

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula dura contiene 19 mg de lactosa monohidrato y 33,3 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas duras, con un cuerpo de color verde claro y una tapa de color verde oliva, que contienen en su interior una masa cerosa de color beige blanquecino y un comprimido.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pravafenix está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel de colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente al recibir tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

### 4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con Pravafenix, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta normalizada para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento.

#### Posología

La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instauradas antes del tratamiento.

La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento con Pravafenix suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores, aunque, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

El tratamiento con Pravafenix debe prescribirse después de haber evaluado la función renal (ver sección 4.4 *Trastornos renales y urinarios*). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de Pravafenix en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

Pravafenix está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) (ver sección 4.3.).

No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Pravafenix no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3.). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

#### *Población pediátrica (< 18 años de edad)*

El uso de Pravafenix en la población pediátrica (< 18 años de edad) no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta (ver sección 4.3).

#### Forma de administración

Vía oral.

La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, Pravafenix debe tomarse siempre con alimentos (ver secciones 4.5. y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia hepática grave, lo que incluye cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e idiopáticas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) de más del triple del límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4).
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).
- Insuficiencia renal de moderada a grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min).
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar (ver sección 4.4).
- Pancreatitis aguda o crónica, a excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia aguda (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Antecedentes personales de miopatía o rabdomiólisis con estatinas o fibratos o elevación confirmada de la creatina fosfoquinasa (CK) más de 5 veces por encima del LSN con un tratamiento previo de estatinas (ver sección 4.4).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Las propiedades farmacocinéticas de Pravafenix no son totalmente idénticas a las observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de un preparado con fenofibrato y pravastatina a Pravafenix (ver sección 5.2.).

#### Trastornos del sistema nervioso

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Pravafenix debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

### 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, rhabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rhabdomiólisis 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 muscular o calambres musculares, se tiene que contemplar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK (ver más adelante).

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento, se debe sopesar con cuidado la relación entre el posible beneficio y el riesgo de Pravafenix 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 (ver más adelante).

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 rhabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). 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 de Pravafenix y 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 debe repetirse 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 (ver sección 4.3).

#### *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, deben medirse 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 con Pravafenix. 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 con Pravafenix.

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 hepatobiliares

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 Pravafenix 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 (ver sección 4.3). 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

Pravafenix está contraindicado en la insuficiencia renal de moderada a grave (sección 4.3).

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 (ver sección 4.8). 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 con Pravafenix.

#### 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 de Pravafenix debe interrumpirse 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/m<sup>2</sup>, 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 de Pravafenix 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.

#### Sodio

Este medicamento contiene 33,3 mg de sodio por cápsula (excipientes y principio activo inclusive), equivalente al 1,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios formales de interacciones con Pravafenix; 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 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. Ver también sección 4.4.

#### *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 de Pravafenix 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.

### Glitazonas

Se ha informado de algunos casos de reducción paradójica reversible del colesterol-HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda monitorizar el colesterol-HDL si se administra Pravafenix simultáneamente con una glitazona e interrumpir uno de los dos tratamientos en caso de que el colesterol-HDL sea demasiado bajo.

### Interacción con los alimentos

Pravafenix debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato (ver secciones 4.2 y 5.2).

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar Pravafenix 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 Pravafenix con alimentos (ver secciones 4.2 y 5.2).

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

#### *Pravafenix*

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 (ver más adelante), Pravafenix también lo está (ver sección 4.3).

#### *Pravastatina sódica*

La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse 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 (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

### Lactancia

#### *Pravafenix*

No se han realizado estudios de Pravafenix en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, Pravafenix también lo está (ver sección 4.3).

#### *Pravastatina sódica*

Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

#### *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 (ver sección 5.3).

No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Pravafenix 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.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Pravafenix son transaminasas elevadas y trastornos gastrointestinales.

##### Tabla de reacciones adversas

Más de 1566 pacientes han recibido Pravafenix en ensayos clínicos. Las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias.

