

HRL/XGF/CVL/pgg
Nº Ref.:RF730006/15

**CONCEDE A LABORATORIOS SAVAL S.A., EL
REGISTRO SANITARIO Nº F-23075/16 RESPECTO
DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO FIBROTINA
LIDOSE 160/40 cápsulas.**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 19438/16
Santiago, 20 de septiembre de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de LABORATORIOS SAVAL S.A., por la que solicita registro sanitario de acuerdo a lo señalado en el artículo 53º letra d) del D.S. Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**, para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado, procedente y en uso de licencia de SMB Technology S.A., Marche-en-Famenne, Bélgica; el Certificado de Libre venta correspondiente ; el acuerdo de la Octava Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Ordinarios, de fecha 25 de agosto de 2016; el Informe Técnico respectivo; el Informe Técnico de Jurídica Nº 129; el Informe Técnico Analítico Nº 838; el Informe Técnico de Bioequivalencia Nº 101; el Informe Técnico de Validación Nº 64;

CONSIDERANDO: Que de acuerdo a la Circular Nº3/2005 del SubDepartamento Registro, se debe autorizar un contenido de envase, que permita el uso del producto por un periodo máximo de tres meses, de acuerdo al esquema posológico autorizado; y

TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **INSCRÍBASE** en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, bajo el Nº F-23075/16, el producto farmacéutico **FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**, a nombre de LABORATORIOS SAVAL S.A., para los efectos de su importación y distribución en el país, el que será fabricado como producto terminado, procedente y en uso de licencia de SMB Technology S.A., ubicado en 39 rue du Parc Industriel, 6900 Marche-en-Famenne, Bélgica, en las condiciones que se indican:

a) Este producto será importado como producto terminado, almacenado y distribuido por Laboratorios Saval S.A. ubicado en Av. Presidente Eduardo Frei Montalva Nº 4600, Santiago, Chile.

b) El principio activo pravastatina sódica será fabricado por Teva Pharmaceuticals Works Private Limited Company, ubicado en Pallagi Ut 13, H-4042, Debrecen, Hungría o Biocon Limited, ubicado en 20th km Hosur Road, Electronics City, Bangalore, Karnataka, 560 100, India. El principio activo fenofibrato Perrigo API LTD, Neot-Hovav Eco-Industrial Park, P.O. Box 3593, IL-8413502 Beer Sheva, India o Coprima S.L., ubicado en Pablo Picasso 15, Polinyà, Barcelona, 08213, España .

c) Periodo de Eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25°C, protegido de la luz, para el producto envasado en estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa de PP, blanco.
30 meses, almacenado a no más de 25°C, protegido de la luz, para el producto envasado en estuche de cartulina impreso que contiene blíster de Aluminio/Aluminio impreso.

d) Presentaciones:

Venta Público: Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa de PP, blanco o blíster de Aluminio/Aluminio impreso con 1 a 90 cápsulas. Todo debidamente sellado y rotulado, más folleto de información al paciente en su interior.

Muestra Médica: Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa de PP, blanco o blíster de Aluminio/Aluminio impreso con 1 a 90 cápsulas. Todo debidamente sellado y rotulado, más folleto de información al paciente en su interior.

Envase Clínico: Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa de PP, blanco o blíster de Aluminio/Aluminio impreso con 1 a 500 cápsulas. Todo debidamente sellado y rotulado, más folleto de información al paciente en su interior.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLÍNICO SÓLO PARA ESTABLECIMIENTOS MÉDICO-ASISTENCIALES".

e) Condición de venta: Receta Médica en Establecimientos Tipo A.

f) Grupo Terapéutico: Inhibidores de HMG CoA reductasa en combinación con otros modificadores lipídicos.

Código ATC : C10BA03

2.- La fórmula aprobada corresponde a la detallada en el anexo adjunto, el cual forma parte de la presente resolución.

3.- Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente Resolución, copia de los cuales se adjunta a ella para su cumplimiento, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Art. 74º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, D.S. N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

4.- La indicación aprobada para este producto es: "Está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para 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 cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia".

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado, deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá solicitarse oportunamente a este Instituto.

6.- La metodología analítica aprobada corresponde a la presentada junto a la solicitud.

7.- Este producto, deberá someterse al envío de Informes Periódicos de seguridad (IPS). La frecuencia de reporte se determinará de acuerdo a la fecha de la primera autorización concedida a cualquier compañía farmacéutica en cualquier país, de acuerdo al siguiente esquema: durante los primeros dos años de comercialización, el informe deberá presentarse cada seis meses, durante los próximos tres años, anualmente, y posteriormente, cada cinco años. Los IPS deberán ser enviados dentro de 90 días luego de la fecha de cierre de los datos del informe anterior al Subdepartamento Farmacovigilancia en formato digital a través del correo cenimef@ispch.cl o por oficina de partes.

