

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 19 mg di lattosio monoidrato e 33,3 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsula rigida con un corpo verde chiaro e un cappuccio color oliva contenente una massa cerosa bianco-beige e una compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pravafenix è indicato in aggiunta alla dieta e ad altro trattamento non farmacologico (per esempio esercizio fisico, riduzione del peso) per il trattamento dei pazienti adulti ad alto rischio cardiovascolare con iperlipidemia mista, per ridurre il livello dei trigliceridi e aumentare i livelli di colesterolo HDL, quando i livelli di colesterolo LDL sono adeguatamente controllati nel corso di una terapia con pravastatina 40 mg in monoterapia o con un'altra terapia con statine a moderata intensità.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con Pravafenix devono essere escluse le cause secondarie di dislipidemia combinata e i pazienti devono essere sottoposti a una dieta standard per la riduzione di colesterolo e trigliceridi che devono essere continuate durante la terapia stessa.

Posologia

La dose raccomandata è di una capsula al giorno. Le restrizioni dietetiche iniziate prima della terapia devono essere continuate.

La risposta alla terapia deve essere monitorata con la misurazione dei livelli sierici di lipidi. Di solito dopo il trattamento con Pravafenix si verifica una riduzione rapida dei livelli sierici di lipidi, ma la terapia deve essere interrotta se non si ottiene una risposta adeguata entro tre mesi.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni)

La terapia con Pravafenix deve essere decisa dopo la valutazione della funzione renale (vedere paragrafo 4.4 Disturbi renali e delle vie urinarie).

Compromissione renale

Pravafenix è controindicato nei pazienti con compromissione renale da moderata a severa (definita come clearance della creatinina <60 ml/min.) (vedere paragrafo 4.3.) Nei pazienti con compromissione renale moderata non dovrebbe essere necessaria alcuna variazione posologica.

Compromissione epatica Pravafenix non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata ed è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario un aggiustamento posologico.

Popolazione pediatrica (età pari o inferiore a 18 anni)

Nella popolazione pediatrica (età pari o inferiore a 18 anni), per l'indicazione dislipidemia mista, non è indicato l'uso di Pravafenix (vedere paragrafo 4.3).

Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose raccomandata è di una capsula assunta ogni giorno durante il pasto serale. Dato che a stomaco vuoto l'assorbimento è minore, Pravafenix deve essere sempre assunto con alimenti (vedere paragrafi 4.5. e 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Severa compromissione epatica compresa la cirrosi biliare o epatopatie attive tra cui le alterazioni non spiegate dei parametri di funzionalità epatica (compreso l'aumento delle transaminasi sieriche) con aumenti superiori a 3 volte i limiti superiori della norma (ULN) (vedere paragrafo 4.4). Bambini e adolescenti (età inferiore a 18 anni). Compromissione renale da moderata a severa (definita come clearance, eliminazione, della creatinina stimata <60 ml/min).
- Fotosensibilità o reazioni fototossiche note durante il trattamento con fibrati o ketoprofene. Patologie della colecisti (vedere paragrafo 4.4).
- Pancreatite acuta o cronica, fatta eccezione per la pancreatite acuta causata da una severa ipertrigliceridemia (vedere sezione 4.4). Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6). Anamnesi di miopatie e/o rabdomiolisi durante la terapia con statine e/o fibrati o valori confermati di creatinfosfochinasi (CK) aumentati più di 5 volte (l'ULN durante un precedente trattamento con statine (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le proprietà farmacocinetiche di Pravafenix non sono perfettamente identiche alla co-somministrazione delle monoterapie esistenti quando assunte con i pasti grassi o a digiuno. I pazienti non devono passare da una co-somministrazione libera di fenofibrato e pravastatina a Pravafenix (vedere paragrafo 5.2).

Patologie del sistema nervoso

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi Pravafenix deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, la pravastatina o il fenofibrato sono stati associati alla comparsa di mialgie, miopatie e molto raramente rabdomiolisi con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è un evento acuto, potenzialmente fatale, del muscolo scheletrico, che può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata a un consistente aumento della CK (di solito >30 o 40 volte l'ULN) risultante in mioglobinuria.

Il rischio di tossicità muscolare è aumentato quando un fibrato e un inibitore della 3-idrossi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasi sono somministrati insieme. Si deve considerare una miopatia in tutti i pazienti che presentino sintomi muscolari di natura sconosciuta come dolore o dolorabilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali casi si deve procedere al dosaggio dei livelli di CK (vedi oltre).

Di conseguenza il potenziale rapporto rischi/benefici di Pravafenix deve essere attentamente valutato prima dell'inizio della terapia e nei pazienti devono essere monitorati i segni di tossicità muscolare.

Alcuni fattori predisponenti come un'età superiore a 70 anni, compromissione renale, compromissione epatica, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, anamnesi personale o familiare di una miopatia ereditaria o di abuso di alcool possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi è indicato in questi pazienti il dosaggio della CK prima di iniziare la terapia in associazione (vedere sotto).

Le statine compresa pravastatina non devono essere co-somministrate con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con la statina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano la combinazione di acido fusidico e statine (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere consigliato di ricorrere a cure mediche immediatamente se manifesta qualsiasi sintomo di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità. La terapia con statina può essere ripristinata sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, dove l'uso sistemico prolungato di acido fusidico è necessario, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Pravafenix e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretta supervisione medica.

Prima di iniziare il trattamento

I livelli di CK devono essere misurati prima di iniziare la terapia. I livelli basali di CK potranno anche essere utili come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia in associazione. Una volta misurati, i livelli di CK devono essere interpretati nel contesto di altri fattori potenziali che possono causare danno muscolare transitorio, come esercizio intenso o traumi muscolari; se necessario, la misurazione dev'essere ripetuta.

Se i livelli di CK risultano significativamente elevati, superiori di 5 volte l'ULN al basale, i risultati devono essere controllati dopo 5-7 giorni. Se confermato il trattamento non deve essere assolutamente iniziato (vedere paragrafo 4.3).

Durante il trattamento Si raccomanda sistematicamente il monitoraggio di routine della CK ogni 3 mesi nei primi 12 mesi di terapia di associazione e secondo il parere del medico oltre questo periodo iniziale.

Si deve consigliare ai pazienti di riferire prontamente la comparsa di dolore muscolare, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari di natura sconosciuta. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK.

Se viene rilevato e confermato un livello di CK marcatamente elevato (superiore a 5 volte l'ULN), la terapia con Pravafenix deve essere interrotta. L'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione anche nel caso di sintomi muscolari severi, associati a disturbi quotidiani (con qualunque livello di CK). Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, non è raccomandata la reintroduzione della terapia con Pravafenix.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (*Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Patologie epatobiliari

Come con altri farmaci ipolipemizzanti, è stato osservato un modesto aumento dei livelli di transaminasi in alcuni pazienti trattati con pravastatina o fenofibrato. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere il trattamento.

Si raccomanda di monitorare i livelli di transaminasi ogni 3 mesi nei primi 12 mesi di terapia e lasciare il monitoraggio alla discrezione del medico oltre tale periodo iniziale.

