

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En hård kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En hård kapsel indeholder 19 mg lactosemonohydrat og 33,3 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård.

Pravafenix er en hård kapsel med lysegrøn krop og olivengrøn hætte, som indeholder en voksagtig, beigevid masse og en tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pravafenix er indiceret som et supplement til diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks motion, vægtreduktion) til behandling af blandet hyperlipidæmi hos voksne patienter med høj kardiovaskulær risiko, for at reducere triglycerider og øge HDL C, når LDL-C niveauener er tilstrækkeligt under kontrol, mens patienten er i behandling med pravastatin 40 mg monoterapi.

4.2 Dosering og administration

Inden behandlingen med Pravafenix indledes, bør sekundære årsager til kombineret dyslipidæmi udelukkes, og patienterne bør sættes på en standard kolesterol- og triglyceridsænkende diæt, som fortsættes under behandlingen.

Dosering

Den anbefalede dosis er én kapsel om dagen. Diætrestrictioner, der blev indført inden behandlingen, bør fortsættes.

Responset på behandling bør monitoreres ved at bestemme serumlipidværdierne. Efter behandling med Pravafenix sker der sædvanligvis en hurtig reduktion af serumlipidniveauerne, men behandlingen bør seponeres, hvis der ikke er opnået en tilstrækkelig respons i løbet af tre måneder.

Særlige populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Indledning af behandling med Pravafenix bør besluttes, efter at nyrefunktionen er blevet vurderet (se pkt. 4.4 Nyre- og urinvejslidelser). Der er begrænsede sikkerhedsdata til rådighed for Pravafenix til patienter, som er over 75 år gamle, og der bør derfor udvises forsigtighed i denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Ingen doseringsjusteringer er nødvendige for patienter med let nedsat nyrefunktion.

Pravafenix er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (defineret som kreatininclearance < 60 ml/min.) (Se pkt. 4.3).

Ingen ændring af dosis bør være nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat leverfunktion. Pravafenix anbefales ikke til patienter med moderat nedsat leverfunktion og er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Ingen ændring af dosis bør være nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population (< 18 år)

Der er ingen relevante indikationer for brug af Pravafenix i den pædiatriske population (< 18 år) til indikationen for blandet dyslipidæmi (se pkt. 4.3).

Administration

Oral anvendelse

Den anbefalede dosis er én kapsel, som tages dagligt i forbindelse med aftenmaden. Da kapslen ikke absorberes lige så godt på tom mave, skal Pravafenix altid tages sammen med mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svært nedsat leverfunktion, herunder biliær cirrose eller aktiv leversygdom, bl.a. uforklarlige og vedvarende forhøjelser i leverfunktionstest (herunder forhøjelse af serumtransaminase), der er over 3 gange højere end den øvre grænse for normalområdet (ULN) (se pkt. 4.4).
- Børn og unge (under 18 år).
- Moderat til svært nedsat nyrefunktion (defineret som en estimeret kreatininclearance på < 60 ml/min).
- Kendt fotoallergi eller fototoksisk reaktion under behandling med fibrater eller ketoprofen.
- Galdeblæresygdom (se pkt. 4.4).
- Kronisk eller akut pancreatitis med undtagelse af akut pancreatitis, der skyldes svær hypertriglyceridæmi (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).
- Myopati og/eller rhabdomyolyse med statiner og/eller fibrater i anamnesen eller bekræftet creatinkinase (CK)-forhøjelse, der er over 5 gange højere end den øvre grænse for normalområdet (ULN) under tidligere statinbehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pravafenix' farmakokinetiske egenskaber er ikke fuldstændigt identiske med samtidig indgivelse af de eksisterende monoterapier, når det tages med et fedtrigt måltid eller i fastende tilstand. Patienterne bør ikke skifte fra en fri samtidig indgivelse af fenofibrat og pravastatinpræparat til Pravafenix (se pkt. 5.2).

Nervesystemet

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Pravafenix bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Knogler, led, muskler og bindevæv

Ligesom det er tilfældet med andre lipidsænkende stoffer, er pravastatin og fenofibrat blevet associeret med indtræden af myalgi, myopati og meget sjældent rhabdomyolyse med eller uden sekundær nyreinsufficiens. Rhabdomyolyse er en akut og potentielt fatal tilstand i skeletmuskulaturen, som kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, og som er kendetegnet ved massiv muskeldestruktion associeret med en større stigning i CK (sædvanligvis > 30 eller 40 x ULN), der fører til myoglobinuri.

Risikoen for muskeltoksicitet øges, når et fibrat og en 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktasehæmmer indgives samtidig. Myopati bør overvejes hos alle patienter, der har uforklarlige muskelsymptomer såsom smerter eller ømhed, muskelsvaghed eller muskelkramper. I sådanne tilfælde skal CK-niveauerne måles (se nedenfor).

Det er således nødvendigt med en nøje vurdering af det potentielle risk/benefit-forhold for Pravafenix, inden behandlingen indledes, og patienternes bør monitoreres for ethvert tegn på muskeltoksicitet. Visse disponerende faktorer såsom alder > 70, nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion, hypothyroidisme, muskeltoksicitet med et statin eller fibrat i anamnesen, personlig anamnese eller familieanamnese med arvelige muskelsygdomme eller alkoholmisbrug kan øge risikoen for muskeltoksicitet, og derfor er CK-måling indiceret, inden kombinationsbehandlingen af disse patienter påbegyndes (se nedenfor).

Statiner, herunder pravastatin, må ikke administreres samtidig med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter seponering af fusidinsyrebehandling. Hos patienter, hvor systemisk fusidinsyre vurderes at være nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der fik kombinationen af fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Den aktuelle patient skal tilrådes at søge lægehjælp øjeblikkeligt ved symptomer på muskelsvækkelse, -smerter eller -ømhed. Statinbehandlingen kan genoptages syv dage efter den sidste dosis af fusidinsyre. I helt særlige tilfælde, hvor der er behov for langvarig systemisk fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal behovet for samtidig administration af Pravafenix og fusidinsyre overvejes i hvert enkelt tilfælde, og behandlingen skal ske under tæt lægelig overvågning.

Inden behandlingens påbegyndelse

CK-niveauerne skal måles, inden behandlingen påbegyndes. CK-niveaurnes *baseline*-værdier kan ligeledes være nyttige som reference, såfremt der sker en senere stigning under kombinationsbehandlingen. Når CK-værdierne måles, skal de fortolkes i lyset af andre potentielle faktorer, der kan medføre forbigående muskelbeskadigelse, såsom hård træning eller muskeltraumer, og de skal om nødvendigt gentages.

Hvis CK-niveauerne er signifikant forhøjede, dvs. > 5 gange ULN ved *baseline*, bør resultaterne kontrolleres efter 5-7 dage. Hvis de bekræftes, må behandlingen definitivt ikke påbegyndes (se pkt. 4.3).

Under behandlingen

Rutinemæssig monitorering af CK anbefales systematisk hver 3. måned i de første 12 måneder af kombinationsbehandlingen og overlades til lægens vurdering efter denne startperiode. Patienterne skal informeres om, at de straks skal fortælle det til lægen, hvis de har uforklarlige muskelsmerter, ømhed, svaghed eller kramper. I sådanne tilfælde skal CK-niveauerne måles.

Hvis et markant forhøjet (> 5 gange ULN) CK-niveau opdages og bekræftes, skal behandlingen med Pravafenix seponeres. Det bør ligeledes overvejes at seponere behandlingen, hvis muskelsymptomerne er svære og giver dagligt ubehag (uanset CK-niveauerne). Hvis der er mistanke om en arvelig muskelsygdom hos sådanne patienter, anbefales det ikke at genoptage behandlingen med Pravafenix.

