

I. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

NOMBRE	PRAVAFEN® cápsulas
PRINCIPIO ACTIVO	Pravastatina sódica 40mg / Fenofibrato 160mg
REGISTRO SANITARIO	INVIMA 2018M-0018601
EXPEDIENTE	20114242

CÓDIGO CUM		PRESENTACIÓN COMERCIAL
20114242	01	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 14 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant más inserto
20114242	02	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 30 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant más inserto
20114242	03	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 60 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant más inserto
20114242	04	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 90 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant más inserto.
20114242	05	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 14 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant
20114242	06	Caja plegadiza con frasco en HPDE X 60mL con 30 capsulas duras y tapa blanca en polipropileno de baja densidad con una capsula de silica gel integrada dentro de la tapa, con cierre tipo child-resistant más inserto.

CONDICIÓN DE VENTA	Con fórmula facultativa
VIDA ÚTIL	Veinticuatro (24) meses a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO	Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original.

II. INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

FABRICANTE	SMB TECHNOLOGY S.A.
DIRECCIÓN	Zoning Industriel - Rue du Parc Industriel 39, Marche en Famenne, Luxembourg, B-6900, Bélgica BÉLGICA
TELÉFONO/ WEB	http://www.tecnimed.com
TITULAR DEL REGISTRO	Altadis Farmacéutica S.A.S
IMPORTADOR	Altadis Farmacéutica S.A.S

III. COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene Pravastatina Sódica 40 mg, Fenofibrato 160 mg

IV. CLASIFICACIÓN ATC DEL PRODUCTO

ATC	SUSTANCIA QUÍMICA	SISTEMA ORGÁNICO	GRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO FARMACOLÓGICO	SUBGRUPO QUÍMICO
C10BA03	Pravastatina y Fenofibrato	Sistema Cardiovascular	Agentes que reducen los lípidos séricos	Combinaciones de agentes reductores de lípidos	HMG CoA Reductasa inhibidor en combinación con otros agentes lípidos modificadores

V. RESUMEN FARMACOLÓGICO

FORMA FARMACÉUTICA Capsula dura

VÍA ADMINISTRACIÓN Oral

INDICACIONES Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta caracterizada por unos valores elevados de triglicéridos y unos valores bajos de colesterol HDL y cuyos valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuanto reciben tratamiento con Pravastina 40 mg y Fenofibrato 160 mg de manera independiente.

CONTRAINDICACIONES Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática

(incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de tres veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).

Niños y adolescentes (menores de 18 años). Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado en más de 60mL/min. Reacción foto alérgica o foto tóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno. Enfermedad de la vesícula biliar. Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.

Embarazo y lactancia. Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos, o elevación confirmada de la creatinina fosfocinasa (CK) más de cinco veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.

Advertencias: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y Fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo, Pravafen® también lo está. No se han realizado estudios de Pravafen® en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, Pravafen® también lo está.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina o el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal del músculo estriado, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente > 30 o 40 veces el LSN) que termina produciendo mioglobinuria. El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten síntomas musculares idiopáticos, como dolor o dolor a la palpación, debilidad o calambres musculares, se tiene que contemplar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK-. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento, se debe sopesar con cuidado la relación entre el posible beneficio y el

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

riesgo y vigilar en los pacientes la aparición de signos de toxicidad muscular. Algunos factores de predisposición, como una edad > 70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o abuso del alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado. No se deben administrar simultáneamente estatinas, incluida la pravastatina, con formulaciones sistémicas de ácido fusídico ni en los siete días siguientes a la suspensión de un tratamiento con ácido fusídico. Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas a los pacientes para los que el uso sistémico de ácido fusídico sea imprescindible, durante todo el período de tratamiento con el ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. El tratamiento con estatinas se podrá reiniciar transcurridos siete días tras la última dosis de ácido fusídico. En casos excepcionales en los que se precise un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico (p. ej., para el tratamiento de infecciones graves), únicamente se debe considerar la administración simultánea con ácido fusídico caso por caso y bajo una supervisión médica intensiva.

Antes del inicio del tratamiento: Se deben medir los valores de CK antes del inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento también pueden servir de referencia en el caso de que se produzca una elevación posteriormente durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros posibles factores que puedan causar daño muscular transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores se debe repetir cuando sea necesario. Si el valor basal de CK es considerablemente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente.