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican según la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Diabetes <i>mellitus</i> 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-glutamilttransferasa	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria	Poco frecuentes

Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	Artralgia, dolor de espalda, creatinfosfoquinasa 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 frecuentes

#### Descripción de algunos acontecimientos adversos

*Musculoesqueléticos:* se han notificado casos poco frecuentes de elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfoquinasa (CK). En los estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfoquinasa ( $CK \geq 3$  veces el LSN,  $\leq 5$  veces el LSN) fue del 1,92 % en los pacientes tratados con Pravafenix. En el 0,38 % de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfoquinasa ( $CK \geq 5$  veces el LSN,  $\leq 10$  veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06 % de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes ( $CK \geq 10$  veces el LSN sin síntomas musculares) (ver sección 4.4).

*Reacciones hepáticas:* se han notificado casos poco frecuentes de elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En los estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST  $\geq 3$  veces el LSN,  $\leq 5$  veces el LSN) fue del 0,83 % en los pacientes tratados con Pravafenix. En el 0,38 % de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST  $\geq 5$  veces el LSN) (ver sección 4.4).

#### Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas

Pravafenix contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación, se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y que podrían ocurrir con Pravafenix. Las categorías de frecuencia se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la pravastatina y el fenofibrato disponibles en la UE.

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas (fenofibrato)	Reacciones adversas (pravastatina)	Frecuencia
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
		Miastenia grave	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares		Alteración de la visión (como visión borrosa y diplopía)	Poco frecuentes
		Miastenia ocular	Frecuencia

			no conocida
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
		Rotura muscular	Frecuencia no conocida
		Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía (ver sección 4.4); miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura. Síndrome similar a lupus eritematoso.	Muy raras
	Rabdomiólisis	Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)	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	Disfunción sexual	Poco frecuentes
Trastornos generales		Fatiga	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Urea en sangre elevada		Raras

\*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 9795 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en los pacientes que recibieron fenofibrato, frente a los que recibieron placebo (0,8 %, frente al 0,5 %;  $p = 0,031$ ). En ese mismo estudio, se notificó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7 % en el grupo placebo, frente a 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 % [48/4900 sujetos] en el grupo de placebo, frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato [67/4895 pacientes];  $p = 0,074$ ).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos:

- Pesadillas.
- Pérdida de memoria.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.4).
- Diabetes *mellitus*: la frecuencia dependerá de la presencia o la ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, Inhibidores de la HMG CoA reductasa en combinación con otros modificadores de lípidos, código ATC: C10BA03

#### Efectos farmacodinámicos

Pravafenix 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 de Pravafenix.

#### *Fenofibrato*

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco, cuyos efectos hipolipemiantes descritos en el ser humano están mediados por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR $\alpha$ ). 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 $\alpha$ ). 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 $\alpha$  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.

### *Pravafenix*

Los efectos respectivos de la pravastatina y el fenofibrato son complementarios. La pravastatina es más eficaz para conseguir un descenso de los valores de colesterol LDL y colesterol total, pero sus efectos en los TG y el colesterol HDL son modestos, mientras que el fenofibrato es muy eficaz para conseguir un descenso de los TG y una elevación del colesterol HDL, pero tiene pocos efectos en el colesterol LDL.

Por su parte, los fibratos tienen la propiedad de que modifican el tamaño y la densidad de las partículas de colesterol LDL para hacerlo menos aterógeno.

Se ha demostrado también que la combinación de fibratos y estatinas aumenta de manera sinérgica las actividades de transcripción de los receptores PPAR $\alpha$ .

### Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron cuatro estudios multicéntricos con Pravafenix 40 mg/160 mg o con pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg. Tres estudios incluyeron un período de 12 semanas aleatorizado, doble ciego, con control activo y una fase de extensión abierta. El otro fue un estudio abierto de 24 semanas.

En estos estudios participaron un total de 1637 pacientes que no habían obtenido una respuesta adecuada al tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia o con simvastatina 20 mg en Europa y en los Estados Unidos.