Si deve fare particolare attenzione a quei pazienti nei quali si osservano aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'aspartato

aminotransferasi (AST) e dell'alanina aminotransferasi (ALT) superiori di 3 volte l'ULN e siano persistenti. Si deve usare cautela nel somministrare Pravafenix a pazienti con storia di epatopatia o alcolismo.

Pancreatite

Nei pazienti che assumevano fenofibrato o pravastatina sono state osservate pancreatiti (vedere sezione 4.3). Questo evento può rappresentare un'insufficiente efficacia nei pazienti con ipertrigliceridemia severa, un effetto diretto del farmaco o un fenomeno secondario mediato dalla formazione di una colelitiasi o fango biliare che porti a un'ostruzione del dotto biliare comune.

Disturbi renali e delle vie urinarie

Pravafenix è controindicato nella compromissione renale da moderata a severa (vedere paragrafo 4.3). Si raccomanda di controllare sistematicamente la clearance (eliminazione) stimata della creatinina all'inizio della terapia e ogni 3 mesi nei primi 12 mesi di terapia di associazione e quindi a discrezione del medico oltre questo periodo.

La terapia deve essere interrotta in caso di clearance stimata della creatinina <60 ml/min.

Patologia polmonare interstiziale

Casi eccezionali di patologie polmonari interstiziali sono stati osservati con alcune statine, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche con cui si presenta possono comprendere dispnea, tosse stizzosa e deterioramento dello stato generale (astenia, calo ponderale e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia una patologia polmonare interstiziale la terapia con Pravafenix deve essere sospesa.

Colelitiasi Il fenofibrato può aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile causando potenzialmente una colelitiasi. Se si sospetta una colelitiasi, è indicato uno studio della colecisti. Pravafenix deve essere sospeso se si trovano calcoli della colecisti.

Eventi di tromboembolia venosa

Nello studio FIELD è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo placebo rispetto all'1,1% nel gruppo con fenofibrato; $p=0,022$) e un aumento statisticamente non significativo della trombosi venosa profonda (placebo 1,0%, 48/4 900 pazienti) rispetto al fenofibrato 1,4% (67/4 895); $p=0,074$. L'aumento del rischio di eventi trombotici venosi può essere correlato all'aumento del livello di omocisteina, un fattore di rischio per la trombosi, e ad altri fattori non identificati. Il significato clinico di questo dato non è chiaro. Deve quindi essere usata cautela nei pazienti con storia di embolia polmonare.

Diabete Mellito

Alcune evidenze suggeriscono che i medicinali della classe delle statine determinano un aumento della glicemia e che, in alcuni pazienti ad elevato rischio di diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale da richiedere un appropriato trattamento antidiabetico. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare determinato dalle statine, pertanto esso non deve costituire motivo per interrompere il trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno tra 5,6 e 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², aumentata trigliceridemia, ipertensione) devono essere monitorati sia per gli aspetti clinici che per i parametri di laboratorio, in accordo con le linee guida nazionali.

Uso concomitante con glecaprevir/pibrentasvir

L'uso di Pravafenix non è raccomandato in pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir. L'uso concomitante di pravastatina e glecaprevir/pibrentasvir può aumentare la concentrazione plasmatica di pravastatina e può portare ad un aumento degli eventi avversi dose-dipendenti compreso il rischio di miopatia. I pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir non devono superare 20 mg al giorno di pravastatina.

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari disturbi ereditari di intolleranza al galattosio, il deficit totale di lattasi o il malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene 33,3 mg di sodio per capsula (eccipienti e principio attivo), equivalente a 1,7% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione per Pravafenix; tuttavia l'uso concomitante dei principi attivi nei pazienti degli studi clinici non ha causato nessuna interazione inattesa. Quanto segue riflette le informazioni disponibili per i singoli principi attivi (fenofibrato e pravastatina).

Interazioni pertinenti per la pravastatina

Colestiramina/Colestipolo

Quando somministrati contemporaneamente, si è osservata una diminuzione approssimativa tra il 40 e il 50% della biodisponibilità della pravastatina. La somministrazione di pravastatina 1 ora prima o 4 ore dopo la colestiramina o 1 ora prima del colestipolo non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico della pravastatina.

Ciclosporina

La contemporanea somministrazione di pravastatina e ciclosporina porta a un aumento di circa 4 volte nell'esposizione sistemica alla pravastatina. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa associazione.

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

La pravastatina non viene metabolizzata in maniera clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti a una terapia continuativa con pravastatina senza causare alterazioni significative nei livelli plasmatici della pravastatina stessa, come è stato rilevato con altre statine. L'assenza di interazioni farmacocinetiche significative con la pravastatina è stata dimostrata specificamente per numerosi farmaci, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

In uno di due studi d'interazione con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'area sotto la curva (AUC) (70%) e della C_{max} (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'area sotto la curva (AUC) (110%) e della C_{max} (127%). Sebbene queste siano variazioni minori, si deve prestare attenzione nell'associare pravastatina a eritromicina o claritromicina.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, compresa rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica o farmacocinetica o entrambe) è ancora sconosciuto. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (compresi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico sistemico è necessario, il trattamento con pravastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4

Glecaprevir/pibrentasvir

L'uso concomitante di pravastatina e glecaprevir/pibrentasvir può aumentare la concentrazione plasmatica di pravastatina e può portare ad un aumento degli eventi avversi dose-dipendenti, compreso il rischio di miopatia. I pazienti trattati con glecaprevir/pibrentasvir non devono superare 20 mg al giorno di pravastatina. Pertanto Pravafenix non è raccomandato in tali pazienti.

Altri medicinali

In studi d'interazione non sono state notate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità quando la pravastatina viene somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (assunti 1 ora prima della pravastatina), acido nicotinico o probucol.

Interazioni pertinenti per il fenofibrato

Resine leganti gli acidi biliari

Le resine leganti gli acidi biliari riducono frequentemente l'assorbimento dei prodotti medicinali e in caso di co-somministrazione il fenofibrato deve essere assunto 1 ora prima o 4-6 ore dopo la resina in modo da non impedire l'assorbimento del fenofibrato stesso.

Anticoagulanti orali

Il fenofibrato aumenta l'effetto degli anticoagulanti orali e può aumentare il rischio di sanguinamenti. Si raccomanda di ridurre di circa un terzo la dose degli anticoagulanti all'inizio della terapia e quindi adeguarla gradualmente se necessario a seconda del valore dell'INR (*International Normalised Ratio*, rapporto normalizzato internazionale). Questa associazione, quindi, non è raccomandata.

Ciclosporina

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e ciclosporina sono stati osservati alcuni casi severi di compromissione reversibile della funzione renale. La funzione renale di questi pazienti, perciò, deve essere monitorata strettamente e la terapia con fenofibrato sospesa in caso di alterazioni severe dei parametri di laboratorio.