I meget sjældne tilfælde er beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatinkinase, som varer ved trods seponering af statin.

Lever og galdeveje

Ligesom det er tilfældet med andre lipidsænkende lægemidler, er der indberetninger om moderate stigninger i aminotransferaseniveauerne hos nogle patienter, der behandles med pravastatin eller fenofibrat. I de fleste tilfælde vendte levertransaminaseniveauerne tilbage til *baseline*-værdien, uden at det var nødvendigt at seponere behandlingen.

Det anbefales, at transaminaseniveauerne monitoreres hver 3. måned i de første 12 måneder af behandlingen, og at de overlades til lægens vurdering efter denne startperiode.

Der bør tages særligt hensyn til patienter, som udvikler en stigning i transaminaseniveauerne, og behandlingen bør seponeres, hvis stigningerne i aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT) overstiger 3 gange ULN og varer ved.

Der bør udvises forsigtighed, når Pravafenix gives til patienter med leversygdom eller stor alkoholindtagelse i anamnesen.

Pancreatitis

Der er indberetninger om pancreatitis hos patienter, som tager fenofibrat eller pravastatin (se pkt. 4.3). Denne forekomst kan repræsentere en manglende virkning hos patienter med svær hypertriglyceridæmi, en direkte lægemiddelvirkning eller et sekundært fænomen, der er opstået som følge af dannelsen af galdesten eller -slam, som resulterer i obstruktion af den almindelige galdegang.

Nyrer og urinveje

Pravafenix er kontraindiceret ved moderat til svær nyreinsufficiens (pkt. 4.3).

Det anbefales at foretage en systematisk vurdering af den estimerede kreatininclearance ved behandlingens start og hver 3. måned i de første 12 måneder af kombinationsbehandlingen. Efter denne periode overlades den til lægens vurdering.

Behandlingen bør seponeres, såfremt den estimerede kreatininclearance er < 60 ml/min.

Interstitiel lungesygdom

Der er indberetninger om sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom med visse statiner, navnlig ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomerne kan omfatte dyspnø, ikke-produktiv hoste og generel helbredsforringelse (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, bør behandlingen med Pravafenix seponeres.

Cholelithiasis

Fenofibrat kan øge kolesteroludskillelsen i galden, hvilket potentielt kan føre til cholelithiasis. Hvis der er mistanke om cholelithiasis, er galdeblæreundersøgelser indiceret. Pravafenix bør seponeres, hvis der konstateres galdesten.

Venøse tromboemboliske hændelser

I det såkaldte FIELD-studie blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i incidensen af lungeemboli (0,7 % i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % i fenofibratgruppen; $p = 0,022$) og en ikke statistisk signifikant stigning i incidensen af dyb venetrombose (placebo 1,0 % 48/4.900 patienter) sammenlignet med fenofibrat 1,4 % (67/4.895); $p = 0,074$. Den øgede risiko for venøse trombotiske hændelser kan være forbundet med det øgede homocysteinniveau, som er en risikofaktor for trombose, og andre uidentificerede faktorer. Den kliniske signifikans heraf er uklar. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med lungeemboli i anamnesen.

Diabetes mellitus

Der er tegn på, at statiner kan øge blodsukkeret, og hos nogle patienter med høj risiko for udvikling af diabetes, kan medføre en grad af hyperglykæmi, hvor egentlig diabetesbehandling er relevant. Denne risiko opvejes dog af, at statiner reducerer den vaskulære risiko, og bør derfor ikke være grund til seponering af statin. Risikopatienter (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøjede triglycerider, hypertension) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

Anvendelse sammen med glecaprevir/pibrentasvir

Anvendelse af Pravafenix anbefales ikke hos patienter, der behandles med glecaprevir/pibrentasvir. Samtidig brug af pravastatin og glecaprevir/pibrentasvir kan øge plasmakoncentrationen af pravastatin og kan føre til flere dosisafhængige bivirkninger, herunder risiko for myopati. Hos patienter i behandling med glecaprevir/pibrentasvir bør den daglige dosis pravastatin ikke overstige 20 mg.

Lactose

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (total lactasemangel) eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 33,3 mg natrium pr. kapsel (hjælpstof og aktivt stof) svarende til 1,7% af den maksimale daglige dosis, der anbefales af WHO, på 2 g natrium til voksne.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsundersøgelser for Pravafenix. Samtidig brug af de aktive stoffer hos patienter i kliniske undersøgelser har dog ikke resulteret i nogen uventede interaktioner. De følgende udsagn afspejler den tilgængelige information om de enkelte aktive stoffer (fenofibrat og pravastatin).

Interaktioner i forbindelse med pravastatin

Kolestyramin/kolestipol

Samtidig indgivelse resulterede i en reduktion af pravastatins biotilgængelighed på ca. 40-50 %. Der var ingen klinisk signifikant reduktion af biotilgængeligheden eller den terapeutiske virkning, når pravastatin blev indgivet en time før eller fire timer efter kolestyramin eller en time før kolestipol.

Ciclosporin

Samtidig indgivelse af pravastatin og ciclosporin resulterer i, at den systemiske eksponering for pravastatin stiger ca. 4 gange. Hos nogle patienter kan stigningen i eksponeringen for pravastatin dog være større. Det anbefales at foretage en klinisk og biokemisk monitorering af patienter, som får denne kombination.

Lægemedler, der metaboliseres af cytokrom P450

Pravastatin metaboliseres ikke i et klinisk signifikant omfang af cytokrom P450-systemet. Derfor kan lægemidler, som metaboliseres af eller hæmmer cytokrom P450-systemet, føjes til et stabilt pravastatinregimen uden at medføre signifikante ændringer i plasmakoncentrationerne af pravastatin, sådan som det er set med andre statiner. Fraværet af en signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin er blevet specifikt påvist for adskillige lægemidler, navnlig lægemidler, som er substrater/hæmmere af CYP3A4, f.eks. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketocanazol, proteasehæmmere, grapefrugtjuice og CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol).

I en af to interaktionsundersøgelser med pravastatin og erythromycin blev der observeret en statistisk signifikant stigning i arealet under kurven (AUC) (70 %) og C_{max} (121 %) for pravastatin. I en lignende undersøgelse med clarithromycin blev der observeret en statistisk signifikant stigning i AUC (110 %) og C_{max} (127 %). Selv om disse ændringer var små, bør der udvises forsigtighed, når pravastatin bruges samtidig med erythromycin eller clarithromycin.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være højere ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bag denne interaktion (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge dele) er endnu ukendt. Der er rapporteret om rhabdomyolyse (inklusive dødelige tilfælde) hos patienter, der fik kombinationen. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal pravastatinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Se også pkt. 4.4.

Glecaprevir/pibrentasvir

Samtidig brug af pravastatin og glecaprevir/pibrentasvir kan øge plasmakoncentrationen af pravastatin og kan føre til flere dosisafhængige bivirkninger, herunder risiko for myopati. Hos patienter i behandling med glecaprevir/pibrentasvir bør den daglige dosis pravastatin ikke overstige 20 mg. Derfor anbefales Pravafenix ikke til disse patienter.

Andre lægemidler

I interaktionsundersøgelser er der ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle i biotilgængeligheden, når pravastatin blev indgivet samtidig med acetylsalicylsyre, antacida (når de blev indgivet en time inden pravastatin), nikotinsyre eller probucol.

Interaktioner i forbindelse med fenofibrat

Galdesyrebindende resin

Galdesyrebindende resiner reducerer hyppigt absorptionen af lægemidler, og når resiner indgives samtidigt, skal fenofibrat tages 1 time før eller 4-6 timer efter, så resinet ikke forhindrer absorptionen af fenofibrat.