En el estudio clínico fundamental, europeo y multicéntrico de 64 semanas de duración, que incluyó un período de estudio de 12 semanas, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y dos grupos de tratamiento paralelos, 248 pacientes con riesgo vascular alto y dislipidemia mixta fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento: Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg. Solo se aleatorizó a los pacientes que no habían cumplido los objetivos de colesterol LDL y triglicéridos establecidos por el Programa NCEP y el Panel ATP III (LDL > 100 mg/dl y TG > 150 mg/dl) después de 8 semanas de tratamiento con pravastatina 40 mg (1 comprimido, una vez al día). Se comparó a los pacientes que recibieron Pravafenix 40 mg/160 mg con los que recibieron pravastatina 40 mg: Pravafenix redujo significativamente el colesterol no HDL, el colesterol LDL y los TG, y aumentó significativamente el colesterol HDL en mayor medida que pravastatina 40 mg (tabla).

### **Variación porcentual media entre el momento basal y la semana 12 en los pacientes tratados con Pravafenix 40 mg/160 mg o con pravastatina 40 mg una vez al día**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N <sup>a</sup> = 120 Media (%) $\pm$ DE <sup>b</sup>	PRAVASTATINA 40 mg N <sup>a</sup> = 119 Media (%) $\pm$ DE <sup>b</sup>	Pravafenix frente a PRAVASTATINA valor <i>p</i> <sup>c</sup>
Colesterol no HDL (mg/dl)	-14,1 $\pm$ 1,78	-6,1 $\pm$ 1,79	0,0018
Colesterol LDL (mg/dl)	-11,7 $\pm$ 1,75	-5,9 $\pm$ 1,76	0,019
Colesterol HDL (mg/dl)	+6,5 $\pm$ 1,12	+2,3 $\pm$ 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 $\pm$ 4,37	-2,0 $\pm$ 4,39	0,0010
Colesterol total (mg/dl)	-9,9 $\pm$ 1,37	-4,4 $\pm$ 1,38	0,006

Apo A <sub>I</sub> (g/l)	+5,5 ± 0,99	+2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	< 0,0001
Apo B/Apo A <sub>I</sub>	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	< 0,0001
Fibrinógeno (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	< 0,0001
Proteína reactiva C de alta sensibilidad (Hs-CRP) (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

<sup>a</sup> Número de pacientes.

<sup>b</sup> Variación porcentual media (media de mínimos cuadrados ± error estándar) entre el valor basal medido después de 8 semanas de tratamiento con pravastatina 40 mg y el valor obtenido después de 12 semanas adicionales con Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg.

<sup>c</sup> El valor *p* de las determinaciones emparejadas es significativo si < 0,05.

Los efectos de Pravafenix 40 mg/160 mg se confirmaron en un ensayo multicéntrico similar de 64 semanas que incluyó una fase aleatorizada y doble ciega de 12 semanas, como parte de un estudio realizado en los Estados Unidos para comparar Pravafenix 40 mg/160 mg con fenofibrato 160 mg en monoterapia y pravastatina 40 mg en monoterapia en pacientes con dislipidemia mixta. Se demostró también el beneficio incremental de Pravafenix 40 mg/160 mg en los principales parámetros lipídicos, frente a pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg en monoterapia.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Pravafenix en todos los grupos de la población pediátrica con trastornos del metabolismo de las lipoproteínas y otras hiperlipidemias (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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 de Pravafenix y 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 (Pravafenix) sea intercambiable por la administración conjunta de sendos preparados de fenofibrato y pravastatina como únicos principios activos.

Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de Pravafenix 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 fenofibrato 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 AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub> y C<sub>max</sub> del ácido fenofibrato (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  $AUC_{\infty}$ ,  $AUC_t$  y  $C_{max}$  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 hipocolesterolemia 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 ( $C_{max}$ ) 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 fenofibrato 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- $\alpha$ -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 fenofibrico. 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 fenofibrico y su conjugado glucurónico. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento plasmático total aparente del ácido fenofibrico. La semivida de eliminación plasmática del ácido fenofibrico 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 fenofibrico no se elimina mediante hemodiálisis.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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 teratógenos. 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Palmitato de ascorbilo  
Povidona K29-32  
Carboximetilalmidón sódico  
Estearato de magnesio  
Talco  
Triacetina  
Bicarbonato sódico  
Lauril macrogol glicéridos de tipo 1500  
Hidroxipropilcelulosa  
Macrogol 20 000

#### Recubrimiento de la cápsula

Gelatina  
Carmín de índigo  
Óxido de hierro negro  
Dióxido de titanio  
Óxido de hierro amarillo

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Período de validez**

Blíster de poliamida-aluminio-PVC/aluminio  
2 años.

Frascos de HDPE  
3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de poliamida-aluminio-PVC/aluminio con 30, 60 y 90 cápsulas duras.  
Frascos de HDPE opacos de color blanco con 14, 30, 60 y 90 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica  
Tel.: (+32) (2) 411 48 28  
Fax. (+32) (2) 411 28 28

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/679/001-007

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 14 de abril de 2011  
Fecha de la última renovación: 14 de enero de 2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes:

SMB Technology s.a.  
Rue du Parc Industriel 39  
B-6900 Marche en Famenne  
Bélgica

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN PARA BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras  
pravastatina sódica/fenofibrato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

30 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
90 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/679/001 30 cápsulas duras  
EU/1/11/679/002 60 cápsulas duras  
EU/1/11/679/003 90 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Pravafenix

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg, cápsulas duras  
pravastatina sódica/fenofibrato

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SMB

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**CAJA DE CARTÓN PARA FRASCOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras  
pravastatina sódica/fenofibrato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras  
30 cápsulas duras  
60 cápsulas duras  
90 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/679/007 14 cápsulas duras  
EU/1/11/679/004 30 cápsulas duras  
EU/1/11/679/005 60 cápsulas duras  
EU/1/11/679/006 90 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Pravafenix

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**FRASCO DE 14 Y 30 CÁPSULAS DURAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras  
pravastatina sódica/fenofibrato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 cápsulas duras  
30 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/679/007 14 cápsulas duras  
EU/1/11/679/004 30 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**FRASCO DE 60 Y 90 CÁPSULAS DURAS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras  
pravastatina sódica/fenofibrato

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa monohidrato y sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

60 cápsulas duras  
90 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/11/679/005 60 cápsulas duras  
EU/1/11/679/005 90 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras pravastatina sódica/fenofibrato

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Pravafenix y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pravafenix
3. Cómo tomar Pravafenix
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pravafenix
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Pravafenix y para qué se utiliza

Pravafenix contiene dos principios activos: pravastatina y fenofibrato. Ambos son fármacos modificadores del colesterol/lípidos.

#### Pravafenix se utiliza en combinación con una dieta pobre en grasas en adultos

- Para reducir las cifras de colesterol «malo» (colesterol LDL). Lo consigue reduciendo las concentraciones en la sangre del colesterol total y de unas sustancias grasas llamadas *triglicéridos*.
- Para aumentar las cifras de colesterol «bueno» (colesterol HDL).

#### ¿Qué debo saber sobre el colesterol y los triglicéridos?

El colesterol es una de las distintas grasas presentes en la sangre. El colesterol total está constituido principalmente por colesterol LDL y colesterol HDL.

El colesterol LDL se conoce como colesterol «malo» porque se puede acumular en las paredes de las arterias y puede formar placas. Con el tiempo, la acumulación de placas puede llegar a obstruir las arterias, ralentizando o interrumpiendo el flujo de sangre a órganos vitales, como el corazón y el cerebro. Cuando el flujo queda obstruido, puede producirse un infarto de miocardio o un ictus.

El colesterol HDL se conoce como colesterol «bueno» porque ayuda a evitar que el colesterol «malo» se acumule en las arterias y protege frente a las enfermedades cardíacas.

