

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg /160 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Iga kõvakapsel sisaldab 19 mg laktoosmonohüdraat ja 33,3 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Helerohelise keha ja oliivrohelise korgiga kõvakapsel, mis sisaldab vahajat valkjasbeeži massi ja tabletti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pravafenix on näidustatud segatüüpi düslipideemia raviks lisaks dieedile ja teistele mittefarmakoloogilistele meetmetele (nt kehaline koormus, kehakaalu alandamine) triglütseriidide sisalduse vähendamiseks ja HDL-kolesterooli sisalduse suurendamiseks kõrge kardiovaskulaarse riskiga täiskasvanutel, kui monoteeraapia 40 mg pravastatiiniga või muu mõõduka intensiivsusega statiinravi tagab piisava LDL-kolesterooli sisalduse vähenemise.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist Pravafenixiga tuleb välistada kombineeritud düslipideemia sekundaarsed põhjused ning patsient tuleb viia tavapärasele kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust vähendavale dieedile, mis peab jätkuma ravi ajal.

Annustamine

Soovitatav annus on üks kapsel ööpäevas. Enne ravi alustatud dieeti tuleb jätkata.

Ravivastuse hindamiseks tuleb määrata seerumi lipiidisisaldus. Tavaliselt väheneb seerumi lipiidisisaldus pärast Pravafenixi manustamist kiiresti, kuid ravi tuleb lõpetada, kui piisavat ravivastust ei ole saavutatud kolme kuu jooksul.

Eripopulatsioonid

Eakad (≥ 65 a)

Ravi alustamise üle Pravafenixiga tuleb otsustada pärast neerutalitluse hindamist (vt lõik 4.4 „Neerude ja kuseteede häired”).

Neerukahjustus

Keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidele (määratletud kui kreatiniini kliirens < 60 ml/min) (vt lõik 4.3) on Pravafenix vastunäidustatud.

Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole annustamise kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole Pravafenixit soovitatav kasutada ja raske maksakahjustusega patsientidele on ravim vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamise kohandamine vajalik.

Lapsed (< 18 a)

Pravafenixi kasutamine lastel (< 18 aasta vanustel) segatüüpi düslipideemia näidustusel ei ole asjakohane (vt lõik 4.3).

Manustamisviis

Suukaudne.

Soovitatav annus on üks kapsel ööpäevas õhtusöögi ajal. Et Pravafenix imendub tühja kõhuga halvemini, tuleb ravimit alati võtta koos toiduga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes;
- raske maksakahjustus, sh biliaarne tsirroos, või aktiivne maksahaigus, sh ebaselgetel põhjustel maksatalitluse analüüsi püsivalt suurenenud väärtused (sh seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine), mis ületavad referentsvahemiku ülemise piiri üle 3 korra (vt lõik 4.4);
- lapsed ja noorukid (< 18 a);
- keskmine kuni raske neerukahjustus (määratletud kui kreatiniini hinnanguline kliirens < 60 ml/min);
- teadaolev fotoallergia või fototoksilise reaktsiooni esinemine fibraatide või ketoprofeeni manustamise ajal;
- sapipõie haigus (vt lõik 4.4);
- krooniline või äge pankreatiit, välja arvatud äge pankreatiit raske hüpertriglütserideemia tõttu (vt lõik 4.4);
- rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6);
- müopaatia ja/või rabdomüolüüsi varasem esinemine statiinide ja/või fibraatide kasutamise korral või kreatiniini fosfokinaasi sisalduse kinnitatud suurenemine varasema statiinravi ajal rohkem kui 5 korda üle referentsvahemiku ülemise piiri (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pravafenixi farmakokineetika ei ole olemasolevate monoteeraapiate koosmanustamise farmakokineetikaga täiesti identne, kui seda võetakse koos rasvarikka toidu või tühja kõhuga. Fenofibraati ja pravastatiini üksikult koosmanustavate patsientide ravi ei tohi asendada Pravafenixiga (vt lõik 5.2).

Närvisüsteemi häired

Üksikutel juhtudel on statiinid põhjustanud uue raskekujulise müasteenia või okulaarse müasteenia teket või süvendanud olemasolevat (vt lõik 4.8). Pravafenix kasutamine tuleb sümptomite süvenemise korral lõpetada. Sama või muu statiini (taas-)alustamisel on teatatud haiguse taastekkest.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Nii nagu teiste lipiidisisaldust vähendavate ainetega, on ka pravastatiini või fenofibraadi kasutamise ajal esinenud müalgiaid, müopaatiat ja väga harva rabdomüolüüsi, kas koos sekundaarse neerupuudulikkusega või ilma selleta. Rabdomüolüüs on äge, potentsiaalselt surmaga lõppev skeletilihaste haigus, mis võib tekkida mis tahes ajal ravi kestel ning mida iseloomustab ulatuslik lihaste kahjustus ja kreatiinkinaasi sisalduse suur suurenemine (tavaliselt > 30...40 korda üle referentsvahemiku ülemise piiri), mis põhjustab müoglobinuuriat.