Orale antikoagulantia

Fenofibrat forstærker virkningen af orale antikoagulantia og kan øge risikoen for blødning. Det anbefales, at dosis af antikoagulantia reduceres med ca. en tredjedel i starten af behandlingen og om nødvendigt justeres gradvist i henhold til monitoreringen af INR (International Normalised Ratio). Denne kombination anbefales derfor ikke.

Ciclosporin

Der er indberetninger om visse svære tilfælde af reversibel nyreinsufficiens ved samtidig indgivelse af fenofibrat og ciclosporin. Derfor er det nødvendigt at monitorere disse patienters nyrefunktion nøje og at standse behandlingen med fenofibrat, såfremt laboratorieparametrene ændrer sig kraftigt.

Glitazoner

Under samtidig administration af fenofibrat og glitazon er der identificeret nogle tilfælde af reversibel paradoksial reduktion af HDL-kolesterol. Derfor, hvis Pravafenix administreres sammen med glitazon, bør HDL-kolesterol kontrolleres, og hvis HDL-kolesterol er for lavt, anbefales det at en af de to behandlinger stoppes.

Interaktioner med mad

Pravafenix skal tages med mad, eftersom mad øger fenofibrats biotilgængelighed (se pkt. 4.2 og 5.2).

I alle kliniske undersøgelser fik patienterne besked på at tage Pravafenix én gang om dagen i forbindelse med aftensmåltidet, og på at forsætte de diætrestriktioner, der blev indført inden behandlingen. Eftersom de nuværende sikkerheds- og virkningsdata er baseret på indgivelse sammen med mad og med diætrestriktioner, anbefales det, at Pravafenix indgives sammen med mad (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Pravafenix

Der er ingen data fra kombineret anvendelse af pravastatin og fenofibrat til gravide kvinder. Kombinationen er ikke blevet testet i reproduktionstoksicitetsundersøgelser. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Eftersom pravastatin er kontraindiceret (se nedenfor), er Pravafenix således kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Pravastatinnatrium

Pravastatin er kontraindiceret under graviditeten og bør udelukkende gives til kvinder i den fertile alder, såfremt det er usandsynligt, at sådanne patienter bliver gravide, og såfremt de er blevet informeret om den potentielle risiko. Det anbefales at udvise særlig forsigtighed hos kvinder i den fertile alder, så det sikres, at de er fuldstændigt klar over den potentielle risiko, der er forbundet med behandling med pravastatin under graviditeten. Hvis en patient planlægger at blive gravid eller bliver gravid, skal lægen straks informeres, og pravastatin skal seponeres på grund af den potentielle risiko for fosteret.

Fenofibrat

Der er ingen data fra anvendelse af fenofibrat til gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist teratogene virkninger. Embryotoksiske virkninger er blevet påvist ved doser, der ligger inden for intervallet for maternel toksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Pravafenix

Der er ikke foretaget undersøgelser af Pravafenix hos diegivende dyr. I betragtning af kontraindikationen for pravastatin under amning er Pravafenix således kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Pravastatinnatrium

En lille mængde pravastatin udskilles i human mælk, og derfor er pravastatin kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fenofibrat

Fenofibrat udskilles i mælken hos hunrotter.

Der er ingen data om udskillelse af fenofibrat og/eller dets metabolitter i human mælk.

Fertilitet

I reproduktionstoksicitetsundersøgelser er der ikke observeret nogen virkninger på fertiliteten med hverken fenofibrat eller pravastatin (se pkt. 5.3).

Der er ingen data om fertilitet fra kombineret anvendelse af fenofibrat og pravastatin.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Pravafenix påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man dog tage højde for, at der kan opstå svimmelhed og synsforstyrrelser under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger (ADR'er) under behandling med Pravafenix, er forøget transaminase og gastrointestinale lidelser.

Tabel over bivirkninger

I kliniske undersøgelser fik over 1.566 patienter Pravafenix. Bivirkningerne var som regel milde og forbigående.

Samlede bivirkninger med Pravafenix

De bivirkninger, som investigatorerne indberettede, er opført nedenfor.

Bivirkningernes hyppighed er inddelt på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner	<i>Ikke almindelig</i>
Metabolisme og ernæring	Forværring af diabetes mellitus, fedme	<i>Ikke almindelig</i>
Psykiske forstyrrelser	Søvnforstyrrelser, herunder søvnløshed og mareridt	<i>Ikke almindelig</i>
Nervesystemet	Svimmelhed, hovedpine, paræstesi	<i>Ikke almindelig</i>
Hjerte	Palpitationer	<i>Ikke almindelig</i>
Mave-tarm-kanalen	Abdominal distension, abdominale smerter, smerter i øvre del af abdomen, obstipation, diarré, mundtørhed, dyspepsi, opstød, flatulens, kvalme, abdominalt ubehag, opkastning	<i>Almindelig</i>
Lever og galdeveje	Forhøjede aminotransferaser	<i>Almindelig</i>
	Lever smerter, forhøjet gammaglutamyltransferase	<i>Ikke almindelig</i>

Hud og subkutane væv	Pruritus, urticaria	<i>Ikke almindelig</i>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, rygsmerter, forhøjet creatinkinase, muskelspasmer, smerter i muskler og knogler, myalgi, smerter i ekstremiteterne	<i>Ikke almindelig</i>
Nyrer og urinveje	Forhøjet blodkreatinin, reduceret renal kreatininclearance, forøget renal kreatininclearance, nyreinsufficiens	<i>Ikke almindelig</i>
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Asteni, træthed, influenzalignende sygdom	<i>Ikke almindelig</i>
Undersøgelser	Forhøjet kolesteroltal, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet lavdensitetslipoprotein, vægtstigning	<i>Ikke almindelig</i>

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Skeletmuskulatur: Lejlighedsvis indberetninger om markante og vedvarende stigninger i creatinkinase (CK). I kliniske undersøgelser var incidensen af væsentlige forhøjelser af creatinkinase (CK ≥ 3 gange ULN, ≤ 5 gange ULN) 1,92 % for patienter, som blev behandlet med Pravafenix. Klinisk signifikante forhøjelser af creatinkinase (CK ≥ 5 gange ULN, ≤ 10 gange ULN uden muskelsymptomer) blev set hos 0,38 % af de patienter, der blev behandlet med Pravafenix. Klinisk signifikante forhøjelser (CK ≥ 10 gange ULN uden muskelsymptomer) blev set hos 0,06 % af de patienter, der blev behandlet med Pravafenix (se pkt. 4.4).

Leverreaktioner: Lejlighedsvis indberetninger om markante og vedvarende stigninger i serumtransaminaser. I kliniske undersøgelser var incidensen af væsentlige stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 3 gange ULN, ≤ 5 gange ULN) 0,83 % for patienter, som blev behandlet med Pravafenix. Klinisk signifikante stigninger i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 5 gange ULN) blev set hos 0,38 % af de patienter, der blev behandlet med Pravafenix (se pkt. 4.4).

Yderligere oplysninger om de enkelte aktive stoffer i fastdosiskombinationen

Pravafenix indeholder pravastatin og fenofibrat. Yderligere bivirkninger i forbindelse med brugen af lægemidler indeholdende pravastatin eller fenofibrat, som er observeret i kliniske undersøgelser og fra erfaringen efter markedsføringen, og som potentielt kan forekomme med Pravafenix, er nævnt nedenfor. Hyppighedskategorierne er baseret på tilgængelig information fra resuméer af produktkarakteristika for pravastatin og fenofibrat i EU.