Los triglicéridos son otro tipo de grasas presente en la sangre que pueden aumentar el riesgo de sufrir problemas cardíacos.

En la mayoría de las personas, los problemas con el colesterol pasan inadvertidos al principio. Su médico puede conocer sus cifras de colesterol con un sencillo análisis de sangre. Visite al médico con regularidad para que le vigile su colesterol.

Pravafenix se utiliza en pacientes adultos con riesgo elevado de enfermedad coronaria para reducir las concentraciones de colesterol y triglicéridos en sangre cuando los valores de colesterol «malo» se controlan adecuadamente con pravastatina (una estatina, medicamento para reducir el colesterol) en monoterapia.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pravafenix**

### **No tome Pravafenix**

- si es alérgico al fenofibrato, a la pravastatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece una enfermedad hepática.
- si tiene menos de 18 años de edad.
- si padece una enfermedad renal.
- si ha presentado una reacción fotoalérgica (reacción alérgica causada por la luz solar o la exposición a radiación ultravioleta) o reacciones fototóxicas (lesión de la piel causada por exposición a la luz solar o la radiación ultravioleta) durante el tratamiento con fibratos (fármacos modificadores de lípidos) o ketoprofeno (un antiinflamatorio que puede administrarse por vía oral o aplicarse sobre la piel para el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, y por vía oral para el dolor causado por la gota o la menstruación).
- si padece una enfermedad de la vesícula biliar.
- si padece pancreatitis (inflamación del páncreas que produce dolor abdominal).
- si está embarazada o en período de lactancia.
- si tiene antecedentes de problemas musculares (como, por ejemplo, miopatía o rabdomiólisis) durante el tratamiento con unos medicamentos para controlar el colesterol llamados «estatinas» (como simvastatina, atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o fibratos (como fenofibrato y bezafibrato).

No tome Pravafenix si alguno de los puntos anteriores se cumple en su caso. Si tiene dudas, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Pravafenix.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Pravafenix.

Antes de tomar Pravafenix debe informar a su médico si tiene o ha tenido algún problema médico.

- Informe a su médico de todos sus problemas médicos, incluidas las alergias.
- Informe a su médico si consume grandes cantidades de alcohol (si consume más de la cantidad diaria recomendada; consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro) -o ha tenido alguna vez una enfermedad hepática. Véase más adelante la sección «Uso de Pravafenix con alimentos y bebidas».
- El médico debe hacerle un análisis de sangre antes de que inicie el tratamiento con Pravafenix. Ese análisis servirá para comprobar si su hígado y sus riñones funcionan correctamente.
- También es posible que su médico quiera hacerle análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento del hígado después de que haya empezado a tomar Pravafenix.
- Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia (ver sección 4).

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si presenta dolor muscular, sensibilidad a la palpación o debilidad sin razón aparente: en casos excepcionales, pueden presentarse problemas musculares graves, a veces con destrucción del músculo que origina lesiones renales y, en muy raras ocasiones, la muerte del paciente.

Informe también a su médico o farmacéutico si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para diagnosticar y tratar este problema.

El riesgo de destrucción del músculo es mayor en algunos pacientes. Informe a su médico si alguno de los siguientes puntos se aplica en su caso:

- Problemas hepáticos o renales.
- Problemas de tiroides.
- Edad superior a los 70 años.
- Antecedentes de problemas musculares durante un tratamiento con medicamentos para reducir el colesterol, como estatinas o fibratos.
- Está tomando o ha tomado en los últimos 7 días un medicamento denominado «ácido fusídico» (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas) por vía oral o mediante inyección. La combinación de ácido fusídico y Pravafenix puede dar lugar a problemas musculares graves (rabdomiólisis).
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad muscular hereditaria.
- Problemas relacionados con el consumo de alcohol (consumo habitual de grandes cantidades de alcohol).