Durante el tratamiento: En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y, posteriormente, con la frecuencia que el médico considere oportuna. Se debe

pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, sensibilidad a la palpación, debilidad o calambres musculares sin explicación aparente. En esos casos, se deben medir los valores de CK. Si se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el tratamiento. Se debe contemplar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Trastornos hepato biliares: Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento. Se recomienda vigilar los valores de las transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, con la frecuencia que el médico considere necesaria. Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y suspender el tratamiento, si la elevación de la aspartato-aminotransferasa (AST) y la alanina-aminotransferasa (ALT) excede en más de 3 veces el LSN y es persistente.

Se recomienda precaución cuando se administre a pacientes con antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol.

Pancreatitis Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. Ese hecho puede deberse a su falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción de las vías biliares comunes.

Trastornos renales y urinarios está contraindicado en la insuficiencia renal de moderada a grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina estimado al inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y, posteriormente, con la frecuencia que el médico considere necesaria. El tratamiento

debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la creatinina es menor de 60 ml/min.

Enfermedad pulmonar intersticial: Se han notificado casos excepcionales de neumopatía intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración. Las manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el tratamiento.

Colelitiasis: El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración se debe interrumpir si se encuentran cálculos biliares.

Episodios venotromboembólicos: En el estudio FIELD, se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo de placebo, frente al 1,1 % en el grupo de fenofibrato; $p = 0,022$) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0 % en el grupo de placebo 48/4900 pacientes] frente al 1,4 % en el grupo de fenofibrato (67/4895); $p = 0,074$). Ese mayor riesgo de episodios tromboticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo de la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

Diabetes mellitus: Algunos datos sugieren que las estatinas (como clase de fármacos) elevan la glucemia y, en algunos pacientes, con un riesgo elevado de desarrollar diabetes, pueden desarrollar niveles de hiperglucemia que requieran cuidados propios de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, es en parte contrarrestado por la reducción del riesgo vascular que se obtiene con las estatinas y, por tanto, no debe haber razón para suprimir el tratamiento. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC ≥ 30 kg/m², hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados, tanto clínica como bioquímicamente, de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Uso concomitante con glecaprevir/pibrentasvir: No se recomienda el uso en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir. El uso concomitante de pravastatina y glecaprevir/pibrentasvir podría elevar la concentración plasmática de pravastatina y podría dar lugar a un aumento de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, incluido el

riesgo de miopatías. Los pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir no deben superar los 20 mg al día de pravastatina.

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instauradas antes del tratamiento. La respuesta al tratamiento se debe vigilar mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores, aunque, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, se debe suspender.

Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): El tratamiento se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal: Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática: No está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Población pediátrica (< 18 años de edad): El uso en la población pediátrica (< 18 años de edad) no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta

POSOLOGÍA

No se han realizado estudios formales de interacciones; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación, se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina).

Interacciones con la pravastatina

Colestiramina/colestipol: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40-50 % la biodisponibilidad de la

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de la colestiramina o una hora antes del colestipol.

Ciclosporina: La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esta combinación.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450: La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello, se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de esta la pravastatina, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente en una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de los dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70 %) y de la C_{max} (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la C_{max} (127 %). Aunque estos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.

Ácido fusídico: La administración conjunta de ácido fusídico sistémico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. Todavía no se conoce el mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético, o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. En el caso de que el tratamiento con ácido fusídico sistémico sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico.

Glecaprevir / pibrentasvir: El uso concomitante de pravastatina y glecaprevir/pibrentasvir podría elevar la concentración

plasmática de pravastatina y podría dar lugar a un aumento de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, incluido el riesgo de miopatías. Los pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir no deben superar los 20 mg al día de pravastatina. Por consiguiente, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Otros medicamentos: En estudios de interacciones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes de la pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

Interacciones con el fenofibrato

Resinas secuestradoras de ácidos biliares: Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y, cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, este debe tomarse una hora antes o entre cuatro y seis horas después para que las resinas no impidan la absorción de fenofibrato.

Anticoagulantes orales: El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del índice internacional normalizado (IIN). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

Ciclosporina: Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato, si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos: Debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones dietéticas, se recomienda tomar con alimentos

USO EN FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta

combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo.

Pravastatina sódica: La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y se debe administrar a mujeres en edad fértil solo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil, y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto.

Fenofibrato: No hay datos relativos al uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

Lactancia: No se han realizado estudios en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, Pravafen está contraindicada durante la lactancia

Pravastatina sódica: Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia

Fenofibrato: El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de fenofibrato en la leche materna.