Glitazoni

Durante la somministrazione concomitante di fenofibrato e glitazoni sono stati riportati alcuni casi di riduzione paradossale reversibile del colesterolo HDL. Pertanto, si raccomanda di monitorare i valori di colesterolo HDL in caso di co-somministrazione di Pravafenix con un glitazone e di interrompere uno dei due trattamenti qualora i valori di colesterolo HDL risultino troppo bassi.

Interazione con gli alimenti

Pravafenix deve essere assunto con il cibo, dato che il cibo stesso aumenta la biodisponibilità del fenofibrato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In tutti gli studi clinici i pazienti hanno ricevuto l'istruzione di assumere Pravafenix giornalmente durante il pasto serale e di dover continuare le restrizioni dietetiche istituite prima della terapia. Dal momento che i dati di sicurezza ed efficacia attuali si basano sulla somministrazione con il cibo mantenendo le restrizioni dietetiche, si raccomanda che Pravafenix sia somministrato durante i pasti. (vedere paragrafi 4.2 e 5.2.)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Pravafenix

Non esistono dati sull'uso in associazione di pravastatina e fenofibrato nelle donne in gravidanza. L'associazione non è stata testata in studi di tossicità della riproduzione. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Perciò, dato che la pravastatina è controindicata (vedi oltre), Pravafenix è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Pravastatina sodica

La pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo quando la gravidanza sia altamente improbabile e quando tali pazienti siano state informate del rischio potenziale. Si raccomanda una particolare prudenza nelle donne in età fertile per garantire la corretta comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

Fenofibrato

Non esistono dati sufficienti sull'uso del fenofibrato nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni. Sono stati dimostrati effetti embriotossici a dosi nell'ambito della tossicità materna (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

Pravafenix

Con Pravafenix non sono stati effettuati studi su animali in allattamento. Perciò, tenendo presente la controindicazione della pravastatina in allattamento, anche Pravafenix è controindicato durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Pravastatina sodica

Una piccola quantità di pravastatina è escreta nel latte umano, per tale motivo la pravastatina è controindicata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3).

Fenofibrato

Il fenofibrato è escreto nel latte della femmina di ratto. Non ci sono dati sull'escrezione di fenofibrato e/o suoi metaboliti nel latte umano.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti negli studi di tossicità della riproduzione con fenofibrato e pravastatina (vedere paragrafo 5.3). Non ci sono dati sugli effetti sulla fertilità nell'uso in associazione di fenofibrato e pravastatina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pravafenix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione la possibilità che, durante il trattamento, si possano verificare capogiri e disturbi della vista.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente durante l'assunzione di Pravafenix sono un aumento delle transaminasi e disturbi gastrointestinali.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi clinici, più di 1.566 pazienti sono stati trattati con Pravafenix. Le reazioni avverse solitamente sono state lievi e transitorie.

La frequenza delle reazioni avverse è classificata in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$ fino a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ fino a $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Alterazioni del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità	Non comune
Disturbi metabolici e nutrizionali	Diabete mellito scompensato, obesità	Non comune
Disturbi psichiatrici	Disturbi del sonno tra cui insonnia e incubi	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea, parestesie	Non comune
Alterazioni cardiache	Palpitazioni	Non comune
Patologie gastrointestinali	Distensione addominale, dolore addominale, dolore addominale alto, stipsi, diarrea, secchezza del cavo orale, dispepsia, eruttazioni, flatulenza, nausea, malessere addominale, vomito.	Comune
Patologie epatobiliari	Aumento delle transaminasi	Comune
	Dolore epatico, aumento della gammaglutamiltransferasi.	Non comune

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, orticaria	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Artralgie, dolore lombare, aumento della creatinfosfochinasi, crampi muscolari, dolore muscoloscheletrico, mialgie, dolore alle estremità.	Non comune
Disturbi renali e delle vie urinarie	Aumento della creatininemia, riduzione della clearance creatinica renale, aumento della clearance creatinica renale, insufficienza renale	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento, sintomi simil-influenzali	Non comune
Esami diagnostici	Aumento della colesterolemia, aumento della trigliceridemia, aumento delle lipoproteine a bassa densità, aumento del peso corporeo.	Non comune

Descrizione di reazioni avverse particolari

Muscolo scheletrico: raramente sono stati osservati aumenti marcati e persistenti della creatinfosfochinasi (CK). Negli studi clinici l'incidenza di aumenti importanti della creatinfosfochinasi ($CK \geq 3$ volte i limiti superiori della norma (ULN), ≤ 5 volte i limiti superiori della norma (ULN)) era di 1,92% per i pazienti trattati con Pravafenix. Aumenti clinicamente importanti della creatinfosfochinasi ($CK \geq 5$ volte i limiti superiori della norma, ≤ 10 volte i limiti superiori della norma senza sintomi muscolari) sono stati osservati nello 0,38% dei pazienti trattati con Pravafenix. Aumenti clinicamente importanti ($CK \geq 10$ volte i limiti superiori della norma (ULN) senza sintomi muscolari) sono stati osservati nello 0,06% dei pazienti trattati con Pravafenix (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni epatiche: raramente sono stati osservati aumenti marcati e persistenti della creatinfosfochinasi (CK). Negli studi clinici l'incidenza di aumenti importanti della creatinfosfochinasi (ALT e/o AST ≥ 3 volte i limiti superiori della norma (ULN), ≤ 5 volte i limiti superiori della norma (ULN)) era dello 0,83% per i pazienti trattati con Pravafenix. Aumenti clinicamente importanti delle transaminasi (ALT e/o AST ≥ 5 volte i limiti superiori della norma (ULN)) sono stati osservati nello 0,38% dei pazienti trattati con Pravafenix (vedere paragrafo 4.4).

Informazioni aggiuntive sui singoli principi attivi della combinazione a dose fissa

Pravafenix contiene pravastatina e fenofibrato. Qui sotto sono elencate ulteriori reazioni avverse associate all'uso dei prodotti medicinali contenenti pravastatina o fenofibrato osservate in studi clinici e durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio che possono potenzialmente verificarsi con Pravafenix. Le categorie di frequenza si basano sulle informazioni disponibili nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di pravastatina e fenofibrato disponibili nell'Unione europea.