Systemorganklasse	Bivirkning (fenofibrat)	Bivirkning (pravastatin)	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Anæmi, leukopeni		Sjælden
Nervesystemet	Træthed og vertigo		Sjælden
		Perifer polyneuropati	Meget sjælden
		Myasthenia gravis	Ikke kendt
Øjne		Synsforstyrrelser (herunder sløret syn og diplopi)	Ikke almindelig
		Okulær myasteni	Ikke kendt

Vaskulære sygdomme	Tromboemboli (lungeemboli, dyb venetrombose)*		Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Interstitielle lungesygdomme		Ikke kendt
Lever og galdeveje	Cholelithiasis		Ikke almindelig
		Gulsot, fulminant levernekrose, hepatitis	Meget sjælden
	Gulsot, komplikationer af cholelithiasis (f.eks. cholecystitis, cholangitis, galdevejskolik osv.)		Ikke kendt
Hud og subkutane væv		Hududslæt, abnormiteter i hår/hovedbund (herunder alopeci)	Ikke almindelig
		Dermatomyositis	Meget sjælden
	Alopeci, lysfølsomhedsreaktioner		Sjælden
		Likenoidt udslæt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsygdomme (f.eks. myositis, muskelsvaghed)		Ikke almindelig
		Muskelruptur	Ikke kendt
		Rabdomyolyse, der kan associeres med akut nyreinsufficiens efter myoglobinuri, myopati (se pkt. 4.4); myositis, polymyositis. Isolerede tilfælde af senelidelser, som undertiden kompliceres af brud. Erytematøst lupuslignende syndrom.	Meget sjælden
	Rabdomyolyse	Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)	Ikke kendt
Nyrer og urinveje		Uregelmæssig vandladning (herunder vandladningsbesvær, vandladningsfrekvens, nykturi)	Ikke almindelig
Det reproduktive system og mammae	Seksuel dysfunktion	Seksuel dysfunktion	Ikke almindelig
Almene symptomer		Træthed	Ikke almindelig
Undersøgelser	Øget urinstof i blodet		Sjælden

* I FIELD-studiet (fenofibratundersøgelsen), som var en randomiseret, placebokontrolleret undersøgelse, der blev foretaget hos 9.795 patienter med type 2-diabetes mellitus, blev der observeret en statistisk signifikant stigning i pancreatitis-tilfældene hos patienter, der fik fenofibrat, sammenlignet med patienter, der fik placebo (0,8 % sammenlignet med 0,5 %; $p = 0,031$). I samme undersøgelse blev der rapporteret en statistisk signifikant stigning i incidensen af lungeemboli (0,7 % i placebogruppen sammenlignet med 1,1 % i fenofibratgruppen; $p = 0,022$) og en ikke statistisk signifikant stigning i incidensen af dyb venetrombose (placebo 1,0 % [48/4.900 patienter] sammenlignet med fenofibrat 1,4 % [67/4.895 patienter]; $p = 0,074$).

Følgende bivirkninger er rapporteret med visse statiner:

- Mareridt
- Hukommelsestab
- Depression
- Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, navnlig ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen afhænger af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøjede triglycerider, hypertension i anamnesen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering skal der iværksættes understøttende og symptomatisk behandling.

Pravastatin

De indberettede tilfælde af overdosering var asymptomatiske og gav ikke anledning til unormale laboratorieprøver. Der er ingen specifik modgift. Hvis der er mistanke om overdosering, skal der gives symptomatisk behandling og iværksættes passende understøttende foranstaltninger efter behov.

Fenofibrat

Der er ingen specifik modgift. Hvis der er mistanke om overdosering, skal der gives symptomatisk behandling og iværksættes passende understøttende foranstaltninger efter behov. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidmodificerende midler, HMG-CoA-reduktasehæmmere i kombination med andre lipidmodificerende midler, ATC-kode: C10BA03

Farmakodynamisk virkning

Pravafenix indeholder fenofibrat og pravastatin, som har forskellige virkningsmekanismer og har en additiv effekt, hvad angår reduktion af serumlipid. De følgende udsagn afspejler de farmakodynamiske/farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibrat er et fibrinsyrederivat, hvis rapporterede lipidmodificerende effekt hos mennesker medieres ved aktivering af peroxisom proliferator-aktiveret receptor af alfa-typen (PPAR α). Undersøgelser af fenofibrat på lipoproteinfraktioner viser en nedgang i niveauerne af LDL- og VLDL-kolesterol. Der ses hyppigt en stigning i HDL-kolesterolniveauerne. LDL- og VLDL-triglycerider reduceres. Den generelle virkning er en reduktion i forholdet mellem lipoproteiner med lav og meget lav densitet og lipoproteiner med høj densitet.

De lipidsænkende egenskaber hos fenofibrat, der er set i klinisk praksis, er blevet klarlagt in vivo hos transgene mus og i humane hepatocytkulturer ved aktivering af peroxisom proliferator-aktiveret receptor af alfa-typen (PPAR α). Ved hjælp af denne mekanisme øger fenofibrat lipolysen og eliminationen af triglyceridholdige partikler fra plasma ved at aktivere lipoproteinlipasen og mindske dannelsen af apoprotein C-III. Aktivering af PPAR α medfører ligeledes en stigning i syntesen af apoprotein A-I og A-II og af HDL-kolesterol.

Der er beviser for, at behandling med fibrater kan reducere tilfælde af koronar hjertesygdom, men de har ikke vist sig at nedsætte total mortalitet i den primære eller sekundære forebyggelse af hjerte-kar-sygdomme.

Indsatsen for at kontrollere kardiovaskulær risiko ved diabetes (ACCORD) lipid-forsøg var en randomiseret placebokontrolleret undersøgelse af 5.518 patienter med type 2-diabetes mellitus behandlet med fenofibrat i tillæg til simvastatin. Behandling med Fenofibrat samt simvastatin viste ingen signifikante forskelle i forhold til simvastatin monoterapi i det sammensatte primære udfald af ikke-fatal myokardieinfarkt, ikke-fatale slagtilfælde og kardiovaskulær død (Risikorate [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$, absolut risikoreduktion: 0,74 %). I den præspecificerede undergruppe af dyslipidæmiske patienter, defineret som dem i den laveste tertiel af HDL-C (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) og højest tertiel af TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved *baseline*, viste behandling med fenofibrat samt simvastatin en relativ reduktion på 31 % i forhold til simvastatin monoterapi ift. det sammensatte primære effektmål (Risikorate [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, $p = 0,03$, absolut risikoreduktion: 4,95 %). En anden præspecificeret undergruppeanalyse identificerede en statistisk signifikant behandling-efter-køn interaktion ($p = 0,01$), hvilket indikerer en mulig gevinst af kombinationsbehandlingen hos mænd ($p = 0,037$), men en potentielt højere risiko for det primære udfald hos kvinder behandlet med kombinationsbehandling ift. simvastatin monoterapi ($p = 0,069$). Dette blev ikke observeret i den førnævnte undergruppe af patienter med dyslipidæmi, men der var heller ikke noget klart bevis for fordelene hos dyslipidæmiske kvinder behandlet med fenofibrat plus simvastatin, og en mulig skadelig effekt i denne undergruppe kunne ikke udelukkes.

Plasmaurinsyreniveauerne stiger hos ca. 20 % af hyperlipidæmipatienterne og navnlig hos dem, der har type IV-sygdom. Fenofibrat har en urikosurisk virkning og er derfor til yderligere gavn for sådanne patienter.

Pravastatin

Pravastatin er en kompetitiv hæmmer af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, som er det enzym, der katalyserer det tidlige hastighedsbegrænsende trin i kolesterolbiosyntesen, og det virker lipidsænkende på to måder. For det første fører det, med den reversible og specifikke kompetitive hæmning af HMG-CoA-reduktase, til en beskedne reduktion af syntesen for intracellulært kolesterol. Dette resulterer i en stigning i antallet af LDL-receptorer på celleoverfladerne samt en forstærket receptor-medieret katabolisme og clearance af LDL-kolesterol i blodet.