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Pravafenix si presenta insuficiencia respiratoria aguda; por ejemplo, si tiene problemas respiratorios, como tos persistente no productiva, deterioro de la salud general, como fatiga (cansancio), pérdida de peso, disnea o fiebre.

Si observa alguno de estos síntomas, deje de tomar Pravafenix e informe a su médico.

Durante el tratamiento con este medicamento, su médico lo controlará de forma rigurosa si es diabético o tiene un elevado riesgo de desarrollar una diabetes. Usted tiene más riesgo de desarrollar diabetes, si los niveles de azúcar y grasas en sangre son elevados, tiene sobrepeso o bien tiene la presión arterial elevada.

### **Niños y adolescentes**

Los menores de 18 años de edad no deben tomar Pravafenix

### **Otros medicamentos y Pravafenix**

#### **Uso de Pravafenix con otros medicamentos**

**Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar otro medicamento.** Es importante que informe a su médico si ya está recibiendo tratamiento con alguno de los siguientes medicamentos:

- Resinas de ácidos biliares, como la colestiramina/colestipol (un medicamento para reducir el colesterol), puesto que alteran el efecto del Pravafenix.
- Ciclosporina (un medicamento usado habitualmente en pacientes que reciben trasplantes de órganos).
- Medicamentos para impedir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fluindiona, fenprocoumona o acenocumarol (anticoagulantes).
- Un antibiótico como la eritromicina o la claritromicina para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias.
- Ácido fusídico: Si necesita tomar ácido fusídico oral para tratar una infección bacteriana, tendrá que dejar de usar temporalmente este medicamento. Su médico le dirá cuándo es seguro reanudar el uso de Pravafenix. La toma de Pravafenix con ácido fusídico puede dar lugar en casos raros a debilidad, sensibilidad o dolor muscular (rabdomiólisis). Encontrará más información sobre la rabdomiólisis en la sección 4.
- Glecaprevir/pibrentasvir (utilizado para tratar infecciones por el virus de la hepatitis C), ya que puede aumentar algunos efectos adversos incluidos los problemas musculares.
- una categoría particular de medicamentos para el tratamiento de la diabetes (tales como rosiglitazona, pioglitazona)

### **Toma de Pravafenix con los alimentos, bebidas y alcohol**

- Tome siempre Pravafenix con alimentos, ya que se absorbe peor con el estómago vacío.

- Debe reducir siempre al mínimo el consumo de alcohol. Si quiere saber cuánto alcohol puede beber mientras toma esta medicación, hable con su médico.

Si tiene dudas al respecto, siga las indicaciones de su médico.

### **Embarazo y lactancia**

No tome Pravafenix si está embarazada o, cree que podría estarlo o está intentando quedarse embarazada. Si tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico de inmediato. La toma de este medicamento se debe suspender debido al posible riesgo para el feto.

No tome Pravafenix si está dando el pecho.

### **Conducción y uso de máquinas**

Pravafenix no afecta generalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si sufre mareos, visión borrosa o visión doble durante el tratamiento, compruebe que está capacitado para conducir vehículos y utilizar maquinaria antes de intentar hacerlo.

### **Pravafenix contiene lactosa y sodio**

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 33,3 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa / para cocinar) en cada cápsula (excipientes y principio activo inclusive). Esto equivale al 1,7% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo tomar Pravafenix**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- Antes de empezar a tomar Pravafenix, debe seguir una dieta para reducir el colesterol.
- Debe mantener esta dieta durante todo el tratamiento con Pravafenix.

La dosis recomendada es de una cápsula diaria, tomada con la cena. La cápsula debe tragarse con agua, y es importante tomarla con alimentos, ya que no actúa con la misma eficacia con el estómago vacío.

Si su médico le ha recetado Pravafenix junto con colestiramina u otras resinas secuestradoras de ácidos biliares (medicamentos para reducir el colesterol), tome Pravafenix 1 hora antes, o entre 4 y 6 horas después de la resina. Esto es así porque la colestiramina u otras resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de medicamentos cuando no se toman bastante espaciadas, por lo que pueden impedir la absorción de Pravafenix. Si necesita medicamentos contra la indigestión (utilizados para neutralizar los ácidos del estómago), espere una hora para tomar Pravafenix.