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse(fenofibrato)	Reazioni avverse(pravastatina)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Riduzione dell'emoglobina, riduzione del numero di leucociti		Raro
Patologie del sistema nervoso	Astenia e vertigini		Raro
		Polineuropatia periferica	Molto raro
		Miastenia gravis	Non noto
Patologie dell'occhio		Disturbi della visione (inclusa visione offuscata e diplopia)	Non comune
		Miastenia oculare	Non noto

Patologie vascolari	Tromboembolia (embolia polmonare, trombosi venosa profonda) *		Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Patologie polmonari interstiziali		Non noto
Patologie epatobiliari	Colelitiasi		Non comune
		Ittero, necrosi epatica fulminante, epatite	Molto raro
	Ittero, complicanze della colelitiasi (per esempio colecistite, colangite, colica biliare ecc).		Non noto
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, alterazioni di cuoio capelluto/capelli (inclusa alopecia)	Non comune
		Dermatomiolisi	Molto raro
	Alopecia, reazioni di fotosensibilizzazione		Raro
		Eruzione lichenoidale	Non noto
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo	Patologie muscolari (per esempio miositi, debolezza muscolare)		Non comune
		Rottura muscolare	Non noto
		Rabdomiolisi che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere par. 4.4); miosite, polimiosite. Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura. Sindrome eritematosa simile al lupus.	Molto raro
	Rabdomiolisi	Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	Non noto
Patologie renali e delle vie urinarie		Disturbi della minzione (inclusa disuria, pollachiuria, nicturia)	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione sessuale	Disfunzione sessuale	Non comune
Patologie sistemiche		Astenia	Non comune
Esami diagnostici	Aumento dell'azotemia		Raro

* Nello studio FIELD (studio sul fenofibrato), uno studio randomizzato e controllato con placebo effettuato su 9 795 pazienti con diabete mellito di tipo 2, è stato osservato un aumento statisticamente significativo di pancreatiti in pazienti trattati con fenofibrato rispetto ai pazienti che ricevevano il placebo (0,8% rispetto a 0,5%; $p = 0,031$). Nello studio FIELD è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di embolia polmonare (0,7% nel gruppo placebo rispetto all'1,1% nel gruppo con fenofibrato; $p=0,022$) e un aumento statisticamente non significativo della trombosi venosa profonda (placebo 1,0 %, 48/4 900 pazienti) rispetto al fenofibrato 1,4% (67/4 895 pazienti); $p=0,074$.

I seguenti eventi avversi sono stati osservati con alcune statine:

- Incubi
- perdita di memoria,

- depressione, casi eccezionali di patologie polmonari interstiziali, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², aumentata trigliceridemia, storia di ipertensione).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio devono essere impiegate misure sintomatiche e di supporto.

Pravastatina

I casi osservati di sovradosaggio erano asintomatici e non hanno causato anomalie agli esami di laboratorio. Non è noto un antidoto specifico. Se si sospetta un sovradosaggio è necessario usare una terapia sintomatica e istituire le adeguate misure di supporto richieste.

Fenofibrato

Non è noto un antidoto specifico. Se si sospetta un sovradosaggio è necessario usare una terapia sintomatica e istituire le adeguate misure di supporto richieste. Il fenofibrato non può essere eliminato con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori dell'HMG CoA reduttasi in associazione ad altri ipolipemizzanti, codice ATC: C10BA03

Effetti farmacodinamici

Pravafenix contiene fenofibrato e pravastatina, che hanno diversi meccanismi di azione e mostrano effetti additivi in termini di riduzione della lipidemia. Le affermazioni che seguono riflettono le proprietà farmacodinamiche/farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Pravafenix.

Fenofibrato Il fenofibrato è un derivato dall'acido fibrico i cui effetti modificanti i lipidi osservati negli esseri umani sono mediati dall'attivazione del recettore attivante la proliferazione dei perossisomi tipo alfa (PPAR α). Gli studi con il fenofibrato sulle frazioni lipoproteiche mostrano una riduzione dei livelli di colesterolo LDL e VLDL. I livelli di colesterolo HDL sono spesso aumentati. I trigliceridi LDL e VLDL sono ridotti. L'effetto complessivo è una riduzione del rapporto tra lipoproteine a bassa densità e lipoproteine a densità molto bassa rispetto alle proteine ad alta densità.

Le proprietà ipolipemizzanti del fenofibrato osservate nella pratica clinica sono state spiegate in vivo con l'attivazione del recettore attivante la proliferazione dei perossisomi tipo alfa (PPAR α) in colture di epatociti di topi transgenici e di esseri umani. Attraverso questo meccanismo il fenofibrato aumenta la lipolisi e l'eliminazione delle particelle ricche di trigliceridi dal plasma attivando la lipoproteinlipasi e riducendo la produzione di Apoproteina C-III. L'attivazione del PPAR α induce anche la sintesi di Apoproteine A-I, A-II e colesterolo HDL.

Esistono evidenze del fatto che il trattamento con fibrati può ridurre gli eventi legati a patologie coronariche, ma non è stato dimostrato che i fibrati riducano la mortalità per tutte le cause nella prevenzione primaria o secondaria di malattia cardiovascolare.

Lo studio clinico Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) sui lipidi era uno studio randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 5518 pazienti con diabete mellito di tipo

2, trattati con fenofibrato in aggiunta a simvastatina. La terapia con fenofibrato più simvastatina non ha dimostrato differenze significative rispetto alla monoterapia con simvastatina, nel risultato primario composito di infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare (rapporto di rischio [HR] 0,92, IC al 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; riduzione del rischio assoluto: 0,74%). Nel sottogruppo prespecificato di pazienti con dislipidemia, definiti come i pazienti nel terzile più basso dell'HDL-C (≤ 34 mg/dl o 0,88 mmol/l) e nel terzile più alto dei TG (≥ 204 mg/dl o 2,3 mmol/l) al basale, la terapia con fenofibrato più simvastatina ha dimostrato una riduzione relativa del 31%, rispetto alla monoterapia con simvastatina, per l'esito primario composito (rapporto di rischio [HR] 0,69, IC al 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; riduzione del rischio assoluto: 4,95%). L'analisi di un altro sottogruppo prespecificato ha identificato un'interazione trattamento-per-genere statisticamente significativa ($p = 0,01$), indicando un possibile beneficio di trattamento della terapia in associazione negli uomini ($p = 0,037$), ma un rischio potenzialmente più elevato per l'esito primario nelle donne sottoposte alla terapia in associazione, rispetto alla monoterapia con simvastatina ($p = 0,069$). Ciò non è stato osservato nel succitato sottogruppo di pazienti con dislipidemia, ma non vi è stata inoltre una chiara evidenza di beneficio nelle donne con dislipidemia trattate con fenofibrato più simvastatina, e non si è potuto escludere un possibile effetto dannoso in questo sottogruppo.

L'uricemia aumenta nel 20% circa dei casi di pazienti iperlipidemici, particolarmente in quelli con malattia di tipo IV. Il fenofibrato ha un effetto uricosurico e quindi fornisce a questi pazienti un beneficio aggiuntivo.

Pravastatina La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il primo passaggio della biosintesi del colesterolo e che ne limita la velocità; essa produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. Primo, attraverso un'inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA reduttasi, la pravastatina produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Ciò causa un aumento del numero di recettori LDL sulla superficie cellulare e un maggior catabolismo mediato dal recettore con una clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL.

Sia nei soggetti sani sia nei pazienti con ipercolesterolemia la pravastatina riduce le seguenti frazioni lipidiche: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre vengono aumentati il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A.

Pravafenix

I rispettivi effetti di pravastatina e fenofibrato sono complementari. La pravastatina è più efficace nel ridurre il colesterolo LDL e totale, ma ha solo effetti modesti su trigliceridi e colesterolo HDL, mentre il fenofibrato è molto efficace nel ridurre i trigliceridi e nell'aumentare il colesterolo HDL ma è poco efficace sul colesterolo LDL.

