a dosis fija dirigida a adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta. Los efectos adversos fueron similares a los de sus principios activos por separado.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta caracterizada por unos valores elevados de triglicéridos (TG) y unos valores bajos de colesterol HDL, cuyos valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina (PRA) 40 mg en monoterapia¹.

POSOLOGIA

Cada cápsula dura contiene 40 mg de PRA y 160 mg de fenofibrato (FF). Se recomienda una cápsula al día en la cena y tras la ingesta de alimento, ya que la biodisponibilidad del FF aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiente de la PRA. Antes de iniciar el tratamiento se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta estándar para reducir el colesterol y los triglicéridos. Si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse el tratamiento.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

PRA y FF tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos¹.

- PRA es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol, y produce un efecto hipolipemiente por dos vías: reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular e inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por esos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.
- FF es un derivado del ácido fibrótico cuyos efectos hipolipemiantes están mediados por la activación de peroxisomas tipo alfa. Los valores de LDL, VLDL y triglicéridos disminuyen. El efecto global es una menor proporción entre las lipoproteínas de baja y muy baja densidad y las lipoproteínas de alta densidad.
- PRA es un sustrato de otras proteínas transportadoras diferentes a la glicoproteína-P. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. Su semivida de eliminación plasmática es de 1,5 a 2 horas. El principal producto de degradación es un metabolito isomérico 3- α -hidroxi, prácticamente sin actividad inhibitoria de la HMG CoA-reductasa. El aclaramiento sistémico de PRA es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular. PRA no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450.
- FF no se puede detectar intacto en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofibrótico. Es eliminado principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días.

El FF se excreta principalmente en forma de ácido fenofibrótico y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente de ácido fenofibrótico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofibrótico es de 20 horas aproximadamente.

En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia de FF-PRA y la administración conjunta de FF y PRA. Sin embargo, no fue así en un estudio de dosis múltiples. Por consiguiente, no se puede considerar que la combinación a dosis fijas (CDF) de FF y PRA sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados como únicos principios activos¹.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado 4 estudios clínicos fase III en adultos que evalúan la eficacia de la combinación frente a un comparador activo durante un periodo de 12 semanas en estudios doble ciego.

- El estudio pivotal^{2,3} fue realizado frente a PRA 40 mg en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular (CV) y dislipemia mixta. Los resultados mostraron una mejora en el perfil de lipoproteínas de los pacientes que tomaron la combinación FF/PRA, una reducción significativamente mayor de los valores de colesterol LDL y TG, y una mayor disminución de los niveles de fibrinógeno, PCR y de la relación ApoB/ApoA1. También fue significativamente mayor el incremento de los niveles de colesterol HDL en los pacientes que tomaron la combinación de FF/PRA.
- En otro estudio² realizado en pacientes con hiperlipidemia mixta que comparaba la combinación FF/PRA a dosis fijas frente a PRA 40 mg ó FF 160 mg, se hallaron resultados acordes con los del estudio anterior: la disminución de los niveles de colesterol no-HDL y de TG fue significativamente mayor con la combinación, además, los niveles de colesterol LDL aumentaban con los fármacos estudiados en monoterapia (PRA +3.8% y FF +19.0%) mientras que disminuían con la combinación (-1.1%).
- Un tercer estudio⁴ comparaba la combinación a dosis fijas frente a simvastatina 20 mg en pacientes con diabetes mellitus tipo II (DM II) e hiperlipidemia mixta sin enfermedad CV. La combinación FF/PRA produjo una reducción significativamente mayor que simvastatina 20 mg en los niveles de colesterol no-HDL, TG y fibrinógeno, así como un aumento de los niveles de colesterol HDL.
- Un cuarto estudio⁵ comparó la triple terapia PRA 40 mg + FF 160 mg + ezetimiba 10 mg versus simvastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg en pacientes con DM II, hiperlipidemia mixta y enfermedad CV. A las 12 semanas, la triple terapia produjo una reducción significativamente mayor en los niveles de TG (-14,6%, p=0,007), mientras que la doble terapia produjo una mayor disminución del colesterol LDL (+5,3%, p=0,05). Ambos grupos produjeron una disminución de los niveles de colesterol no-HDL, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa.

SEGURIDAD

Los efectos adversos (EA) registrados con más frecuencia fueron trastornos gastrointestinales (GI) y elevación de transaminasas¹. Una publicación analiza en conjunto los datos de seguridad de 5 estudios clínicos fase III (4 doble ciego y uno abierto) de entre 12 a 64 semanas de duración⁶.

Los efectos secundarios de la combinación FF/PRA 160 mg/40 mg fueron evaluados en relación a los comparadores.