Fertilidad: No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción. No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O MANIPULAR MAQUINAS

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento.

**EFFECTOS SECUNDARIOS Y
REACCIONES ADVERSAS**

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, poco frecuentes

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Diabetes mellitus agravada, obesidad, poco frecuentes

Trastornos psiquiátricos: Alteración del sueño, como insomnio y pesadillas, poco frecuentes

Trastornos del sistema nervioso: Mareo, cefalea, parestesia, poco frecuentes

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, poco frecuentes

Trastornos gastrointestinales: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestia abdominal, vómitos, frecuentes.

Trastornos hepatobiliares: Transaminasas elevadas, frecuentes. Dolor hepático, elevación de la gamma-glutamyltransferasa, poco frecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, urticaria, poco frecuentes

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo: Artralgia, dolor de espalda, creatin fosfoquinasa en sangre elevada, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, poco frecuentes

Trastornos renales y urinarios: Creatinina en sangre elevada, aclaramiento renal de creatinina disminuido, aclaramiento renal de creatinina elevado, insuficiencia renal, poco frecuentes

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, fatiga, enfermedad de tipo gripal, poco frecuentes

Exploraciones complementarias: Colesterol en sangre elevado, triglicéridos en sangre elevados, lipoproteína de baja densidad elevada, peso aumentado, poco frecuente

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Hemoglobina disminuida, recuento de leucocitos disminuido, raras

Trastornos del sistema nervioso: Fatiga y vértigo, raras. Polineuropatía periférica, muy raras

Trastornos oculares: Alteración de la visión (como visión borrosa y diplopía), poco frecuentes

Trastornos vasculares: Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda), poco frecuentes

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumopatía intersticial, frecuencia no conocida

Trastornos hepatobiliares: Colelitiasis, poco frecuentes. Ictericia, necrosis hepática fulminante, hepatitis, muy raras. Ictericia,

complicaciones de colelitiasis (p. ej., colecistitis colangitis, cólico biliar, etc.), frecuencia no conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia), poco frecuentes. Dermatomiositis, muy raras. Alopecia, reacciones de fotosensibilidad, raras. Erupción liquenoide, frecuencia no conocida

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular), poco frecuentes. Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía, miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura. Síndrome similar a lupus eritematoso, Muy raras. Rabdomiólisis, Miopatía necrotizante inmunomediada, frecuencia no conocida

Trastornos renales y urinarios: Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia), poco frecuentes

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Disfunción sexual, Poco frecuentes

Trastornos generales: Fatiga, poco frecuentes

Exploraciones complementarias: Urea en sangre elevada, raras.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se deben tomar medidas sintomáticas y de apoyo.

Pravastatina: Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha una sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las medidas de apoyo adecuadas.

Fenofibrato: No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha una sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las medidas de apoyo adecuadas. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Pravafen contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos. A continuación, se explican las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los dos principios activos.

Fenofibrato: El fenofibrato es un derivado del ácido fíbrico, cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por

proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR α). Los estudios de los efectos del fenofibrato en las fracciones de lipoproteínas indican un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol VLDL. Los valores de colesterol HDL se elevan con frecuencia. 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. Las propiedades hipolipemiantes del fenofibrato observadas en la práctica clínica se han explicado in vivo en ratones transgénicos y en cultivos de hepatocitos humanos por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR α). Por medio de este mecanismo, el fenofibrato aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de las partículas ricas en triglicéridos, debido a la activación de la lipoproteína-lipasa y a la inhibición de la producción de la apoproteína C-III. La activación de los receptores PPAR α aumenta también la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y colesterol HDL. Existen datos indicativos de que el tratamiento con fibratos puede reducir los episodios de cardiopatía coronaria, pero no se ha demostrado que reduzca la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular.