For det andet hæmmer pravastatin dannelsen af LDL ved at hæmme leversyntesen af VLDL-kolesterol, som et forstadium for LDL-kolesterol.

Hos både raske personer og patienter med hyperkolesterolemie sænker pravastatin følgende lipidværdier: totalt kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglycerider, mens HDL-kolesterol og apolipoprotein A øges.

Pravafenix

De respektive virkninger af pravastatin og fenofibrat er komplementære. Pravastatin er mere effektivt til at reducere LDL-C og totalt kolesterol, men har kun en beskednen indvirkning på TG og HDL-C, mens fenofibrat er meget effektivt til at reducere TG og øge HDL-C, men kun har ringe indvirkning på LDL-C.

Endvidere er fibrater i stand til at ændre LDL-C-partiklernes størrelse og densitet, så de bliver mindre aterogene.

Det er ligeledes påvist, at en kombination af fibrater og statiner medfører en synergistisk stigning i PPAR α -receptorernes transskriptionsaktiviteter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev foretaget fire multicenterundersøgelser med enten Pravafenix 40 mg/160 mg eller Pravastatin 40 mg eller Simvastatin 20 mg: 3 undersøgelser omfattede en 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, aktiv kontrolleret periode med en åben forlængelsesundersøgelse, og den ene var en 24-ugers åben undersøgelse.

Disse undersøgelser omfattede i alt 1.637 patienter, som ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med pravastatin 40 mg monoterapi eller simvastatin 20 mg, i Europa og i USA.

I den europæiske 64-ugers pivotale kliniske multicenterundersøgelse, som omfattede en 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, to-armet, parallel undersøgelsesperiode, blev 248 patienter med høj vaskulær risiko og med blandet dyslipidæmi randomiseret til en af de to behandlingsgrupper: Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg. Kun patienter, som ikke havde nået deres mål med hensyn til NCEP ATP III LDL-C og triglycerider (LDL >100 mg/dl og TG >150 mg/dl) efter 8 uger på pravastatin 40 mg (1 tablet én gang om dagen), blev randomiseret. Patienter, der fik Pravafenix 40 mg/160 mg, blev sammenlignet med patienter, der fik pravastatin 40 mg: Pravafenix medførte en signifikant reduktion af non-HDL-C, LDL-C og TG og en signifikant stigning i HDL-C, som var større end den stigning, der sås med pravastatin 40 mg (se tabellen).

Gennemsnitlige ændringer i procent fra *baseline* til uge 12 for patienter behandlet med Pravafenix 40 mg/160 mg eller Pravastatin 40 mg én gang om dagen

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Gennemsnitlig (%) \pm SE ^b	PRAVASTATIN 40 mg N ^a = 119 Gennemsnitlig (%) \pm SE ^b	Pravafenix i forhold til PRAVASTATIN <i>p</i> -værdi ^c
Non-HDL-C (mg/dl)	-14,1 \pm 1,78	-6,1 \pm 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 \pm 1,75	-5,9 \pm 1,76	0,019
HDL-C (mg/dl)	+6,5 \pm 1,12	+2,3 \pm 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 \pm 4,37	-2,0 \pm 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 \pm 1,37	-4,4 \pm 1,38	0,006
Apo A ₁ (g/L)	+5,5 \pm 0,99	+2,8 \pm 0,97	0,058
Apo B (g/L)	-12,6 \pm 1,57	-3,8 \pm 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A ₁	-16,3 \pm 1,66	-6,0 \pm 1,61	<0,0001
Fibrinogen (g/L)	-8,8 \pm 1,80	+1,4 \pm 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/L)	-1,1 \pm 0,61	+0,6 \pm 0,70	0,003

^a Antal patienter

^b Gennemsnitlig ændring i procent (mindste kvadraters gennemsnit \pm standardfejl) mellem *baseline* målt efter 8 uger med Pravastatin 40 mg og 12 yderligere uger med Pravafenix 40 mg/160 mg eller Pravastatin 40 mg

^c Parvis *p*-værdi er signifikant, hvis $< 0,05$

Virkningerne af Pravafenix 40 mg/160 mg blev bekræftet i en lignende 64-ugers multicenterundersøgelse, herunder en 12-ugers randomiseret, dobbeltblindet fase i en undersøgelse foretaget i USA, som sammenlignede Pravafenix 40 mg/160 mg med Fenofibrat 160 mg monoterapi og Pravastatin 40 mg monoterapi hos patienter med blandet dyslipidæmi. Den yderligere fordel ved Pravafenix 40 mg/160 mg sammenlignet med Pravastatin 40 mg og Fenofibrat 160 mg monoterapi, når det gælder de vigtigste lipidparametre, blev ligeledes fastlagt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af undersøgelser med Pravafenix hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved forstyrrelser i lipoproteinmetabolismen og andre former for hyperlipidæmi (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når fenofibrat blev indgivet samtidig med pravastatin.

Absorption

Pravafenix er bioækvivalent med samtidig indgivet fenofibrat og pravastatin i en enkelt dosisundersøgelse. I en flerdosisundersøgelse viser resultaterne dog, at lægemidlet ikke er bioækvivalent, eftersom dets biotilgængelighed efter flerdosering er 20 % lavere for kombinationens fenofibratkomponent. Dette skyldes måltidets fedtindhold.

Derfor kan fastdosiskombinationen (Pravafenix) ikke betragtes som substituerbart med en fri samtidig indgivelse af fenofibrat og pravastatin enkeltkomponentlægemidler.

Der er foretaget en farmakokinetisk undersøgelse efter en enkelt dosisindgivelse af Pravafenix efter indtagelse af mad og i fastende tilstand. Resultaterne af denne undersøgelse viser, at mad har indvirkning på fastdosiskombinationen. Biotilgængeligheden af fenofibrinsyre er lavere i fastende tilstand efter en enkelt dosisindgivelse af Fenofibrat-Pravastatin 160/40 mg-kombinationen. Faldet i AUC_t , AUC_∞ og C_{max} for fenofibrinsyre (punkttestimatet) ligger på henholdsvis 30,94 %, 10,9 % og 68,71 %.

Biotilgængeligheden af pravastatin er højere efter en enkelt dosisindgivelse af testlægemidlet Fenofibrat/Pravastatin 160/40 mg i fastende tilstand end efter en enkelt dosis af lægemidlet efter indtagelse af mad. Stigningen i AUC_∞ , AUC_t og C_{max} ligger på henholdsvis 111,88 %, 114,06 % og 115,28 %. Sådan som det er tilfældet med flere formuleringer for fenofibrat, anbefales det at tage fastdosiskombinationen sammen med mad, eftersom fenofibrats biotilgængelighed øges, når det indgives sammen med mad, og pravastatins lipidsænkende virkning ikke ændres.

Pravastatin

Pravastatin indgives oralt i den aktive form. Det absorberes hurtigt, og maksimale serumværdier opnås efter 1 til 1,5 time efter indtagelse. I gennemsnit absorberes 34 % af den oralt indgivne dosis med en absolut biotilgængelighed på 17 %.

Tilstedeværelsen af mad i mave-tarm-kanalen fører til en reduktion af biotilgængeligheden, men pravastatins kolesterolsænkende virkning er identisk, uanset om det tages med eller uden mad.

Efter absorptionen gennemgår 66 % af pravastatin en førstepassage-ekstraktion gennem leveren, som er det primære virkningssted og det primære sted for kolesterolsyntese og clearance af LDL-kolesterol. *In vitro*-undersøgelser viste, at pravastatin transporteres ind i hepatocytterne og, med et betydeligt mindre indtag, i andre celler. I betragtning af denne omfattende førstepassage gennem leveren har plasmakoncentrationerne af pravastatin kun begrænset værdi, når det gælder om at forudsige den lipidsænkende virkning.