Un'ulteriore proprietà dei fibrati è quella di modificare la dimensione e la densità delle particelle di colesterolo LDL rendendole meno aterogene. Si è osservato che fibrati e statine in associazione aumentano le attività trascrizionali dei recettori PPAR α .

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti quattro studi multicentrici con Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg: 3 studi comprendevano un periodo di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco e con controllo attivo con una fase estesa in aperto e uno era uno studio di 24 settimane in aperto. In totale in questi studi sono stati arruolati 1637 pazienti che non hanno avuto una risposta adeguata alle terapie con pravastatina 40 mg in monoterapia o simvastatina 20 mg in Europa e negli USA.

Nello studio registrativo europeo, multicentrico, di 64 settimane, comprendente un periodo di 12 settimane randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo, con 2 gruppi paralleli, 248 pazienti ad alto rischio cardiovascolare con dislipidemia mista sono stati randomizzati in uno di due gruppi di trattamento: Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg. Sono stati randomizzati solo i pazienti che non avevano soddisfatto gli obiettivi delle linee guida NCEP ATP III in termini di

colesterolo LDL e trigliceridi (LDL >100 mg/dl e trigliceridi >150 mg/dl) dopo 8 settimane di terapia con pravastatina 40 mg (1 compressa una volta al giorno). I pazienti trattati con Pravafenix 40 mg/160 mg sono stati confrontati con quelli trattati con pravastatina 40 mg: Pravafenix ha ridotto significativamente il colesterolo non-HDL ed LDL e i trigliceridi e aumentato significativamente il colesterolo HDL in misura maggiore rispetto a pravastatina 40 mg (tabella).

Variazioni percentuali medie dal basale alla 12^a settimana per i pazienti trattati con Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg una volta al dì

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Media (%) ± ES ^b	PRAVASTATINA 40 mg N ^a = 119 Media (%) ± ES ^b	Pravafenix rispetto a PRAVASTATINA valore p ^c
C. non-HDL (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
C. LDL (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
C. HDL (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A _I (g/L)	+5,5 ± 0,99	+2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/L)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A _I	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogeno (g/L)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
PCR HS (mg/L)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Numero di pazienti ^b Variazione percentuale media (media dei minimi quadrati ± errore standard) tra i valori basali misurati dopo 8 settimane di terapia con pravastatina 40 mg e 12 ulteriori settimane con Pravafenix 40 mg/160 mg o pravastatina 40 mg ^c Valore p a coppie significativo se <0,05

Gli effetti di Pravafenix 40 mg/160 mg sono stati confermati in uno studio simile, multicentrico, di 64 settimane comprendente una fase in doppio cieco, randomizzata, di 12 settimane effettuata negli USA che confrontava Pravafenix 40 mg/160 mg a fenofibrato 160 mg in monoterapia e pravastatina 40 mg in monoterapia in pazienti con dislipidemia mista. È stato anche stabilito il beneficio incrementale di Pravafenix 40 mg/160 mg sui principali parametri di lipidemia rispetto a pravastatina 40 mg e fenofibrato 160 mg in monoterapia.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pravafenix in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per disturbi del metabolismo lipoproteico e altre iperlipidemie (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Somministrando il fenofibrato in associazione con pravastatina non è stata osservata alcuna significativa interazione farmacocinetica.

Assorbimento

In uno studio in dose singola Pravafenix è risultato bioequivalente a fenofibrato somministrato in associazione a pravastatina. In uno studio in dose multipla, tuttavia, i risultati mostravano che il prodotto non è bioequivalente in quanto la sua biodisponibilità dopo una dose multipla è del 20% inferiore per la componente di fenofibrato dell'associazione. Ciò è causato dal contenuto di grasso del pasto.

Perciò l'associazione a dose fissa (Pravafenix) non può essere considerata intercambiabile con la somministrazione libera in associazione di farmaci monocomponente contenenti fenofibrato e pravastatina.

Uno studio di farmacocinetica è stato effettuato dopo una somministrazione in dose singola di Pravafenix in condizioni di alimentazione e digiuno. I risultati di questo studio mostrano che il cibo ha effetto su velocità ed entità di assorbimento nell'associazione a dose fissa. La biodisponibilità dell'acido fenofibrato è minore in condizioni di digiuno dopo una somministrazione in dose singola dell'associazione fenofibrato-pravastatina 160/40 mg. La riduzione di AUC_t, AUC_∞ e C_{max} dell'acido fenofibrato (stima puntuale) è rispettivamente del 30,94%, del 10,9% e del 68,71%.

La biodisponibilità della pravastatina è maggiore dopo la somministrazione di una dose singola del prodotto in studio fenofibrato/pravastatina 160/40 mg in condizioni di digiuno rispetto a una dose singola del prodotto assunto dopo il pasto. L'aumento di AUC_∞, AUC_t e C_{max} è rispettivamente del 111,88%, 114,06% e 115,28%. In linea con alcune formulazioni di fenofibrato, si raccomanda che l'associazione fissa sia assunta con il cibo poiché la biodisponibilità del fenofibrato è aumentata se somministrato con il cibo e l'efficacia ipolipemizzante della pravastatina non viene modificata.

Pravastatina

La pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbita ed i livelli di picco sierico sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media viene assorbito il 34% della dose somministrata per bocca, con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastroenterico porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico quando questa venga assunta con o senza cibo. Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce una prima estrazione dal circolo a livello epatico, il principale sito della sua azione, della sintesi del colesterolo e della clearance (eliminazione) del colesterolo LDL. Studi in vitro hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti e, in misura sostanzialmente minore, nelle altre cellule. Alla luce di questo sostanziale primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Fenofibrato

Le concentrazioni plasmatiche raggiungono quelle massimali (C_{max}) da 4 a 5 ore dopo la somministrazione orale. In ciascun individuo le concentrazioni plasmatiche sono stabili durante la terapia continuativa.

L'assorbimento di fenofibrato è aumentato quando somministrato con il cibo. L'effetto del cibo aumenta con il contenuto di grasso: maggiore è il contenuto di grasso maggiore è la biodisponibilità del fenofibrato.

Distribuzione

Pravastatina Circa il 50% della pravastatina presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,5 l/kg. Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

Fenofibrato

L'acido fenofibrato è strettamente legato all'albumina plasmatica (più del 99%).

Biotrasformazione ed eliminazione

Pravastatina

La pravastatina non viene significativamente metabolizzata dal citocromo P450, né sembra essere un substrato o un inibitore della glicoproteina P ma piuttosto un substrato di altre proteine di trasporto. Dopo la somministrazione orale, il 20% della dose iniziale è eliminato con le urine e il 70% con le feci. L'emivita di eliminazione plasmatica della pravastatina orale va da 1,5 a 2 ore.

Dopo una somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato per escrezione renale ed il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi che va da un decimo a un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica della pravastatina è 0,81 l/h/kg e la clearance renale è 0,38 l/h/kg, dato che indica una secrezione tubulare.