### **Si toma más Pravafenix del que debe**

Consulte a su médico o farmacéutico.

### **Si olvidó tomar Pravafenix**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome su dosis normal de Pravafenix a la hora habitual del día siguiente.

### **Si interrumpe el tratamiento con Pravafenix**

No deje de tomar Pravafenix sin hablarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Los dos efectos adversos siguientes son importantes y requerirán una acción inmediata.**

Informe inmediatamente a su médico si presenta dolor o calambres, sensibilidad a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente; en casos excepcionales (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 000 personas), los problemas musculares pueden ser graves, incluida la destrucción del músculo, causante de lesiones renales y, en muy raras ocasiones, de la muerte del paciente.

Las reacciones alérgicas graves repentinas, con hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la tráquea, pueden dificultar en gran medida la respiración. Se trata de una reacción muy rara, pero que puede ser grave si se produce. Si se produce, debe informar a su médico inmediatamente.

##### **Otros efectos adversos**

##### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas)**

- Efectos digestivos: trastornos gástricos o intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal superior con flatulencia [dispepsia], eructos [eructación]).
- Efectos en el hígado: elevación de las transaminasas séricas.

##### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)**

- Latido cardíaco anormal (palpitaciones), formación de coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa profunda) y obstrucción de las arterias pulmonares por coágulos de sangre (embolia pulmonar).
- Erupción, erupción cutánea, picor, habones o reacciones a la luz solar o a la exposición a la radiación ultravioleta (reacciones de fotosensibilidad), anomalías del cuero cabelludo/cabello (como alopecia).
- Efectos sobre el sistema nervioso: mareo (sensación de inestabilidad), cefalea, alteraciones del sueño (como dificultad para dormir y pesadillas), sensación de hormigueo (parestesia).
- Dolor muscular y articular (mialgia, artralgia), dolor de espalda, alteraciones en los resultados de algunos análisis clínicos de la función muscular.
- Problemas visuales, como visión borrosa o doble.
- Problemas renales (aumento o disminución de las concentraciones de determinadas enzimas del cuerpo obtenidas en un análisis), problemas de vejiga (micción dolorosa o frecuente, necesidad de orinar por la noche), disfunción sexual.
- Cansancio, debilidad, enfermedad pseudogripal.
- Hipersensibilidad.
- Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las LDL, elevación de la gamma-glutamyltransferasa (diversas enzimas hepáticas), dolor de hígado (dolor abdominal superior derecho, con o sin dolor de espalda), aumento de peso.
- Obesidad.
- Inflamación muscular (miositis), calambres y debilidad musculares.

##### **Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1 000 personas)**

- Disminución de la hemoglobina (pigmento que transporta oxígeno en la sangre) y los leucocitos (glóbulos blancos).

##### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas).**

- Inflamación del hígado (hepatitis), cuyos síntomas pueden variar desde una ligera coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos (ictericia), hasta dolor abdominal y prurito.

- Degradación muscular (rabdomiólisis), algunos casos de problemas tendíneos, a veces complicados con rotura.
- Un trastorno caracterizado por la inflamación de los músculos y la piel (dermatomiositis).
- Erupción cutánea, posiblemente con dolor en las articulaciones (síndrome similar al lupus eritematoso).
- Hormigueo o entumecimiento (polineuropatía periférica).