El estudio de lípidos ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 5518 enfermos de diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato, además de simvastatina. El tratamiento de fenofibrato más simvastatina no mostró diferencias significativas, comparado con la monoterapia de simvastatina en la variable principal combinada de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte cardiovascular (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,92; IC del 95 %: 0,79-1,08; p = 0,32; reducción absoluta de riesgo: 0,74 %). En el subgrupo previamente especificado de enfermos dislipidémicos, definidos como los pertenecientes al tercio inferior de HDL-C (\leq 34 mg/dl o 0,88 mmol/l) y el tercio superior de TG (\geq 204 mg/dl o 2,3 mmol/l) al inicio, el tratamiento de fenofibrato más simvastatina demostró una reducción relativa del 31 %, comparado con la monoterapia de simvastatina para la variable principal combinada (CRI: 0,69; IC del 95 %: 0,49-0,97; p = 0,03; reducción absoluta de riesgo: 4,95 %). En el análisis de otro subgrupo previamente especificado, se identificó una interacción del tratamiento-por-sexo estadísticamente significativa (p = 0,01), que indica una posible ventaja de la politerapia en hombres (p = 0,037), pero un riesgo potencialmente mayor para la variable principal en las mujeres tratadas con politerapia, comparado con la monoterapia de

simvastatina ($p = 0,069$). Esto no se observó en el antedicho subgrupo de dislipidémicos, pero tampoco hubo muestras claras de ventajas para las mujeres dislipidémicas tratadas con fenofibrato más simvastatina, y no se puede excluir un posible efecto nocivo en este subgrupo.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente el 20 % en los pacientes con hiperlipidemia, especialmente en los que presentan la enfermedad tipo IV. El fenofibrato tiene un efecto uricosúrico y, por consiguiente, ofrece un beneficio adicional a esos pacientes.

Pravastatina: La pravastatina 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 hipolipemiante por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. 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. En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL al inhibir la síntesis hepática de colesterol VLDL, precursor del colesterol LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la pravastatina reduce los valores de colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; y eleva los valores de colesterol HDL y apolipoproteína A.

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administró fenofibrato conjuntamente con pravastatina.

Absorción: En un estudio de dosis únicas, se demostró la bioequivalencia en la administración conjunta de fenofibrato y pravastatina. Sin embargo, los resultados de un estudio de dosis múltiples indicaron que el producto no es bioequivalente porque su biodisponibilidad tras la administración reiterada es un 20 % menor para el componente fenofibrato de la combinación. Esa diferencia se debe al contenido de grasas de la comida. Por consiguiente, no se puede considerar que la combinación de dosis fija sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos. Se ha realizado un estudio farmacocinético

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

después de la administración de una dosis única de en condiciones posprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la combinación de dosis fija. La biodisponibilidad del ácido fenofibrico es menor en condiciones de ayuno después de la administración de una dosis única de la combinación de fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La disminución de los valores de AUCt, AUC ∞ y Cmax del ácido fenofibrico (estimación puntual) es del 30,94 %, el 10,9 % y el 68,71 % respectivamente.

La biodisponibilidad de la pravastatina es mayor tras la administración de una dosis única del producto de ensayo fenofibrato/pravastatina 160/40 mg en condiciones de ayuno que tras la administración de una dosis única de dicho producto en condiciones posprandiales. El aumento de AUC ∞ , AUCt y Cmax es del 111,88 %, 114,06 % y 115,28 %, respectivamente. Al igual que con otras formulaciones que contienen fenofibrato, se recomienda tomar la combinación fija con alimentos, ya que la biodisponibilidad del fenofibrato aumenta cuando se administra con alimentos, sin que se altere la eficacia hipolipemiente de la pravastatina.

Pravastatina: La pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente, y las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 1 y 1,5 horas después de su ingestión. Por término medio, se absorbe el 34 % de la dosis administrada por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta del 17 %. La presencia de alimentos en el tubo digestivo reduce la biodisponibilidad, pero el efecto hipocolesterolemizante de la pravastatina es el mismo se tome con o sin alimentos. Tras su absorción, el 66 % de la pravastatina experimenta un metabolismo de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento de colesterol LDL. Los estudios in vitro han demostrado que la pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos en mucha mayor medida que al interior de otras células. Debido a este importante metabolismo de primer paso en el hígado, las concentraciones plasmáticas de pravastatina solo tienen un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiente. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Fenofibrato: Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se alcanzan en el plazo de 4 a 5 horas después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas se mantienen estables si el paciente recibe un tratamiento continuo.

La absorción de fenofibrato aumenta cuando se administra conjuntamente con alimentos. El efecto de los alimentos aumenta con el contenido de grasas: cuanto mayor sea el contenido de lípidos, mayor es la biodisponibilidad del fenofibrato.

Distribución

Pravastatina: Aproximadamente el 50 % de la pravastatina circulante se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg. Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche materna.

Fenofibrato: El ácido fenofíbrico se une fuertemente a la albúmina plasmática (más de 99 %).