8.- Laboratorios Saval S.A., se responsabilizará de la calidad del producto que importa y distribuye, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su distribución en su propio Laboratorio de Control de Calidad.

9.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas, en conformidad a las disposiciones de la Ley Nº 18164 y del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud.

10.- LABORATORIOS SAVAL S.A., deberá comunicar a este Instituto la distribución de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

11.- Déjese establecido, que la información evaluada en la solicitud para la aprobación del presente registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos conforme a lo dispuesto en el artículo 210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria para su verificación cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PAMELA MILLÁ NANJARÍ
JEFA
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD



MINISTRO
DE FE
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Nº Ref.:RF730006/15
HRL/XGF/CVL/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 19438/16
Santiago, 20 de septiembre de 2016

"FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas"
Registro ISP Nº F-23075/16

Cada cápsula con comprimido recubierto y masa semisólida contiene:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo:

Pravastatina sódica	40,00 mg
Carbonato ácido de sodio	110,00 mg
Lactosa monohidrato	19,00 mg
Ascorbil palmitato	2,00 mg
Celulosa microcristalina	25,00 mg
Povidona	2,00 mg
Almidón glicolato de sodio (tipo A)	13,00 mg
Estearato de magnesio	2,00 mg

(1) Recubrimiento:

Povidona	4,97 mg
Talco	4,97 mg
Triacetina	0,71 mg

Mezcla de Masa Semisólida:

Fenofibrato	160,0 mg
Ascorbil palmitato	1,000 mg
Lauril macrogolglicéridos	240,0 mg
Macrogol 20.000	48,00 mg
Hiprolosa	95,00 mg
Almidón glicolato de sodio (tipo A)	20,00 mg

Composición de la cápsula

Tapa de color oliva:

Gelatina
Óxido de hierro, negro
Óxido de hierro, amarillo
Colorante FD&C azul Nº 2
Dióxido de titanio

Cuerpo de color verde opaco:

Dióxido de Titanio
Gelatina
Colorante FD&C azul Nº 2
Óxido de hierro, amarillo

(1)c.s. para alcanzar la cantidad de recubrimiento declarada

Materia prima utilizada y eliminada durante el proceso de fabricación:

Agua purificada
Etanol 96%
Nitrógeno





5
(Cont. Res. Reg. F-23075/16)

Nº Ref.:RF730006/15
HRL/XGF/CVL/pgg

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 19438/16
Santiago, 20 de septiembre de 2016

"FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas"
Registro ISP Nº F-23075/16

Clave de fabricación del producto es: XX Y ZZ / B

Interpretación de la clave :

XX : Año de manufactura/ dos dígitos (ej: 2003 = 03)
Y : Mes de manufactura: una letra comenzando con A (ej : Febrero = B)
ZZ : Día del calendario (ej: the 17 de febrero) := 17
/ B : en el caso que dos lotes sean producidos el mismo día.

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO

LABORATORIOS SAVAL S.A.

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS

Nº REF: RF730006/15

REGISTRO I.S.P. Nº F-23075/16

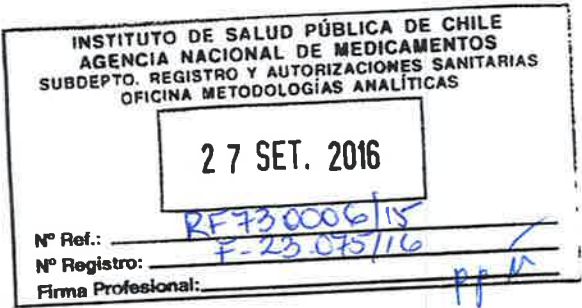
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS

ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO

FENOTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS

ENSAYO	LÍMITES	MÉTODO
Aspecto	Cápsula de gelatina dura, cuerpo de color verde claro y tapa de color oliva (tamaño 0 alargada) que contiene una masa cerosa de color beige claro y un comprimido.	Visual
Peso promedio del contenido	788 mg ± 5% (749-827 mg)	Pesada
Uniformidad de peso del contenido	Cumple. No más de dos de las masas individuales se desvía más del 7,5% de la masa promedio y ninguna se desvía más del 15% de la masa promedio.	Ph.Eur. 2.9.5.
Uniformidad de unidades de dosificación (CU) Fenofibrato Pravastatina	10 unidades: PROM ≤L1 10 unidades: PROM >L1 ⇒ 30 unidades ⇒ PROM ≤ L1 y ningún contenido individual < (1-L2x0,01)M ni > (1+L2x0,01)M	Ph.Eur. 2.9.40.
		F120
		F338 o F353
Control Microbiológico *	Recuento Total MO aerobios : ≤ 10 ³ ufc / g Recuento Total Hongos y Levaduras: ≤ 10 ² ufc / g M.O. Patógenos = Ausencia Escherichia coli / 1 g.	F355 Ph.Eur. 5.1.4.
Sustancias relacionadas (HPLC)	Fenofibrato Ácido fenofibrico: ≤0,2% Mayor impureza individual: ≤ 0,2 % Total de impurezas: ≤0,5%	F120
	Pravastatina 6-epipravastatina: ≤0,3% pravastatina lactona: ≤0,5 % Mayor impureza individual: ≤ 0,2 % Total de impurezas: ≤1,0%	F338 o F353
Disolución (HPLC) Fenofibrato	No menos de 80 % (Q) de la cantidad declarada de Fenofibrato se disuelve después de 60 minutos. Utilizando Aparato Tipo 3, 30 DPM, 250 mL solución (pH 1,2), a 37°C ±0,5°C.	F354
Pravastatina	No menos de 80 % (Q) de la cantidad declarada de Pravastatina se disuelve después de 60 minutos. Utilizando aparato USP 2 (paleta), 100 rpm ± 2 rpm, 900 mL solución (tampón pH 5,5) a 37°C ± 0,5°C.	F337
Identificación del Principio Activo (HPLC)	Fenofibrato : Positivo Pravastatina : Positivo El tiempo de retención del pico coincide con el del estándar de referencia.	F120 F338 o F353
Valoración del Principio Activo	Fenofibrato: 160 mg / cápsula (HPLC) No menos de 95% y no más del 105 % de lo declarado (152 – 168 mg) Pravastatina sódica: 40 mg / cápsula (HPLC o UPLC) No menos de 95% y no más del 105 % de lo declarado (38 – 42 mg)	F120
		F338 o F353
Descripción del Envase	Estuche de cartulina impreso que contiene frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa de PP, blanco. Alternativamente, blíster de Aluminio/Aluminio impreso. Todo debidamente sellado y rotulado, más folleto de información al paciente en su interior.	

*Análisis de control microbiano en uno de cada diez lotes o como mínimo una vez semestral.



ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

PROYECTO ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS
ENVASE VENTA

ESTUCHE

<u>Cara 1</u>	FIBROTINA LIDOSE 160/40 FENOFIBRATO/PRAVASTATINA Cápsulas X Cápsulas
<u>Cara 2</u>	Importado y distribuido en Chile por Laboratorios Saval S.A. en uso de licencia de SMB Technology S.A. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4600. Santiago. www.saval.cl Fabricado como producto terminado por SMB Technology S.A, Rue du Parc Industriel 39, 6900 Marche-en-Famenne, Bélgica.
<u>Cara 3</u>	Cada cápsula contiene: Fenofibrato 160 mg. Pravastatina sódica 40 mg. Excipientes: carbonato ácido de sodio, lactosa monohidrato, ascorbil palmitato, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio, talco, triacetina, lauril macrogolglícidos, macrogol 20.000, hidroxipropilcelulosa , Hiprolosa , gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2. En Chile, Venta bajo receta médica en Establecimientos tipo A. Almacenar a no más de 25°C. No dejar al alcance de los niños. USO: Oral Mayor información en www.saval.cl y www.ispch.cl Otras informaciones: ver folleto adjunto
<u>Cara 4</u>	Serie: _____ Reg. ISP: _____ Vence: _____ Fab: mes/año



ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

BLISTER

FIBROTINA LIDOSE 160/40
FENOFIBRATO/PRAVASTATINA

Cápsulas
Laboratorios Saval S.A.

Vía Oral

Serie: _____

Reg. ISP: _____

Vence: _____

Fab: mes/año



ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

PROYECTO ROTULADO GRAFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS
ENVASE CLÍNICO

ESTUCHE

<u>Cara 1</u>	FIBROTINA LIDOSE 160/40 FENOFIBRATO/PRAVASTATINA Cápsulas X Cápsulas						
<u>Cara 2</u>	Importado y distribuido en Chile por Laboratorios Saval S.A. en uso de licencia de SMB Technology S.A. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4600. Santiago. www.saval.cl Fabricado como producto terminado por SMB Technology S.A, Rue du Parc Industriel 39, 6900 Marche-en-Famenne, Bélgica.						
<u>Cara 3</u>	Cada cápsula contiene: <table style="width: 100%;"> <tr> <td>Fenofibrato</td><td style="text-align: right;">160 mg.</td></tr> <tr> <td>Pravastatina sódica</td><td style="text-align: right;">40 mg.</td></tr> </table> Excipientes: carbonato ácido de sodio, lactosa monohidrato, ascorbil palmitato, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio, talco, triacetina, lauril macrogolglicéridos, macrogol 20.000, <u>hidroxipropilcelulosa</u>, <u>Hiprolosa</u>, gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2. En Chile, Venta bajo receta médica en Establecimientos tipo A. Almacenar a no más de 25°C. No dejar al alcance de los niños. USO: Oral Envase Clínico sólo para Establecimientos Médico - Asistenciales. Mayor información en www.saval.cl y www.ispch.cl Otras informaciones: ver folleto adjunto	Fenofibrato	160 mg.	Pravastatina sódica	40 mg.		
Fenofibrato	160 mg.						
Pravastatina sódica	40 mg.						
<u>Cara 4</u>	<table style="width: 100%;"> <tr> <td>Serie: _____</td> <td>Reg. ISP: _____</td> </tr> <tr> <td>Vence: _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>Fab: mes/año</u></td> <td></td> </tr> </table>	Serie: _____	Reg. ISP: _____	Vence: _____		<u>Fab: mes/año</u>	
Serie: _____	Reg. ISP: _____						
Vence: _____							
<u>Fab: mes/año</u>							



ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

BLISTER

FIBROTINA LIDOSE 160/40

FENOFIBRATO/PRAVASTATINA

Cápsulas

Laboratorios Saval S.A.

Vía Oral

Serie: _____

Reg. ISP: _____

Vence: _____

Fab: mes/año

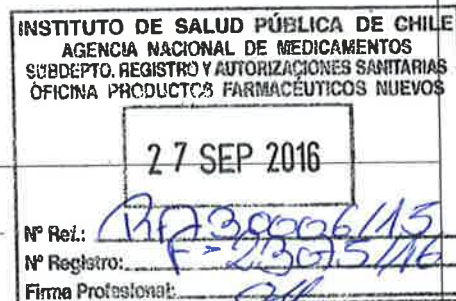


ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

PROYECTO ROTULADO GRAFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS
MUESTRA MÉDICA

ESTUCHE

<u>Cara 1</u>	FIBROTINA LIDOSE 160/40 FENOFIBRATO/PRAVASTATINA Cápsulas Muestra médica: <u> x </u> Cápsulas Envase de venta: <u> x </u> Cápsulas <i>MUESTRA MÉDICA PROHIBIDA SU VENTA</i>
<u>Cara 2</u>	Importado y distribuido en Chile por Laboratorios Saval S.A. en uso de licencia de SMB Technology S.A. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4600. Santiago. www.saval.cl Fabricado como producto terminado por SMB Technology S.A, Rue du Parc Industriel 39, 6900 Marche-en-Famenne, Bélgica.
<u>Cara 3</u>	Cada cápsula contiene: Fenofibrato 160 mg. Pravastatina sódica 40 mg. Excipientes: carbonato ácido de sodio, lactosa monohidrato, ascorbil palmitato, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio, talco, triacetina, lauril macroglicéridos, macrogol 20.000, hidroxipropilcelulosa , Hiprolosa , gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2. En Chile, Venta bajo receta médica en Establecimientos tipo A. Almacenar a no más de 25°C. No dejar al alcance de los niños. USO: Oral Mayor información en www.saval.cl y www.ispch.cl Otras informaciones: ver folleto adjunto
<u>Cara 4</u>	Serie: _____ Reg. ISP: _____ Vence: _____ <u>Fab: mes/año</u>



ROTULADO GRÁFICO
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

BLISTER

FIBROTINA LIDOSE 160/40
FENOFIBRATO/PRAVASTATINA

Cápsulas

Laboratorios Saval S.A.
Vía Oral

Muestra Médica Prohibida su Venta

Serie: _____

Reg. ISP: _____

Vence: _____

Fab: mes/año



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
27 SEP 2016	
N° Ref:	RF730006/15
N° Registro:	F-23075/16
Firma Profesional:	Cuy

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS**

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

¿CUÁL ES LA COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO?

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato 160 mg.

Pravastatina sódica 40 mg.

Excipientes: carbonato ácido de sodio, lactosa monohidrato, ascorbil palmitato, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio, talco, triacetina, lauril macrogolglicéridos, macrogol 20.000, hidroxipropilcelulosa, **Hiprolosa**, gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA FIBROTINA LIDOSE?

FIBROTINA LIDOSE es un medicamento que contiene los principios activos pravastatina y fenofibrato. Se utiliza en adultos con un riesgo elevado de enfermedad cardíaca cuyos niveles de colesterol de «lipoproteínas de baja densidad» (LDL o «malo») ya están controlados con pravastatina en monoterapia, pero que aún necesitan mejorar sus niveles de colesterol y reducir los de triglicéridos (un tipo de grasa).

El medicamento que está tomando se llama FIBROTINA LIDOSE. Contiene dos principios activos: pravastatina y fenofibrato. Ambos son fármacos modificadores del colesterol/lípidos. FIBROTINA LIDOSE 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 acumula 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**

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 grasa 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. El médico puede conocer sus cifras de colesterol con un sencillo análisis de sangre. Visite al médico con regularidad para que le vigile su colesterol. FIBROTINA LIDOSE 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.