Fenofibrato

Non si può trovare nel plasma fenofibrato immodificato; il principale metabolita è l'acido fenofibrico. Il farmaco è escreto principalmente nelle urine. Praticamente tutto il farmaco viene eliminato entro 6 giorni. Il fenofibrato è escreto principalmente in forma di acido fenofibrico e del suo glucuronide coniugato. Negli anziani la clearance plasmatica totale apparente dell'acido fenofibrico non si modifica. L'emivita di eliminazione plasmatica dell'acido fenofibrico è di circa 20 ore. Gli studi di cinetica dopo la somministrazione di una dose singola e nella terapia continuativa hanno dimostrato che il farmaco non si accumula. L'acido fenofibrico non è eliminato dall'emodialisi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sicurezza della somministrazione in associazione di pravastatina e fenofibrato è stata stabilita nei ratti. I risultati tossicologici in questi studi di co-somministrazione erano coerenti con quelli osservati con pravastatina e fenofibrato somministrati individualmente.

Pravastatina

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione, non ci sono altri rischi per il paziente, oltre quelli attesi, dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Studi a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre gradi variabili di epatotossicità e miopatia; in genere, effetti sostanziali su questi tessuti si sono evidenziati solo a dosi 50 volte superiori o più della massima dose nell'uomo in mg/kg. Negli studi in vitro ed in vivo di genotossicità non è stata rilevata evidenza di potenziale mutageno. In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui topi utilizzando pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (>310 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari in maschi e femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui ratti, ad una dose di 100 mg/kg/die (125 volte la massima dose nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

Fenofibrato

Studi di tossicità cronica non hanno prodotto informazioni rilevanti sulla tossicità specifica del fenofibrato. Gli studi di mutagenicità del fenofibrato sono risultati negativi. In ratti e topi sono stati osservati tumori epatici a dosaggi elevati che sono attribuibili alla proliferazione dei perossisomi. Queste alterazioni sono specifiche per i piccoli roditori e non sono state osservate in altre specie animali. Ciò non ha rilevanza per l'uso terapeutico negli esseri umani.

Studi in topi, ratti e conigli non hanno rivelato alcun effetto teratogeno. Gli effetti embriotossici sono stati osservati a dosi nell'ambito della tossicità materna. Ad alte dosi sono stati osservati prolungamento del periodo di gestazione e difficoltà durante il parto. Non è stato osservato alcun segno sulla fertilità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Ascorbil palmitato
Povidone K29-32
Sodio amido-glicolato
Magnesio stearato
Talco
Triacetina
Sodio idrogeno carbonato
Macrogliceridi laurici Tipo 1500

Idrossipropilcellulosa
Macrogol 20 000

Rivestimento della capsula

GelatinaIndigotina
Ossido di ferro nero
Biossido di titanio
Ossido di ferro giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister in poliamide-alluminio-PVC/alluminio rigide.
2 anni.

Bottiglia in polietilene ad alta densità
3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione con blister in poliamide-alluminio-PVC/alluminio contenente 30, 60 e 90 casule rigide. Bottiglia bianca opaca in polietilene ad alta densità contenente 14, 30, 60 e 90 capsule rigide. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/679/001-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 Aprile 2011
Data del rinnovo più recente: 14 Gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti:

SMB Technology s.a.
rue du Parc Industriel 39
B-6900 Marche en Famenne
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
CARTONE PER BLISTER**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravafenix 40 mg/160 mg, capsule rigide
pravastatina sale sodico/fenofibrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sodio. Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 capsule rigide
60 capsule rigide
90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/11/679/001 30 capsule rigide
EU/1/11/679/002 60 capsule rigide
EU/1/11/679/003 90 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP BLISTER
--

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Pravafenix 40 mg/160 mg, capsule rigide
pravastatina sale sodico/fenofibrato

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SMB

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
CARTONE PER BOTTIGLIE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravafenix 40 mg/160 mg, capsule rigide
pravastatina sale sodico/fenofibrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sodio. Vedere il foglietto illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 capsule rigide

30 capsule rigide

60 capsule rigide

90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso. Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARI(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE
NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/11/679/007 14 capsule rigide

EU/1/11/679/004 30 capsule rigide
EU/1/11/679/005 60 capsule rigide
EU/1/11/679/006 90 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**BOTTIGLIA PER 14 E 30 CAPSULE RIGIDE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule rigide
pravastatina sale sodico/fenofibrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 capsule rigide
30 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/11/679/007 14 capsule rigide
EU/1/11/679/004 30 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**BOTTIGLIE PER 60 E 90 CAPSULE RIGIDE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule rigide
pravastatina sale sodico/fenofibrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato e sodio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 capsule rigide
90 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/11/679/005 60 capsule rigide
EU/1/11/679/006 90 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule rigide

pravastatina sale sodico/fenofibrato

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista. Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Pravafenix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Pravafenix
3. Come prendere Pravafenix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pravafenix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. CHE COS'È PRAVAFENIX E A COSA SERVE

Pravafenix contiene due principi attivi: pravastatina e fenofibrato. Entrambi sono medicinali che modificano i lipidi e il colesterolo.

Pravafenix è usato negli adulti insieme a una dieta a basso contenuto di grassi

- per ridurre il livello del colesterolo "cattivo" (colesterolo LDL).
- Si ottiene ciò riducendo nel sangue i livelli di colesterolo totale e di grassi detti trigliceridi.
- per aumentare il livello del colesterolo "buono" (colesterolo HDL).

Cosa devo sapere sul colesterolo e sui trigliceridi?

Il colesterolo è uno tra tanti grassi che si trovano nel sangue. Il colesterolo totale è formato principalmente da colesterolo LDL e HDL.

Il colesterolo LDL è comunemente detto colesterolo "cattivo" perché può accumularsi nelle pareti delle arterie e formare delle placche. Con il passar del tempo queste placche aumentano di dimensioni e finiscono per ostruire le arterie. Questa ostruzione può rallentare o bloccare il flusso sanguigno verso organi vitali come cuore e cervello. Quando il flusso sanguigno si blocca si può avere un attacco di cuore o un ictus.

Il colesterolo HDL è spesso detto colesterolo "buono" perché evita che il colesterolo "cattivo" si accumuli nelle arterie e perché protegge contro le malattie di cuore.

I trigliceridi sono un altro tipo di grasso nel sangue. Essi possono aumentare il rischio di avere problemi di cuore.

Nella maggior parte delle persone all'inizio non ci sono segni che indicano il problema del colesterolo. Il suo medico può misurare il colesterolo con una semplice analisi del sangue. Vada regolarmente dal medico per tenere sotto controllo i livelli di colesterolo.

Pravafenix viene utilizzato in caso di adulti con un elevato rischio di cardiopatia e se è necessario migliorare i livelli di colesterolo e di trigliceridi nel sangue quando i livelli di colesterolo "cattivo" siano adeguatamente controllati con la sola pravastatina o con un'altra statina a moderata intensità (un medicinale per la riduzione del colesterolo).