Plasmakoncentrationerne er proportionelle med de doser, der indgives.

Fenofibrat

Maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) optræder senest 4-5 timer efter oral indgivelse.

Plasmakoncentrationerne er stabile under fortsat behandling hos en hvilken som helst person.

Absorptionen af fenofibrat øges, når det indgives sammen med mad. Virkningen af mad stiger i takt med fedtindholdet: Jo større fedtindhold, desto større er fenofibrats biotilgængelighed.

Fordeling

Pravastatin

Ca. 50 % af pravastatin i blodet bindes til plasmaproteiner. Fordelingsvolumen er ca. 0,5 l/kg. En lille mængde pravastatin udskilles i human mælk.

Fenofibrat

Fenofibrinsyre bindes stærkt til plasmaalbumin (over 99 %).

Biotransformation og elimination

Pravastatin

Pravastatin metaboliseres ikke signifikant af cytokrom P450 og lader ikke til at være et substrat eller en hæmmer af P-glycoprotein, men snarere et substrat af andre transportproteiner.

Efter oral indgivelse elimineres 20 % af initialdosis via urinen og 70 % via fæces.

Plasmaeliminationens halveringstid for oralt indgivet pravastatin er 1,5 til 2 timer.

Efter intravenøs indgivelse elimineres 47 % af dosis via renal udskillelse og 53 % via galdeudskillelse og biologisk omdannelse. Størstedelen af pravastatins nedbrydningsprodukt udgøres af den isomeriske 3- α -hydroxy-metabolit. Denne metabolit har 1/10 til 1/40 af HMG-CoA-reduktasehæmmerens aktivitet i udgangsstoffet.

Pravastatins systemiske clearance er 0,81 l/h/kg, og den renale clearance er 0,38 l/h/kg, hvilket indikerer tubulær sekretion.

Fenofibrat

Intet uændret fenofibrat kan spores i plasma, hvor hovedmetabolitten er fenofibrinsyre. Lægemidlet udskilles hovedsagelig via urinen. Praktisk taget hele lægemidlet udskilles i løbet af 6 dage. Fenofibrat udskilles hovedsagelig i form af fenofibrinsyre og dennes glucuronidkonjugat. Hos ældre patienter ændres den umiddelbare totale plasma-clearance for fenofibrinsyre ikke. Plasmaeliminationens halveringstid for fenofibrinsyre er ca. 20 timer.

Kinetiske undersøgelser efter indgivelsen af en enkelt dosis og fortsat behandling har vist, at lægemidlet ikke akkumuleres. Fenofibrinsyre elimineres ikke ved hæmodialyse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerheden af samtidig indgivelse af pravastatin og fenofibrat blev vurderet hos rotter. De toksikologiske resultater af disse undersøgelser af samtidig indgivelse var i overensstemmelse med resultaterne af individuelt indgivet pravastatin og fenofibrat.

Pravastatin

Konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og reproduktionstoksicitet viser, at der ikke er andre risici for patienterne end de risici, der forventes som følge af den farmakologiske virkningsmekanisme.

Undersøgelser af gentagne doser viser, at pravastatin kan medføre forskellige grader af hepatotoksicitet og myopati. Generelt var betydelige indvirkninger på disse væv udelukkende tydelige ved doser, der var 50 gange større eller derover end den maksimale humane dosis i mg/kg. *In vitro*- og *in vivo*-genotoksicitetsundersøgelser viste ikke nogen evidens for mutagent potentiale. Hos mus viste en karcinogenicitetsundersøgelse af 2 års varighed med pravastatin, at der ved doser på 250 og 500 mg/kg/dag (> 310 gange den maksimale humane dosis i mg/kg) var statistisk signifikante stigninger i incidensen af hepatocellulære karcinomer hos hanner og hunner og af lungeadenomer hos hunner alene. Hos rotter viste en karcinogenicitetsundersøgelse af 2 års varighed, at der ved doser på 100 mg/kg/dag (125 gange den maksimale humane dosis i mg/kg) var en statistisk signifikant stigning i incidensen af hepatocellulære karcinomer hos hanner alene.

Fenofibrat

Kroniske toksicitetsundersøgelser har ikke givet nogen relevante informationer om fenofibrats specifikke toksicitet. Undersøgelser af fenofibrats mutagenicitet har været negative. Hos rotter og mus er der fundet levertumorer ved høje doser, hvilket kan tilskrives peroxisom-proliferation. Disse ændringer er specifikke for små gnavere og er ikke blevet observeret hos andre dyrearter. Dette har ingen relevans for den terapeutiske brug hos mennesker.

Undersøgelser hos mus, rotter og kaniner har ikke vist nogen teratogen virkning. Der blev observeret embryotoksiske virkninger ved doser, der ligger inden for intervallet for maternal toksicitet. Ved høje doser blev der observeret forlængelse af drægtighedsperioden og vanskeligheder under fødslen. Der er ikke set nogen tegn på påvirkning af fertiliteten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapslens indhold

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Ascorbylpalmitat

Povidon K29-32

Natriumstivelsesglycolat

Magnesiumstearat

Talkum

Triacetin

Natriumhydrogencarbonat

Lauroyl macroglycerider type 1500
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 20 000

Kapselskal

Gelatine
Indigotin
Sort jernoxid
Titaniumdioxid
Gul jernoxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Polyamid-aluminium-PVC/aluminium blisterpakninger: 2 år.

HDPE-beholdere: 3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyamid-aluminium-PVC/aluminium blisterpakninger med 30, 60 og 90 hårde kapsler.
Uigennemsigtige, hvide HDPE-beholdere med 14, 30, 60 og 90 hårde kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/679/001-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011

Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTERPAKNINGER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og natrium. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/679/001 30 hårde kapsler
EU/1/11/679/002 60 hårde kapsler
EU/1/11/679/003 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pravafenix

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

SMB

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og natrium. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler
30 hårde kapsler
60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/679/007 14 hårde kapsler
EU/1/11/679/004 30 hårde kapsler
EU/1/11/679/005 60 hårde kapsler
EU/1/11/679/006 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Pravafenix

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BEHOLDER TIL 14 OG 30 HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og natrium.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 hårde kapsler
30 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/679/007 14 hårde kapsler
EU/1/11/679/004 30 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BEHOLDER TIL 60 OG 90 HÅRDE KAPSLER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat og natrium. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 hårde kapsler
90 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/679/005 60 hårde kapsler
EU/1/11/679/006 90 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårde kapsler pravastatinatrium/fenofibrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Pravafenix til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Pravafenix
3. Sådan skal du tage Pravafenix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Pravafenix indeholder to aktive stoffer: pravastatin og fenofibrat. Begge stoffer er kolesterol-/lipidmodificerende lægemidler.

Pravafenix anvendes som supplement til en fedtfattig kost hos voksne

- For at sænke niveauet af det "dårlige" kolesterol (LDL-kolesterol). Dette sker ved at sænke niveauet af total-kolesterol og af de fedtstoffer i blodet, der kaldes triglycerider.
- For at øge niveauet af det "gode" kolesterol (HDL-kolesterol).

Hvad bør jeg vide om kolesterol og triglycerider?

Kolesterol er et af de mange fedtstoffer, som dit blod indeholder. Total-kolesterol består hovedsageligt af LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kaldes ofte det "dårlige" kolesterol, fordi det kan sætte sig på arterievægge og danne belægninger. Med tiden kan dannelsen af sådanne belægninger føre til tilstopning af dine arterier. Denne tilstopning kan forsinke eller blokere blodtilstrømningen til vitale organer som hjertet og hjernen. Når blodtilstrømningen blokeres, kan resultatet være et hjerteanfald eller et slagtilfælde.