¿CUÁL ES LA ACCIÓN TERAPÉUTICA DE ESTE MEDICAMENTO?
HIPOLIPEMIANTE

¿CUÁNDO NO USAR FIBROTINA LIDOSE?

No utilizar en los siguientes casos:

- Si presenta hipersensibilidad a los principios activos (Pravastatina o Fenofibrato) o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Si al tomar otros medicamentos ha tenido una reacción alérgica o lesión cutánea causada por la luz solar o por la luz UV (estos medicamentos incluyen otros fibratos y ketoprofeno)
- Si presenta enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis aguda o crónica (inflamación del páncreas) o antecedentes de miopatía (trastornos musculares) o rabdomiólisis (descomposición de las fibras musculares) después del tratamiento con una estatina o un fibrato.
- Si tiene problemas hepáticos graves o problemas renales moderados o graves.
- Menores de 18 años, mujeres embarazadas o lactantes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Ud. debe comunicar a su médico si alguna vez ha presentado una reacción alérgica a este medicamento o alguna otra sustancia, ya sea alimento, preservantes, colorantes u saborizantes. Si presenta reacción alérgica con este medicamento debe discontinuar su uso y acudir a su médico.

Consulte con su médico inmediatamente si presenta dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular sin razón aparente: en casos excepcionales, pueden presentarse problemas musculares graves, a veces con destrucción de músculo que origina lesiones renales y, en muy raras ocasiones, la muerte del paciente. Informe también si presenta debilidad muscular constante. Podrían ser necesarias pruebas y medicamentos adicionales para



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**

diagnosticar y tratar este problema. El riesgo de destrucción de músculo es mayor en algunos pacientes, si alguno de los siguientes puntos se aplica:

- 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 en los últimos 7 días ha tomado o le han administrado un medicamento denominado «ácido fusídico» (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas).
- 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 FIBROTINA LIDOSE si presenta insuficiencia respiratoria intensa; por ejemplo, si tiene problemas respiratorios como tos persistente no productiva, deterioro de la salud general con fatiga (cansancio), pérdida de peso, disnea o fiebre. Si observa alguno de estos síntomas, deje de tomar FIBROTINA LIDOSE e informe a su médico.

Uso pediátrico: Los menores de 18 años de edad no deben tomar FIBROTINA LIDOSE.

Embarazo: Comunique a su médico si está o planea estar embarazada. Pravastatina está contraindicada durante el embarazo. Por consiguiente, FIBROTINA LIDOSE no debe ser administrada en estas condiciones.

Lactancia: Teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE no debe administrarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de FIBROTINA LIDOSE 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.

¿CÓMO DEBO TOMAR FIBROTINA LIDOSE?

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular, no obstante la dosis usual recomendada es:

Vía oral

Dosis: según prescripción médica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

Dosis usual adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día tomada con la cena. El medicamento siempre debe tomarse con las comidas, ya que no se absorbe bien con el estómago vacío.

Si su médico le ha recetado FIBROTINA LIDOSE junto con colestiramina u otras resinas secuestradoras de ácidos biliares (medicamentos para reducir el colesterol), tome FIBROTINA LIDOSE 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 FIBROTINA LIDOSE.

Si olvidó tomar FIBROTINA LIDOSE

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, simplemente tome su dosis normal de FIBROTINA LIDOSE a la hora habitual del día siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con FIBROTINA LIDOSE

No deje de tomar FIBROTINA LIDOSE sin hablarlo antes con su médico.

¿QUÉ DEBO HACER SI ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO PADEZCO DE OTRAS ENFERMEDADES?

El efecto de este medicamento puede modificarse por la presencia de una enfermedad, dando lugar a efectos no deseados, algunos de ellos severos. Debe informarle a su médico si padece de alguna enfermedad. En este caso particular infórmele a su médico si padece de problemas al riñón, hígado o vesícula, pancreatitis aguda o crónica, problemas de tiroides.

¿QUÉ INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS PRESENTA ESTE MEDICAMENTO?

El efecto de un medicamento puede modificarse por su administración junto con otros (interacciones). Ud debe comunicar a su médico de todos los medicamentos que está tomando ya sea con o sin receta médica antes de usar este fármaco. Se pueden llegar a presentar interacciones medicamentosas si se administra este medicamento junto con:

- Resinas de ácidos biliares, como la colestiramina/colestipol (un medicamento para reducir el colesterol).
- Ciclosporina.
- Medicamentos para impedir la formación de coágulos de sangre, como warfarina, fludionda, fenprocoumona o acenocumarol (anticoagulantes).
- Antibióticos como la eritromicina o la claritromicina, para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias.
- Ácido fusídico, medicamento para tratar las infecciones bacterianas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

EFFECTOS NO DESEADOS:

Todos los medicamentos pueden producir efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Si UD. nota cualquier otro efecto molesto o intensificación de alguno de los indicados a continuación, consulte a su médico.