Biotransformación y eliminación

Pravastatina: La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glucoproteína-P, pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras. Tras su administración oral, el 20 % de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70 % en las heces. La semivida de eliminación plasmática de la pravastatina oral es de 1,5-2 horas. Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y el 53 % por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de la pravastatina es el metabolito isomérico 3- α -hidroxi, que exhibe entre la décima y la cuadragésima parte de la actividad inhibidora de la HMG CoA-reductasa del compuesto original. El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg, y el aclaramiento renal es de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

Fenofibrato: No se puede detectar fenofibrato inalterado en el plasma, donde el metabolito principal es el ácido fenofíbrico. El fármaco se elimina principalmente en la orina. Prácticamente todo el medicamento se elimina en 6 días. El fenofibrato se excreta principalmente en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofíbrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofíbrico es de 20 horas aproximadamente. Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una dosis única o un tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofíbrico no se elimina mediante hemodiálisis.

TOXICIDAD

Se ha evaluado la seguridad de la administración conjunta de pravastatina y fenofibrato en ratas. Los hallazgos toxicológicos

en estos estudios de administración conjunta fueron compatibles con los obtenidos cuando la pravastatina y el fenofibrato se administran por separado.

Pravastatina: Los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración reiterada y toxicidad reproductiva no indicaron otros riesgos para el paciente distintos a los esperados por el mecanismo de acción farmacológico. Los estudios de dosis reiteradas indican que la pravastatina puede inducir grados variables de hepatotoxicidad y miopatía; en general, se observaron efectos significativos en los tejidos solo con dosis 50 o más veces mayores que la dosis máxima en humanos en mg/kg. Los estudios de toxicología genética realizados in vitro e in vivo no han demostrado un potencial mutágeno. En ratones, un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con pravastatina ha demostrado que, con dosis de 250 y 500 mg/kg/día (> 310 veces la dosis máxima en humanos en mg/kg), se produce un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los dos sexos y adenomas pulmonares solo en mujeres. En ratas, un estudio de carcinogenicidad durante 2 años ha demostrado que una dosis de 100 mg/kg/día (125 veces la dosis máxima en humanos en mg/kg/dosis) produce un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de carcinomas hepatocelulares solo en varones.

Fenofibrato: Los estudios de toxicidad crónica no han aportado ninguna información relevante sobre la toxicidad específica del fenofibrato. Los estudios sobre el potencial mutágeno del fenofibrato han sido negativos. En ratas y ratones, se han encontrado tumores hepáticos con dosis altas que pueden atribuirse a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos de los pequeños roedores y no se han observado en otras especies de animales. El hallazgo carece de relevancia para el uso terapéutico en seres humanos. Los estudios realizados en ratones, ratas y conejos no indicaron efectos teratogénicos. Se observaron efectos embriotóxicos con dosis que estaban dentro de intervalo de la toxicidad materna. Con dosis altas, se observaron prolongación del periodo de gestación y dificultades durante el parto. No se ha podido constatar ningún efecto en la fertilidad.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

ANEXO FOTO PRESENTACIÓN MEDICAMENTO



El fabricante actualizó esta información por última vez el 22 de Septiembre 2020.

El fabricante proporciona de buena fe la información contenida en este documento, considerándola correcta y proveniente de fuentes confiables. No corresponde a una hoja de especificaciones y ninguno sus datos deben ser interpretado como una especificación. El fabricante no puede tomar la responsabilidad de su uso, mal uso, o la precisión de la misma; es responsabilidad del usuario determinar la idoneidad de cualquier material para un propósito específico y de adoptar las precauciones de seguridad que sean necesarias. Por estas razones, el fabricante no asume ninguna responsabilidad y descarta cualquier responsabilidad por pérdida, daño o gasto que surja o esté relacionado de alguna manera con la manipulación, almacenamiento, utilización o eliminación de este producto. Si el producto es usado como un componente de otro producto, esta información de Seguridad no puede ser aplicable. Este documento está destinado sólo como una guía para el manejo apropiado precautorio del producto por una persona adecuadamente capacitada en el uso del mismo. Los individuos que reciban la información deben ejercer su juicio independiente en la determinación de su idoneidad para un propósito particular.

Bibliografía

INVIMA. (s. f.). INVIMA - consulta Registros sanitarios. INVIMA (Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos). Recuperado 22 de septiembre de 2020, de <https://www.invima.gov.co/>

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (s. f.). CIMA. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Recuperado 22 de septiembre de 2020, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>