#### **Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Debilidad muscular constante.
- Rotura muscular.
- Erupción cutánea (erupción liquenoide).
- Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).
- Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

#### **Posibles efectos adversos comunicados con algunas estatinas (medicamento del mismo tipo que la pravastatina, reductor del colesterol)**

- Pérdida de memoria.
- Depresión.
- Problemas respiratorios, incluida tos persistente, dificultad respiratoria o fiebre.
- Diabetes. Su presencia es más probable si sus niveles de azúcar y grasas en sangre son elevados, tiene sobrepeso o tiene la presión arterial elevada. Su médico lo controlará mientras esté en tratamiento con este medicamento.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Pravafenix**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster o el frasco después de «CAD». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No tire ningún medicamento por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Pravafenix**

- Los principios activos son fenofibrato y pravastatina sódica. Cada cápsula dura contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato.
- Los demás componentes son:
  - *contenido de la cápsula:* lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, palmitato de ascorbilo, povidona, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio, talco, triacetina, bicarbonato sódico, lauril macrogol glicéridos, hidroxipropilmetilcelulosa, macrogol 20 000.
  - *recubrimiento de la cápsula:* gelatina, carmín de índigo (E-132), óxido de hierro negro (E-172), dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas son duras y de gelatina, con una tapa de color verde oliva y un cuerpo de color verde claro que contiene una masa cerosa de color beige blanquecino y un comprimido. Las cápsulas se presentan en blísters de poliamida-aluminio-PVC/aluminio que contienen 30, 60 o 90 cápsulas, y en frascos de plástico opaco de color blanco que contienen 14, 30, 60 ó 90 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

Responsable de la fabricación

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruselas  
Bélgica

SMB Technology s.a.  
Rue du Parc Industriel 39  
B-6900 Marche en Famenne  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### België/Belgique/Belgien

Laboratoires SMB S.A.  
Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

#### Lietuva

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

#### България

Thea Pharma Ltd  
Тел.: +359.2.444.24.66

#### Luxembourg/Luxemburg

Laboratoires SMB S.A.  
Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

#### Česká republika

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

#### Magyarország

Laboratoires SMB S.A.  
Tel.: + 32.2.411.48.28.

#### Danmark

Galephar Nordic ApS  
Tlf: +45 5666 0490

#### Malta

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

#### Deutschland

Galephar Pharma GmbH  
Tel: +49 7164 66 26

#### Nederland

Galephar B.V.  
Tel: +31 71 562 15 02

#### Eesti

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

#### Norge

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

**Ελλάδα**

Meditрина LTD  
Τηλ: +30 2106726260

**España**

Lacer S.A.  
Tel: +34 934 46 53 00

**France**

Laboratoires SMB S.A.  
Tél: + 32.2.411.48.28.

**Hrvatska**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Ireland**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Ísland**

Laboratoires SMB S.A.  
Sími: + 32.2.411.48.28.

**Italia**

Abiogen Pharma S.p.A.  
Tel: +39 050 3154 101

**Κύπρος**

Multi-Pharm Co. Ltd.  
Τηλ: +357 22438443

**Latvija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Österreich**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Polska**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel.: + 32.2.411.48.28.

**Portugal**

Tecnimedec Sociedade  
Técnico-Medicinal S.A.  
Tel: +351 21 041 41 00

**România**

Meditрина Pharmaceuticals S.r.l  
Tel: +40 21 211 71 83

**Slovenija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Slovenská republika**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Suomi/Finland**

Laboratoires SMB S.A.  
Puh/Tel: + 32.2.411.48.28.

**Sverige**

Galephar Nordic ApS  
Tel: +45 5666 0490

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN**

### **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta el Informe de Evaluación del PRAC sobre el PSUR(s) para fenofibrato / pravastatina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre rotura muscular procedentes de la bibliografía y de notificaciones espontáneas que incluyen en 62 casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva (14 casos) y/o una reexposición (2 casos) y a la vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre pravastatina y rotura muscular es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen fenofibrato/pravastatina debe modificarse en consecuencia.

Una vez revisada la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales y los motivos de la recomendación del PRAC.

### **Motivos de la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización**

Sobre la base de las conclusiones científicas relativas al fenofibrato/ pravastatina, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo del medicamento que contiene fenofibrato/ pravastatina no varía con los cambios propuestos en la información sobre el producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen los términos de la(s) autorización(es) de comercialización.