Informe inmediatamente a su médico si presenta:

- Dolor o calambres, hipersensibilidad o debilidad muscular sin causa aparente.
- 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 poco frecuente, pero que puede ser grave si se produce.

Los siguientes efectos adversos son importantes y precisan una acción inmediata:

- Efectos adversos *frecuentes* (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes): trastornos gástricos o intestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal superior con flatulencia (dispepsia), eructación, efectos en el hígado: elevación de las transaminasas séricas.
- Efectos adversos *poco frecuentes* (afectan a entre 1 y 10 de cada 1 000 pacientes): 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, urticaria o reacciones a la luz solar o a la exposición a radiación ultravioleta (reacciones de fotosensibilidad), anomalías del cuero cabelludo/cabello (como alopecia), 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), disfunciones sexuales, cansancio, debilidad, enfermedad pseudogripal, hipersensibilidad, elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las LDL, elevación de la gamma-glutamyl transferasa (diversas enzimas hepáticas), dolor de hígado (dolor abdominal superior derecho, con o sin dolor de espalda), aumento de peso, obesidad, inflamación muscular (miositis), calambres musculares y debilidad.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios reportados tras la administración de FIBROTINA LIDOSE. Hable con su médico o farmacéutico si usted tiene alguna pregunta acerca de los efectos secundarios.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

SOBREDOSIS:

Tratamiento general de la sobredosis:

En caso de ocurrir una sobredosificación concurra al centro asistencial más cercano, portando el envase de este medicamento, para poder implementar las medidas de soporte necesarias.

¿CÓMO ALMACENAR?

No dejar al alcance de los niños.

Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

Mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

No repita el tratamiento sin antes consultar a su médico.

No recomiende este medicamento a otra persona.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

PROYECTO DE FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIBROTINA LIDOSE 160/40 CÁPSULAS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
27 SEP 2016	
N° Ref.:	RF730006/15
N° Registro:	F-23075/16
Firma Profesional:	[Firma]

COMPOSICIÓN

Cada cápsula contiene:

Fenofibrato 160 mg.

Pravastatina sódica 40 mg.

Excipientes: carbonato ácido de sodio, lactosa monohidrato, ascorbil palmitato, celulosa microcristalina, povidona, almidón glicolato de sodio (tipo A), estearato de magnesio, talco, triacetina, lauril macrogolglicéridos, macrogol 20.000, ~~hidroxipropilcelulosa~~, **Hiprolosa**, gelatina, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, colorante azul FD&C N°2.

FARMACOLOGÍA - MECANISMO DE ACCIÓN

FIBROTINA LIDOSE contiene fenofibrato y pravastatina, que tienen mecanismos de acción diferentes y efectos aditivos en la reducción de los lípidos séricos.

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 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 elimina del plasma 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.

La concentración plasmática de ácido úrico aumenta aproximadamente un 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**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.

FIBROTINA LIDOSE

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 .

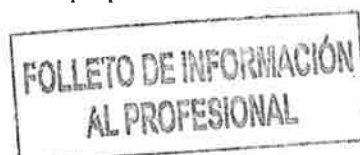
PERFIL FARMACOCINÉTICO

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

Se ha realizado un estudio farmacocinético después de la administración de una dosis única de FIBROTINA LIDOSE en condiciones postprandiales y de ayuno. Los resultados de dicho estudio indican que los alimentos afectan tanto a la velocidad como al grado de absorción en la CDF. La biodisponibilidad de ácido fenofíbrico 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 fenofíbrico (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 postprandiales. 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 plasmáticas 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 tienen sólo un valor limitado en la predicción del efecto hipolipemiente. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Fenofibrato

Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{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 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas****Metabolismo y excreción:**Pravastatina

La pravastatina no es metabolizada significativamente por el citocromo P450, ni parece ser un sustrato ni un inhibidor de la glicoproteína-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 a 2 horas.

Tras su administración intravenosa, el 47 % de la dosis se elimina por vía renal y otro 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 que la del compuesto original.

El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal de 0,38 l/h/kg, lo que indica secreción tubular.

Fenofibrato

No se puede detectar fenofibrato intacto 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 de 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.

INDICACIONES CLÍNICAS

~~FIBROTINA LIDOSE está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipidemia mixta caracterizada por unos valores elevados de triglicéridos y unos valores bajos de colesterol HDL, y cuyos valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.~~

FIBROTINA LIDOSE está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para 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 cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

CONTRAINDICACIONES

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de este medicamento.
- Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e inexplicadas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

- Insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min.)
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad de la vesícula biliar.
- Pancreatitis aguda o crónica, con excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia intensa.
- 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 límite superior de la normalidad (LSN) con un tratamiento previo de estatinas.
- Embarazo y lactancia.
- Niños y adolescentes (menores de 18 años).