HDL-kolesterol kaldes ofte det "gode" kolesterol, fordi det er med til at forhindre det "dårlige" kolesterol i at sætte sig i arterierne, og fordi det beskytter mod hjertesygdom.

Triglycerider er et andet fedtstof i blodet. De kan øge din risiko for at få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er der ingen tegn på kolesterolproblemer til at begynde med. Din læge kan måle dit kolesterol med en enkel blodprøve. Gå til læge regelmæssigt for at holde øje med dit kolesterolniveau.

Pravafenix anvendes, hvis du er en voksen patient med forhøjet risiko for hjertesygdomme og har brug for at forbedre kolesterol- og triglyceridfedtniveauerne i blodet, når dit niveau af "dårligt" kolesterol kontrolleres tilstrækkeligt med pravastatin alene (et statin, som er et kolesterolsænkende lægemiddel).

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE PRAVAFENIX

Tag ikke Pravafenix

- hvis du er allergisk over for fenofibrat, pravastatin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Pravafenix (angivet i afsnit 6)
- hvis du lider af leversygdom
- hvis du er under 18 år gammel
- hvis du lider af nyresygdom
- hvis du har haft fotoallergi (en allergisk reaktion, der skyldes sollys eller udsættelse for UV-lys) eller får fototoksiske reaktioner (skader på huden som følge af udsættelse for sollys eller UV-lys) under behandlingen med fibrater (lipidmodificerende lægemidler) eller ketoprofen (et antiinflammatorisk lægemiddel, som kan tages via munden eller smøres på huden mod muskel- og knogleforstyrrelser, og som kan tages via munden mod urinsyreigt eller menstruationssmerter)
- hvis du lider af galdeblæresygdom
- hvis du lider af pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen, der giver mavesmerter)
- hvis du er gravid eller ammer
- hvis du tidligere har haft muskelproblemer (som f.eks. muskelsvaghed eller nedbrydning af tværstribet muskulatur) under behandling med kolesterolkontrollerende lægemidler, der kaldes statiner (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (f.eks. fenofibrat og bezafibrat).

Tag ikke Pravafenix, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apoteket, inden du tager Pravafenix.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Pravafenix.

Før du tager Pravafenix, skal du fortælle det til lægen, hvis du har eller har haft nogen helbredsproblemer.

- Fortæl lægen om alle dine sygdomme, også allergier.
- Fortæl lægen, hvis du drikker store mængder alkohol (se punktet nedenfor om "Brug af Pravafenix sammen med mad og drikke"), -eller hvis du nogensinde har haft en leversygdom.
- Din læge skal tage en blodprøve, inden du begynder at tage Pravafenix. Formålet med blodprøven er at tjekke, hvor godt din lever og dine nyrer fungerer.
- Din læge kan også tage blodprøver for at tjekke, hvor godt din lever fungerer, efter at du er begyndt at tage Pravafenix.
- Hvis du har eller har haft myasteni (en sygdom med generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret), eller okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse i øjenmusklerne), da statiner undertiden kan forværre sygdommen eller medføre myasteni (se punkt 4).

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, ømhed eller svaghed. I sjældne tilfælde kan muskelproblemerne nemlig være alvorlige og omfatte en muskelnedbrydning, der resulterer i nyreskader, og i meget sjældne tilfælde er der set dødsfald.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har vedvarende muskelsvaghed. Det kan være nødvendigt med ekstra prøver og lægemidler for at stille diagnosen og behandle det.

Risikoen for muskelnedbrydning er større hos nogle patienter. Fortæl det til lægen, hvis noget af følgende gælder for dig:

- Lever- eller nyreproblemer.
- Problemer med skjoldbruskkirtlen.
- Du er over 70 år gammel.
- Du har tidligere haft muskelproblemer under en behandling med kolesterolsænkende lægemidler såsom et statin eller fibrat.
- Du tager eller har inden for de sidste syv dage taget medicin, der hedder fusidinsyre (et lægemiddel mod bakterieinfektion) enten gennem munden eller som indsprøjtning. Kombinationen af fusidinsyre og Pravafenix kan medføre alvorlige muskelproblemer (rabdomyolyse).
- Du eller dine nærmeste familiemedlemmer har en arvelig muskelsygdom.
- Du har alkoholproblemer (du drikker regelmæssigt store mængder alkohol).

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Pravafenix, hvis du har svært nedsat åndedrætsfunktion, f.eks. hvis du har vejrtrækningsproblemer, der omfatter vedvarende ikke-produktiv (tør) hoste, generel helbredsforringelse såsom træthed, vægttab og/eller stakåndethed eller feber. Hvis du har nogen af disse symptomer, skal du holde op med at tage Pravafenix og fortælle det til din læge.

Hvis du har sukkersyge (diabetes) eller er i risiko for at udvikle sukkersyge, vil din læge overvåge dit helbred nøje, så længe du tager dette lægemiddel. Du vil sandsynligvis have risiko for at udvikle sukkersyge, hvis du har et højt indhold af sukker eller fedt i blodet, er overvægtig eller har forhøjet blodtryk.

Børn

Tag ikke Pravafenix, hvis du er under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Pravafenix

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du allerede bliver behandlet med et af følgende lægemidler:

- Galdesyrebindende resin såsom kolestyramin/kolestipol (et kolesterolsænkende lægemiddel), eftersom det påvirker den måde, som Pravafenix virker på.
- Ciclosporin (et lægemiddel, der ofte anvendes til organtransplanterede patienter).
- Lægemidler, der forebygger blodpropper, såsom warfarin, fluindion, phenprocoumon eller acenocoumarol (antikoagulerende midler)
- Et antibiotikum, såsom erythromycin eller clarithromycin, til behandling af infektioner, der skyldes bakterier.
- Fusidinsyre: Hvis du har brug for at tage fusidinsyre gennem munden for at behandle en bakterieinfektion, skal du midlertidigt stoppe med at tage dette lægemiddel. Din læge vil fortælle dig, hvornår det er sikkert at begynde at tage Pravafenix igen. Hvis man tager Pravafenix sammen med fusidinsyre, kan det i sjældne tilfælde medføre muskelsvækkelse, -ømhed eller -smerter (rabdomyolyse). Se yderligere oplysninger om rabdomyolyse i punkt 4.

- Glecaprevir/pibrentasvir (bruges som behandling for infektion med hepatitis C-virus) fordi det kan øge visse bivirkninger såsom muskelproblemer.
- en bestemt klasse medicin til behandling af diabetes (såsom rosiglitazon, pioglitazon).

Brug af Pravafenix sammen med mad og drikke og alkohol

- Tag altid Pravafenix sammen med mad, eftersom Pravafenix ikke absorberes lige så godt på tom mave.
- Du bør altid holde dit alkoholindtag på et minimum. Hvis du er usikker på, hvor meget alkohol, du kan drikke, mens du tager dette lægemiddel, skal du tale med din læge. Følg lægens råd, hvis du er i tvivl.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Tag ikke Pravafenix, hvis du er gravid eller forsøger at blive gravid, eller hvis du har mistanke om, at du er gravid.

Hvis du planlægger at blive gravid eller bliver gravid, skal du straks fortælle det til din læge. Du skal holde op med at tage lægemidlet, fordi der er en potentiel risiko for fosteret.

Du må ikke tage Pravafenix, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdsikkerhed

Pravafenix påvirker sædvanligvis ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis du oplever nogen form for svimmelhed, sløret syn eller dobbeltsyn under behandlingen, skal du sikre dig, at du er i stand til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, inden du forsøger at gøre dette.

Pravafenix indeholder lactose og natrium

Pravafenix indeholder et sukkerstof, der kaldes lactose. Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerstoffer, skal du kontakte lægen, inden du tager dette lægemiddel.