2. COSA DEVE SAPERE PRIMA DI PRENDERE PRAVAFENIX

Non prenda Pravafenix

- se è allergico a fenofibrato, pravastatina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se soffre di una malattia di fegato
- se ha meno di 18 anni se soffre di una malattia renale se ha sofferto di una fotoallergia (reazioni allergiche causate dalla luce solare o dalla esposizione alla luce UV) o reazioni fototossiche (danno cutaneo causato dall'esposizione alla luce solare o alla luce UV) durante la terapia con fibrati (medicinali che modificano la lipidemia) o ketoprofene (un medicinale antinfiammatorio che può essere preso per bocca o applicato sulla pelle per problemi a muscoli o ossa, e per bocca per la gotta o dolori mestruali) se soffre di una malattia della cistifellea se soffre di pancreatite (infiammazione del pancreas che causa dolore addominale)
- se è in gravidanza o sta allattando con latte materno
- se ha avuto problemi muscolari (per esempio miopia o rabdomiolisi) durante la terapia con medicinali per il controllo del colesterolo detti "statine" (quali simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) o fibrati (quali fenofibrato o bezafibrato).

Non prenda Pravafenix se una delle condizioni elencate sopra è vera nel suo caso. In caso di incertezza ne parli con il medico o farmacista prima di prendere Pravafenix.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Pravafenix.

Prima di prendere Pravafenix deve informare il medico se ha o ha avuto qualsiasi problema di salute.

- Informi il medico sulle sue condizioni di salute, allergie comprese. Informi il medico se beve grandi quantità di alcolici (se assume quantità superiori a quella giornaliera raccomandata; in caso di dubbio si rivolga al medico o al farmacista) -o se ha avuto una malattia di fegato. Veda oltre il paragrafo "Assunzione di Pravafenix con cibi, bevande e alcolici". Il medico deve richiedere un'analisi del sangue prima che Lei cominci a prendere Pravafenix. Questa serve a controllare il funzionamento di fegato e reni.
- Il medico potrebbe anche richiedere un'analisi del sangue per controllare il funzionamento di fegato e reni dopo aver incominciato a prendere Pravafenix. Se ha o ha avuto la miastenia (una malattia caratterizzata da debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione) o la miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari), poiché le statine possono talvolta aggravare la miastenia o causarne la comparsa (vedere paragrafo 4).

Contatti immediatamente il medico se compaiono dolori muscolari di natura sconosciuta, dolorabilità o debolezza muscolare. Ciò perché raramente i problemi muscolari possono essere gravi e portare a distruzione muscolare con danno renale e molto raramente si sono verificate delle morti.

Inoltre, informi il medico o il farmacista se ha una debolezza muscolare costante. Potrebbero essere necessari ulteriori esami e medicinali per la diagnosi e il trattamento di questa condizione.

Il rischio di distruzione muscolare è maggiore in certi pazienti. Informi il medico se una delle seguenti condizioni è vera nel suo caso:

- malattie di fegato o reni malattie della tiroide età superiore a 70 anni problemi muscolari durante il trattamento con medicinali per abbassare il colesterolo come statine o fibrati prendendo o ha preso negli ultimi 7 giorni un medicinale chiamato acido fusidico (un medicinale per le infezioni batteriche) per via orale o mediante iniezione. La combinazione di acido fusidico e Pravafenix può portare a seri problemi muscolari (rabdomiolisi).
- malattie muscolari ereditarie (lei o un suo parente stretto)
- problemi di alcool (bere regolarmente grosse quantità di alcolici)

Prima di prendere Pravafenix consulti il medico o farmacista se ha una grave insufficienza respiratoria, cioè problemi di respirazione con tosse stizzosa persistente, deterioramento generale come astenia (stanchezza), perdita di peso e/o affanno o febbre.

Se ha uno di questi sintomi dovrebbe sospendere Pravafenix e informare il medico.

Durante il trattamento con questo medicinale il medico la controllerà strettamente se lei ha il diabete oppure è a rischio di sviluppare il diabete. E' probabile che lei sia a rischio di sviluppare il diabete se i

suoi livelli di zuccheri e grassi nel sangue sono elevati, se lei è in sovrappeso ed ha la pressione del sangue elevata.

Bambini e adolescenti

Non prenda Pravafenix se ha meno di 18 anni.

Altri medicinali e Pravafenix

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È importante informare il medico se lei è già in terapia con uno dei seguenti medicinali:

- resine leganti gli acidi biliari quali colestiramina/colestipolo (un medicinale per abbassare il colesterolo), perché altera l'effetto di Pravafenix ciclosporina (un medicinale spesso usato nei pazienti che hanno ricevuto un trapianto) medicinali per evitare la formazione di coaguli come warfarina, fluindione, fenprocumone o acenocoumarolo (anticoagulanti) un antibiotico come l'eritromicina o la claritromicina per curare infezioni causate da batteri acido fusidico: se deve assumere acido fusidico per via orale per trattare un'infezione batterica, deve temporaneamente interrompere l'uso di questo medicinale. Il medico le dirà quando può iniziare a prendere di nuovo Pravafenix. Assumere Pravafenix con acido fusidico può raramente portare a debolezza muscolare, dolorabilità o dolore (rabbdomiolisi). Vedere maggiori informazioni riguardanti la rabbdomiolisi nel paragrafo 4.
- Glecaprevir/pibrentasvir (usato per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C) perché può aumentare alcuni eventi avversi compresi problemi muscolari.
- una particolare classe di medicinale per il trattamento del diabete (come il rosiglitazone e il pioglitazone).

Pravafenix con cibi, bevande e alcolici

- Prenda sempre Pravafenix con il cibo poiché Pravafenix è assorbito meno bene a stomaco vuoto. Deve mantenere sempre al minimo l'assunzione di alcolici. In caso di dubbi su quanto alcool si può bere mentre si prendono questi medicinali, ne deve discutere con il medico.

In caso di incertezza segua i consigli del medico.

Gravidanza e allattamento

Non prenda Pravafenix se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza. Se sta pianificando una gravidanza o se inizia una gravidanza informi immediatamente il medico. Il medicinale deve essere sospeso a causa del potenziale rischio per il feto.

Non prenda Pravafenix durante l'allattamento con latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Pravafenix di solito non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se durante la terapia soffre di capogiri, visione doppia o offuscata, si accerti di essere in grado di guidare e utilizzare macchinari prima di farlo.

Pravafenix contiene lattosio e sodio

Pravafenix contiene uno zucchero chiamato lattosio. Se il medico le ha detto che lei è intollerante verso alcuni zuccheri, contatti il medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene 33,3 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per capsula (eccipienti e principio attivo). Questo equivale a 1,7% dell'assunzione massima giornaliera di sodio per un adulto.

3. COME PRENDERE PRAVAFENIX

Prenda sempre Pravafenix seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- Prima di iniziare a prendere Pravafenix, deve fare una dieta per abbassare il colesterolo. Continui la dieta mentre prende Pravafenix.