PRECAUCIONES – ADVERTENCIAS

Las propiedades farmacocinéticas de FIBROTINA LIDOSE 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 sendos preparados de fenofibrato y pravastatina a FIBROTINA LIDOSE.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Al igual que con otros fármacos hipolipemiantes, la pravastatina y 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 de la musculatura esquelética, que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y se caracteriza por una destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente entre 30 y 40 veces por encima del 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 inexplicados, como dolor o hipersensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares, se tiene que considerar la posibilidad de una miopatía y se recomienda medir los valores de CK.

Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento se debe sopesar con cuidado la relación entre el beneficio potencial y el riesgo de FIBROTINA LIDOSE 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 de alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado.

No se debe administrar simultáneamente pravastatina con ácido fusídico sistémico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. 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 debe advertir al paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

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 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 pueden servir de referencia en el caso de que se produzca posteriormente una elevación durante el tratamiento combinado. Los valores obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros factores potenciales que pueden 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 está significativamente 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, hipersensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. 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 FIBROTINA LIDOSE. Se debe considerar 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 FIBROTINA LIDOSE.

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 kinasa 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

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

Pancreatitis

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

Trastornos renales y urinarios

FIBROTINA LIDOSE está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave. En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina 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 mayor de 60 ml/min.

Neumopatía intersticial

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

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 FIBROTINA LIDOSE 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 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 % en el grupo de placebo (48/4900 pacientes) frente a 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 para 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

Algunas evidencias sugieren que las estatinas elevan la glucemia y en algunos pacientes, con elevado riesgo de desarrollar diabetes, pueden originar 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 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², hipertrigliceridemia e

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**

hipertensión) deberán ser monitorizados tanto clínica como bioquímicamente de acuerdo con las guías clínicas apropiadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de FIBROTINA LIDOSE 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.

EMBARAZO Y LACTANCIA***Embarazo:***Pravastatina sódica

La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil sólo 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 quedar 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 sobre el uso del fenofibrato en pacientes embarazadas. Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratógenos. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

FIBROTINA LIDOSE

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 FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Lactancia:Pravastatina sódica

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

Fenofibrato

El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No existen datos sobre la excreción del fenofibrato o de sus metabolitos en la leche materna humana.

FIBROTINA LIDOSE

No se han realizado estudios de FIBROTINA LIDOSE en animales lactantes. Por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, FIBROTINA LIDOSE también lo está.

Fertilidad

No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o de la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción

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

REACCIONES ADVERSAS

Se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$).

- ~~Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.~~
- ~~Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Poco frecuentes: Diabetes mellitus agravada, obesidad.~~
- ~~Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Alteración del sueño como insomnio y pesadillas.~~
- ~~Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: Mareo, cefalea, parestesia~~
- ~~Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Palpitaciones~~
- ~~Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos.~~
- ~~Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: elevación de las transaminasas séricas. Poco frecuentes: desarrollo de cálculos biliares. Poco frecuentes: dolor hepático, elevación de la gammaglutamil transferasa.~~
- ~~Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos: Poco frecuentes: Prurito, urticaria~~
- ~~Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo y de los huesos: Poco frecuentes: Artralgia, dolor de espalda, elevación de la creatina fosfoquinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades~~
- ~~Trastornos renales y urinarios: Poco frecuentes: Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento del aclaramiento renal de creatinina, Insuficiencia renal.~~
- ~~Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Poco frecuentes: Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal.~~
- ~~Exploraciones complementarias: Poco frecuente: elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

<u>Sistema de Clasificación de Órganos</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Reacciones de hipersensibilidad</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Diabetes mellitus agravada, Obesidad</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Alteración del sueño como insomnio y pesadillas</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Mareo, cefalea, parestesia</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos cardiacos</u>	<u>Palpitaciones</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestias abdominales, vómitos.</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Elevación de las transaminasas.</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor hepático, elevación de la gammaglutamil transferasa</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Prurito, urticaria</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</u>	<u>Artralgia, dolor de espalda, elevación de la creatina fosfoquinasa sérica, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	<u>Elevación de la creatinina sérica, disminución del aclaramiento renal de creatinina, aumento del aclaramiento renal de creatinina, Insuficiencia renal</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Astenia, cansancio, enfermedad pseudogripal</u>	<u>Poco frecuentes</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

<u>Exploraciones complementarias</u>	<u>Elevación del colesterol en sangre, elevación de los triglicéridos en sangre, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, ganancia de peso.</u>	<u>Poco frecuentes</u>
--------------------------------------	---	------------------------

Descripción de algunos acontecimientos adversos

Musculoesqueléticos: Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de la creatina

fosfocinasa (CK). En 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 FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38 % de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE 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 FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes ($CK \geq 10$ veces el LSN sin síntomas musculares).