Se calculó la incidencia absoluta en relación a la cohorte de doble ciego, y en relación a la cohorte donde se incluían todos los estudios (n=1566). La frecuencia o intensidad del global de EA, de los EA relacionados con los fármacos, de EA graves y de discontinuaciones debidas a EA, no se incrementaron de forma significativa en el grupo FF/PRA respecto a la monoterapia con estatinas o FF. No hubo muertes durante los ensayos clínicos, y aunque sí se registraron 3 muertes 30 días después de la finalización de los mismos, ninguna tuvo relación con el grupo de tratamiento FF/PRA. No se registraron casos de miopatía o rhabdmiolisis, y ningún paciente tuvo EA hepáticos relacionados con el tratamiento. Dos de los 4 casos registrados de pancreatitis estuvieron relacionados con el tratamiento, y hubo más casos de disminución del aclaramiento de creatinina en el grupo FF/PRA (1.7%) que en el grupo de estatinas (0.6%).

Teniendo en cuenta las limitaciones de la población de estudio (baja proporción de pacientes ancianos o con insuficiencia renal media), se confirma que la combinación FF/PRA presenta un perfil de seguridad aceptable. Los posibles EA emergentes de la combinación FF/PRA se atribuyen principalmente al FF (disminución en el aclaramiento de creatinina y pancreatitis).

- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en el boletín mensual de enero de 2015 que, durante la evaluación de uno de los informes periódicos de seguridad de FF/PRA, se identificó un artículo que sugería que la miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) podía considerarse un efecto de clase. Con posterioridad se publicaron nuevos casos de MNIM en pacientes que recibían tratamiento con estatinas. Finalmente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo concluyó que

se debía incluir el riesgo de desarrollar MNIM en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen estatinas⁷.

En un estudio recientemente publicado en junio 2015, se ha registrado una fuerte asociación entre el inicio del tratamiento con una estatina y episodios de pérdida de memoria⁸.

LUGAR EN LA TERAPEUTICA

- Dirigido a pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta.
- La posible ventaja de la combinación de fármacos a dosis fijas es la mejora en la adherencia al tratamiento.
- Los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque la biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente FF de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida¹.

CONCLUSIONES

1. PRA/FF está indicado para tratar a pacientes adultos con alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta.
2. Los efectos de PRA y FF son complementarios: PRA es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y total; y FF es muy eficaz para conseguir un descenso de TG y una elevación de colesterol HDL.
3. Los EA más frecuentes fueron: trastornos GI y elevación de transaminasas. Similares a los principios activos por separado.
4. La combinación a dosis fijas pueden tener ventajas en la adherencia al tratamiento, pero es conveniente adecuar su inicio en pacientes según riesgo cardiovascular y patología asociada (patología renal, medicación concomitante).
5. Es necesario monitorizar la función renal, hepática y la enzima creatinfosfoquinasa.
6. Aunque se afirma que no son intercambiables, esto se debe a la diferencia del contenido en grasa de las dietas durante los estudios.
7. La combinación es más cara que los principios activos por separado.

Presentaciones: Pravafenix® 40mg/160mg 30 cápsulas duras (27,32€).

Grupo terapéutico: C10BA inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de lípidos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación normal.

COSTE TRATAMIENTO / AÑO COMPARATIVO

Fenofibrato 160 mg/Pravastatina 40 mg/24 h	332,15 €
Fenofibrato 160 mg/24 h	65,70 €
Pravastatina 40 mg/24 h	211,70 €
Fenofibrato 160 mg/Simvastatina 20 mg por separado/24 h	87,60 €
Fenofibrato 160 mg/Atorvastatina 10 mg por separado/24 h	124,10 €
Fenofibrato 160 mg/Pravastatina 40 mg por separado/24 h	277,40 €

Fuente: Nomenclátor de facturación Octubre 2015.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Pravafenix. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Acceso 18/08/2015] Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001243/WC500106375.pdf
2. Pravafenix. CHMP Assessment Report, EMA/333119/2011. [Acceso 18/08/2015] Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001243/WC500106376.pdf.
3. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol.* 2010 Sept 15;106(6):787-92.
4. Farnier M, Steinmetz A, Retterstol K et al. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study.
5. Farnier M, Retterstol K, Steinmetz A. et al. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res.* 2012 Jul;9(3):205-15.
6. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig.* 2012 Apr 1;32(4):281-91.
7. Boletín mensual del mes de enero de 2015. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. [Acceso 18/08/2015] Disponible en <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/enero/boletin-enero.htm>.
8. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, Hennessy S, Teal V, Bilker WB. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med* 2015;175:1399-405. ID 99143.

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. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

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

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

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

D.L.: TO-602-2012