La dose raccomandata è di una capsula presa ogni giorno durante il pasto serale. Deglutisca le capsule intere con acqua. È importante prendere le capsule con il cibo poiché queste non funzionano altrettanto bene a stomaco vuoto.

Se il medico ha prescritto Pravafenix insieme a colestiramina, un'altra resina legante gli acidi biliari (medicinali per abbassare il colesterolo), prenda Pravafenix da 1 ora prima a 4-6 ore dopo la resina. Questo perché la colestiramina o altre resine leganti gli acidi biliari spesso riducono l'assorbimento dei medicinali se assunti in momenti troppo vicini uno all'altro e quindi possono impedire l'assorbimento di Pravafenix. Se prende medicinali per la dispepsia (usati per neutralizzare l'acidità di stomaco) prenda Pravafenix un'ora dopo.

Se prende più Pravafenix di quanto deve

Contatti il medico o il farmacista.

Se dimentica di prendere Pravafenix

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata, prenda solo la dose normale di Pravafenix alla solita ora il giorno successivo.

Se interrompe il trattamento con Pravafenix

Non smetta di prendere Pravafenix senza discuterne prima con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pravafenix, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono importanti e richiedono un'azione immediata.

Informi il medico immediatamente se ha qualsiasi dolore o crampo muscolare, dolorabilità o debolezza di natura sconosciuta. Ciò perché molto raramente (possono colpire fino a 1 su 10 000 persone) i problemi muscolari possono essere gravi e portare a distruzione muscolare con danno renale e molto raramente si sono verificate delle morti.

Reazioni allergiche gravi e improvvise causano gonfiore a viso, labbra, lingua o laringe che può comportare un'importante difficoltà di respiro. Si tratta di una reazione molto rara che può essere grave. Informi immediatamente il medico se si verifica.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 su 10 persone)

- Effetti sulla digestione: disturbi gastrici o intestinali (dolore addominale, nausea, vomito, diarrea e flatulenza, stitichezza, secchezza della bocca, dolore e gonfiore addominale (dispepsia), eruttazione).
- Effetti sul fegato: aumento delle transaminasi.

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 su 100 persone)

- Alterazioni del battito cardiaco (palpitazioni), formazione di coaguli nelle vene (trombosi venosa profonda) e ostruzione delle arterie polmonari da parte di coaguli di sangue (embolia polmonare). Eruzioni cutanee, prurito, orticaria o reazioni alla luce solare o all'esposizione alla luce UV (reazioni da fotosensibilità), anomalie di capelli/cuoio capelluto (compresa la perdita di capelli). Effetti sul sistema nervoso: capogiri (sensazione di instabilità), cefalea, disturbi del sonno (tra cui difficoltà nel dormire e incubi), sensazione di formicolio (parestesie).
- Dolore muscolare e articolare (mialgie, artralgie), lombalgia, alterazione di alcuni esami di laboratorio relativi alla funzione muscolare. Problemi di vista come visione doppia o offuscata. Problemi renali (aumento o diminuzione dei livelli di certi enzimi nell'organismo misurabili con alcune analisi), problemi vescicali (minzione frequente o dolorosa, necessità di urinare di notte), disfunzioni sessuali. Astenia, affaticamento, sintomi simil-influenzali. Ipersensibilità. Aumento della colesterolemia, aumento della trigliceridemia, aumento di LDL, aumento della gamma-glutamyl transferasi (alcuni enzimi del fegato), dolore al fegato

(dolore addominale nel quadrante superiore destro con o senza dolore alla schiena), aumento di peso. Obesità. Infiammazioni muscolari (miosite), crampi muscolari e debolezza.

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 su 1000 persone)

- Riduzione dell'emoglobina (pigmento che trasporta ossigeno nel sangue) e dei leucociti (globuli rossi).

Effetti indesiderati molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10 000)

- Infiammazione del fegato (epatite), con sintomi quali una lieve colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero), dolore addominale e prurito.
- Distruzione muscolare (rabdomiolisi), alcuni casi con problemi tendinei, a volte complicati da rottura.
- Una condizione caratterizzata da un'infezione dei muscoli e della pelle (dermatomiosite).
- Eruzione cutanea, con possibile dolore articolare (sindrome simile al lupus eritematoso).
- Formicolio ed intorpidimento (polineuropatia periferica).

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Debolezza muscolare costante.
- Lacerazione muscolare.
- Eruzione cutanea (eruzione lichenoidale)
- Miastenia gravis (una malattia che provoca debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione).
- Miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari).

Si rivolga al medico se manifesta debolezza alle braccia o alle gambe che peggiora dopo periodi di attività, visione doppia o abbassamento delle palpebre, difficoltà a deglutire o respiro affannoso.

Possibili effetti indesiderati rilevati con alcune statine (stesso tipo di medicinali per la riduzione del colesterolo quali pravastatina)

- Perdita di memoria
- Depressione
- Problemi respiratori tra cui tosse persistente/o ridotta capacità respiratoria o febbre.
- Diabete. Questo è più probabile se si hanno alti livelli di zuccheri e grassi nel sangue, se si è in sovrappeso e si ha la pressione alta. Il medico la controllerà mentre sta assumendo questo medicinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. COME CONSERVARE PRAVAFENIX

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister/sulla bottiglia dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni per la conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Pravafenix

- I principi attivi sono fenofibrato e pravastatina sale sodico. Ogni capsula rigida contiene 40 mg di pravastatina sodica e 160 mg di fenofibrato.
- Gli eccipienti sono:
 - *contenuto della capsula*: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, ascorbil palmitato, povidone, sodio amido-glicolato, magnesio stearato, talco, triacetina, sodio idrogeno carbonato, lauroil macrogol gliceridi, idrossipropilcellulosa, macrogol 20 000.
 - *rivestimento della capsula*: gelatina, indigotina (E132), ossido di ferro nero (E172), biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Pravafenix e contenuto della confezione

Pravafenix è costituito da una capsula di gelatina dura con un cappuccio color oliva e un corpo verde chiaro contenente una massa cerosa bianco-beige e una compressa. Le capsule sono contenute in blister in poliammide-alluminio-PVC/alluminio contenenti 30, 60, o 90 capsule, e in bottiglie di plastica bianca opaca contenenti 14, 30, 60 o 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgio

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország

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

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Nederland

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

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

España

Lacer S.A.

Polska

Laboratoires SMB S.A.

Tel: +34 934 46 53 00

France

Laboratoires SMB S.A.

Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.

Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Κύπρος

Multi-Pharm Co. Ltd.

Τηλ: +357 22438443

Latvija

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Tel.: + 32.2.411.48.28.

Portugal

Tecnimede Sociedade

Técnico-Medicinal S.A.

Tel: +351 21 041 41 00

România

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

Slovenija

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Slovenská republika

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Suomi/Finland

Laboratoires SMB S.A.

Puh/Tel: + 32.2.411.48.28.

Sverige

Laboratoires SMB S.A.

Tlf: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.