Dette lægemiddel indeholder 33,3 mg natrium (den vigtigste madlavnings-/bordsaltbestanddel) pr. kapsel (hjelpestoffer og aktivt stof). Dette svarer til 1,7% af en voksnes anbefalede maksimale daglige natriumindtag.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE PRAVAFENIX

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Før du begynder at tage Pravafenix, skal du være på en diæt, der har til formål at sænke dit kolesterolniveau.
- Du skal forblive på denne diæt, mens du tager Pravafenix.

Den sædvanlige dosis til voksne er én kapsel, som tages én gang om dagen i forbindelse med aftensmåltidet. Synk kapslen med vand. Det er vigtigt at tage kapslen med mad, eftersom den ikke virker lige så godt på tom mave.

Hvis din læge har ordineret Pravafenix sammen med kolestyramin eller andre galdesyrebindende resiner (lægemidler, der sænker kolesterolniveauet), skal du tage Pravafenix 1 time før eller 4-6 timer efter resinet. Det skyldes, at kolestyramin og andre galdesyrebindende resiner ofte reducerer absorptionen af lægemidler, når de tages for tæt på hinanden, og at de derfor kan forhindre

absorptionen af Pravafenix. Hvis du tager fordøjelsesmidler (som anvendes for at neutralisere mavesyre), skal du tage Pravafenix 1 time efter.

Hvis du har taget for meget Pravafenix

Kontakt lægen eller apoteket.

Hvis du har glemt at tage Pravafenix

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis, men skal blot tage den normale mængde Pravafenix på det sædvanlige tidspunkt næste dag.

Hvis du holder op med at tage Pravafenix

Hold ikke op med at tage Pravafenix uden at tale med lægen først.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis bivirkningerne ikke forsvinder i løbet af et par dage, eller du på anden måde føler dig utilpas, skal du tale med lægen, inden du tager den næste dosis.

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever uforklarlige muskelsmerter, muskelkramper, ømhed eller svaghed. I meget sjældne tilfælde kan muskelproblemerne nemlig være alvorlige og omfatte en muskelnedbrydning, der resulterer i nyreskader, og i meget sjældne tilfælde er der set dødsfald. Pludselige alvorlige allergiske reaktioner, herunder hævelser i ansigtet, læberne, tungen eller lufttrøret, kan gøre det meget vanskeligt at trække vejret. Dette er en meget sjælden reaktion, der kan være alvorlig, når den opstår. Fortæl det straks til lægen, hvis denne reaktion opstår.

Følgende bivirkninger er vigtige og kræver omgående handling.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 patienter)

- Bivirkninger, der vedrører fordøjelsen: mave- eller tarmforstyrrelser (mavesmerter, kvalme, opkastning, diarré og luft i maven, forstoppelse, mundtørhed, smerter i den øverste del af maven og oppustethed (dyspepsi), bøvsen (opstød).
- Bivirkninger, der vedrører leveren: forhøjede serumtransaminaser.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 1.000 patienter)

- Unormal hjerterytme (hjerteranken), dannelse af blodpropper i årene (dyb venetrombose) og blokering af lungernes arterier med blodpropper (lungeemboli).
- Udslet, hududslet, kløe, nældefeber eller reaktion på sollys eller udsættelse for UV-lys (lysfølsomhedsreaktioner), uregelmæssigheder i hår/hovedbund (herunder hårtab).
- Bivirkninger, der vedrører nervesystemet: svimmelhed, hovedpine, søvnforstyrrelser (herunder søvnbesvær og mareridt), prikkende og snurrende fornemmelse (paræstesi).
- Muskel- og ledsmerter (myalgi, ledsmerter), rygsmarter, forandringer i nogle laboratorieblodprøver til undersøgelse af muskelfunktionen.
- Synsforstyrrelser såsom sløret syn eller dobbeltsyn.
- Nyreproblemer (øget eller nedsat niveau af visse enzymer i kroppen, der viser sig i en test), blæreproblemer (smertefuld eller hyppig vandladning, natlig vandladning), seksuel dysfunktion
- Træthed, svaghed, influenzalignende sygdom.
- Overfølsomhed.

- Forhøjet kolesteroltal, forhøjede triglycerider i blodet, forhøjet LDL, forhøjet gammaglutamyltransferase (forskellige leverenzymmer), leversmerter (smerter i øverste højre del af maven med eller uden rygsmerter), vægtstigning.
- Overvægt.
- Muskelbetændelse (myositis), muskelspasmer og svaghed.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 10.000 patienter)

- Reduceret hæmoglobin (iltbærende pigment i blodet) og leukocytter (hvide blodlegemer).

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10.000 patienter)

- Leverbetændelse (hepatitis), hvor symptomerne kan være en let gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot), mavesmerter og kløe.
- Muskelnedbrydning (rhabdomyolyse), visse tilfælde af senelidelser, som undertiden kompliceres af brud.
- En tilstand, der kendetegnes ved inflammation (viser sig som f.eks. rødme og irritation), af musklerne og huden (dermatomyositis).
- Hududslæt, muligvis med ledsmerter (erytematøst lupuslignende syndrom).
- Snurrende fornemmelse i huden og følelseløshed (perifer polyneuropati).

Bivirkninger med ukendt hyppighed:

- Vedvarende muskelsvaghed.
- Muskelruptur.
- Hududslæt (likenoidt udslæt).
- Myasthenia gravis (en sygdom, der medfører generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret).
- Okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse af øjenmusklerne).

Tal med lægen, hvis du oplever svækkelse i arme eller ben, som forværres efter aktivitetsperioder, dobbeltsyn eller hængende øjenlåg, synkebesvær eller åndenød.

Bivirkninger, der er indberettet for visse statiner (samme type kolesterolsænkende lægemidler som pravastatin)

- Hukommelsestab.
- Depression.
- Vejrtrækningsproblemer, herunder vedvarende hoste/eller stakåndethed eller feber.
- Sukkersyge: Det er større risiko, hvis du har et højt indhold af sukker eller fedt i blodet, er overvægtig eller har forhøjet blodtryk. Din læge vil overvåge dit helbred, imens du tager dette lægemiddel.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet/holderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Pravafenix indeholder:

- Aktive stoffer: fenofibrat og pravastatinnatrium. En hård kapsel indeholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - *Kapslens indhold*: lactosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, ascorbylpalmitat, povidon, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat, talkum, triacetin, natriumhydrogencarbonat, lauroyl macrogolglycerider, hydroxypropylcellulose, macrogol 20 000.
 - *Kapselskal*: gelatine, indigotin (E132), sort jernoxid (E172), titaniumdioxid (E171), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Kapslerne er hårde gelatinekapsler med olivengrøn hætte og lysegrøn krop, som indeholder en voksagtig, beigevid masse og en tablet. Kapslerne leveres i polyamid-aluminium-PVC/aluminium blisterpakninger med 30, 60 eller 90 kapsler og i uigennemsigtige, hvide plasticbeholder med enten 14, 30, 60 eller 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

Thea Pharma LtdТел.: +359.2.444.24.66

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Magyarország

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

España

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Nederland

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

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Polska

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

Portugal

Tecnimed 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

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om Pravafenix på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/- TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR(s) for fenofibrat / pravastatin er PRAC's videnskabelige konklusioner som følger:

I lyset af tilgængelige data om muskelbristninger fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i 62 tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv de-challenge (14 tilfælde) og/eller re-challenge (2 tilfælde) og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem pravastatin og muskelbristninger i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder fenofibrat/pravastatin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling er CHMP enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for fenofibrat / pravastatin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder fenofibrat / pravastatin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne i markedsføringstilladelsen/markedsføringstilladelse ændres.