

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravastatina/Fenofibrato cinfa 40 mg / 160 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 18 mg de lactosa monohidrato y 0,15 mg de azorrubina - carmoisina (E-122).

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 oliva, que contienen un polvo de color blanco y un comprimido recubierto de color blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento 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 o con otro régimen de estatinas de intensidad moderada.

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con pravastatina/fenofibrato, 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 pravastatina/fenofibrato 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 (≥ 65 años de edad)

El tratamiento con pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

Pravastatina/fenofibrato 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

Pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 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, pravastatina/fenofibrato debe tomarse siempre con alimentos (ver las 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 pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato (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). Pravastatina/Fenofibrato cinfa 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, 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 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 pravastatina/fenofibrato 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 rabdomiólisis (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 pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato. 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 pravastatina/fenofibrato.

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 pravastatina/fenofibrato 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

Pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato.

Colelitiasis

El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a producir una colestiasis. Si se sospecha la presencia de colestiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La administración de pravastatina/fenofibrato 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 trombóticos 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 de pravastatina/fenofibrato 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.

Advertencia sobre excipientes

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.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina - carmoisina (E-122). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con pravastatina/fenofibrato; 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 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 $C_{máx}$ (121 %) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110 %) y de la $C_{máx}$ (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 pravastatina/fenofibrato 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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Pravastatina/fenofibrato

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), pravastatina/fenofibrato 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

Pravastatina/fenofibrato

No se han realizado estudios de pravastatina/fenofibrato en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato son transaminasas elevadas y trastornos gastrointestinales.

Tabla de reacciones adversas

Más de 1.566 pacientes han recibido pravastatina/fenofibrato 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 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 cardiacos	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 gammaglutamil transferasa	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 frecuentes

Descripción de algunos acontecimientos adversos

Musculoesqueléticos: se han notificado casos poco frecuentes de elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfocinasa (CK). En los estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfocinasa ($CK \geq 3$ veces el LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 1,92 % en los pacientes tratados con pravastatina/fenofibrato. En el 0,38 % de los pacientes tratados con pravastatina/fenofibrato se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfocinasa ($CK \geq 5$ veces el LSN, ≤ 10 veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06 % de los pacientes tratados con pravastatina/fenofibrato 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 ≥ 3 veces el LSN, ≤ 5 veces el LSN) fue del 0,83 % en los pacientes tratados con pravastatina/fenofibrato. En el 0,38 % de los pacientes tratados con pravastatina/fenofibrato se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 5 veces el LSN) (ver sección 4.4).

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

Pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato. 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	No conocida
Trastornos oculares		Alteración de la visión (como visión borrosa y diplopía)	Poco frecuentes
		Miastenia ocular	No conocida
Trastornos vasculares	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*		Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumopatía intersticial		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.).		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	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)		Poco frecuentes
		Rotura muscular	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)	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 9.795 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 % [48/4.900 sujetos] en el grupo de placebo frente a 1,4 % en el grupo de fenofibrato [67/4.895 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/m², 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

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

Pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato.

Fenofibrato

El fenofibrato es un derivado del ácido fibrico 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 5.518 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 (≤ 34 mg/dl o 0,88 mmol/l) y el tercio superior de TG (≥ 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.

Pravastatina/fenofibrato

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 α .

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron cuatro estudios multicéntricos con pravastatina/fenofibrato 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 1.637 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: pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 40 mg/160 mg con los que recibieron pravastatina 40 mg: pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 40 mg/160 mg o con pravastatina 40 mg una vez al día

	pravastatina/fenofibrato 40 mg/160 mg N ^a = 120 Media (%) $\pm$ DE ^b	pravastatina 40 mg N ^a = 119 Media (%) $\pm$ DE ^b	pravastatina/fenofibrato frente a pravastatina valor p ^c
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 ₁ (g/l)	+5,5 $\pm$ 0,99	+2,8 $\pm$ 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 $\pm$ 1,57	-3,8 $\pm$ 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A ₁	-16,3 $\pm$ 1,66	-6,0 $\pm$ 1,61	<0,0001
Fibrinógeno (g/l)	-8,8 $\pm$ 1,80	+1,4 $\pm$ 1,75	<0,0001
Proteína reactiva C de alta sensibilidad (Hs-CRP) (mg/l)	-1,1 $\pm$ 0,61	+0,6 $\pm$ 0,70	0,003

^a Número de pacientes

^b Variación porcentual media (media de mínimos cuadrados $\pm$ 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 pravastatina/fenofibrato 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg

^c El valor p de las determinaciones emparejadas es significativo si < 0,05.

Los efectos de pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 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 el medicamento de referencia que contiene pravastatina/fenofibrato 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 pravastatina/fenofibrato 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 (pravastatina/fenofibrato) 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 pravastatina/fenofibrato 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_t, AUC_∞ y C_{máx} 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_∞, AUC_t y C_{máx} 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 ($C_{\text{máx}}$) 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.

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 ambos 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 de pravastatina

Hidróxido de magnesio
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Povidona
Estearato de magnesio
Palmitato de ascorbilo
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (de patata)
Laurilsulfato de sodio

Recubrimiento de la cápsula de pravastatina

Povidona
Talco
Triacetina

Granulado de fenofibrato

Palmitostearato de glicerilo
Hipromelosa
Povidona
Docusato de sodio
Hidróxido de magnesio

Componentes cápsula dura verde claro

Azorrubina - Carmoisina (E-122)

Óxido de hierro negro (E-172)
Azul brillante FCF - FD&C Blue 1 (E-133)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de ALU/ALU precortado unidosos con 30 cápsulas duras.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorios Cinfa, S.A
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es