Reacciones hepáticas: Rara vez se han notificado elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En 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 FIBROTINA LIDOSE. En el 0,38 % de los pacientes tratados con FIBROTINA LIDOSE se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST ≥ 5 veces el LSN)

Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas FIBROTINA LIDOSE contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización, y que podrían ocurrir con FIBROTINA LIDOSE. 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

<u>Clasificación de órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas (fenofibrato)</u>	<u>Reacciones adversas (pravastatina)</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Aumento de la hemoglobina, disminución del recuento de leucocitos</u>		<u>Raras</u>
<u>Trastornos del</u>	<u>Cansancio y vértigo</u>		<u>Muy raras</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

<u>sistema nervioso</u>		<u>Polineuropatía periférica</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)*</u>		<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Neumopatía intersticial</u>		<u>No se conoce</u>
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	<u>Colelitiasis</u>		<u>Poco frecuentes</u>
		<u>Ictericia, necrosis hepática fulminante</u>	<u>Muy raras</u>
	<u>Ictericia, complicaciones de colelitiasis (p. ej., colecistitis colangitis, cólico biliar, etc.).</u>		<u>No se conoce</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)</u>	<u>Poco frecuentes</u>
	<u>Alopecia, reacciones de fotosensibilidad</u>		<u>Raras</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</u>	<u>Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular)</u>		<u>Poco frecuentes</u>
		<u>Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria,</u>	<u>Muy raras</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

		<u>miopatía (ver sección 4.4);</u> <u>miositis,</u> <u>polimiositis.</u> <u>Casos aislados de</u> <u>trastornos</u> <u>tendinosos, en</u> <u>ocasiones</u> <u>complicados con</u> <u>rotura</u>	
	<u>Rabdomiólisis</u>	<u>Miopatía</u> <u>necrotizante</u> <u>inmunomediada</u>	<u>No se</u> <u>conoce</u>
<u>Trastornos renales y</u> <u>urinarios:</u>		<u>Micción anormal</u> <u>(como disuria,</u> <u>frecuencia,</u> <u>nicturia)</u>	<u>Poco</u> <u>frecuentes</u>
<u>Trastornos del</u> <u>aparato</u> <u>reproductor y de la</u> <u>mama</u>	<u>Disfunción sexual</u>	<u>Disfunción sexual</u>	<u>Poco</u> <u>frecuentes</u>
<u>Trastornos generales:</u>		<u>Cansancio</u>	<u>Poco</u> <u>frecuentes</u>
<u>Exploraciones</u> <u>complementarias</u>	<u>Elevación de la urea</u> <u>en</u> <u>sangre</u>		<u>Raras</u>

*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**

- Diabetes mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales de interacciones con FIBROTINA LIDOSE; 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 Pravastatina:

- *Colestiramina/colestipol*: La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 % o el 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 que la colestiramina, o una hora antes que el 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 esa combinación.
- *Productos 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 última, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente para 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 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 esos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina.
- *Ácido fusídico*: Una interacción medicamentosa entre la pravastatina y el ácido fusídico puede provocar un aumento del riesgo de rabdomiólisis. La administración conjunta de ácido fusídico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. La administración conjunta de esta combinación puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de los dos fármacos. Todavía

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

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 sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico.

- *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 que 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, éste debe tomarse una hora antes, o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no interfieran con 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 cociente internacional normalizado (INR). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.
- *Ciclosporina:* Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos.

Interacción con los alimentos

FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato. En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar FIBROTINA LIDOSE 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 FIBROTINA LIDOSE con alimentos.

SOBREDOSIS – TRATAMIENTO

En caso de sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instituir las medidas de apoyo adecuadas.

Tratamiento general de la sobredosis:

Pravastatina: Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas

Fenofibrato: No se conoce ningún antídoto específico. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN - POSOLOGÍA

Vía oral

Dosis: ~~según prescripción médica.~~

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

Dosis usual:

Adultos: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instituidas 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 y, si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse.

Adultos mayores: El tratamiento con FIBROTINA LIDOSE se debe prescribir después de haber evaluado la función renal. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de FIBROTINA LIDOSE en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución.

Pacientes pediátricos: El uso de FIBROTINA LIDOSE en la población pediátrica no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta.

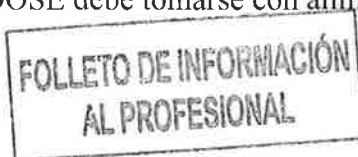
Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

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

Forma de administración:

La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se absorbe peor, FIBROTINA LIDOSE debe tomarse con alimentos.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBROTINA LIDOSE 160/40 cápsulas**

Bibliografía

1. Folleto producto Pravastatina/Fenofibrato (PRAVAFENIX), publicado por la EMA con fecha Mayo de 2011.