Lihastoksilisuse risk suureneb fibraadi ja 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm A-(HMG-CoA)-reduktaasiinhibiitori koosmanustamisel. Müopaatiat tuleb kahtlustada kõigil patsientidel, kellel esineb ebaselge põhjusega lihassümptomeid, nagu valu või tundlikkus, lihasnõrkus või lihaskrambid. Sellistel juhtudel tuleb mõõta kreatiinkinaasi sisaldust (vt allpool).

Enne ravi alustamist tuleb Pravafenixi võimalikku kasulikkuse ja riski suhet seetõttu hoolikalt hinnata ning patsiente tuleb lihastoksilisuse nähtude suhtes tähelepanelikult jälgida. Teatud soodustavad tegurid, nagu vanus > 70 a, neerukahjustus, maksakahjustus, hüpotüreoidism, varasem lihastoksilisuse esinemine statiini või fibraadi kasutamise ajal, varasem või perekonnas esinenud pärilik lihashäire või alkoholi kuritarvitamine, võivad suurendada lihastoksilisuse riski, mistõttu tuleb neil patsientidel enne kombinatsioonravi alustamist mõõta kreatiinkinaasi sisaldust (vt allpool).

Statiinide, sh pravastatiini samaaegne manustamine koos fusidiinhappe süsteemsete preparaatidega või 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappega ravi peatamist on vastunäidustatud. Patsientidel, kellel on fusidiinhappe süsteemne kasutamine möödapääsmatu, tuleb ravi statiinidega kogu fusidiinhappega ravi kestel katkestada. Fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni saanud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned letaalse lõppega juhud) (vt lõik 4.5). Patsiente tuleb nõustada, et lihaste nõrkuse, valu või valulikkuse puhul peavad nad viivitamatult arsti poole pöörduma. Statiinidega ravi võib uuesti alustada seitsme päeva möödumisel fusidiinhappe viimase annuse manustamisest.

Erijuhtudel, kus vajalikuks osutub pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb Pravafenixi ning fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult igal üksikjuhul eraldi ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

Enne ravi alustamist

Enne ravi alustamist tuleb mõõta kreatiinkinaasi sisaldust. Ravi eelsest kreatiinkinaasi sisaldusest võib kasu olla ka võrdlusparameetrina kombinatsioonravi käigus hilisema võimaliku sisalduse suurenemise hindamiseks. Kreatiinkinaasi mõõdetud väärtuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta teisi võimalikke tegureid, mis võivad põhjustada lühiajalisi lihaskahjustusi, nagu pingeline treening või lihastrauma, ja vajadusel testi korrata.

Kui kreatiinkinaasi sisaldus on enne ravi algust suurenenud oluliselt, st > 5 korda üle referentsvahemiku ülemise piiri, tuleb testi 5...7 päeva pärast korrata. Kui tulemus kinnitatakse, ei tohi ravi mingil juhul alustada (vt lõik 4.3).

Ravi ajal

Kombinatsioonravi esimese 12 kuu jooksul on soovitatav kreatiinkinaasi sisaldust mõõta süstemaatiliselt iga 3 kuu tagant ja pärast ravi algperioodi vastavalt arsti äranägemisele.

Patsientidel tuleb soovitada otsekohe teatada põhjendamatust lihasvalust, puuetundlikkusest, lihasnõrkusest või -krampidest. Neil juhtudel tuleb mõõta kreatiinkinaasi sisaldust.

Märkimisväärselt suurema (> 5 üle referentsvahemiku ülemise piiri) kreatiinkinaasi sisalduse avastamisel ja leiu kinnitamisel tuleb ravi Pravafenixiga lõpetada. Ravi lõpetamise vajadust tuleb kreatiinkinaasi sisaldusest sõltumata kaaluda ka sellisel juhul, kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust. Kui sellistel patsientidel kahtlustatakse pärilikku lihashaigust, siis ravi taasalgustamist Pravafenixiga ei soovitata.

Teatud statiinidega toimuva ravi ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia esinemisest. Kliiniliselt iseloomustab immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

Maksa ja sapiteede häired

Nii nagu teiste lipiidisisaldust vähendavate ravimitega, on ka osade pravastatiini ja fenofibraadiga ravitud patsientide korral täheldatud transaminaaside sisalduse mõõdukat suurenemist. Enamikul juhtudel on maksatransaminaaside sisalduse algväärtus taastunud ilma ravi katkestamiseta.

Ravi esimese 12 kuu jooksul on soovitatav transaminaaside sisaldust mõõta iga 3 kuu tagant ja pärast ravi algperioodi vastavalt arsti äranägemisele.

Transaminaaside suurenenud sisaldusega patsientidele tuleb erilist tähelepanu pöörata ning kui aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja alaniinaminotransferaasi (ALAT) sisaldus ületab püsivalt referentsvahemiku ülemise piiri 3 korda, tuleb ravi katkestada.

Maksahaiguse või alkoholi liigtarvitamise anamneesiga patsientidel tuleb Pravafenixit kasutada ettevaatlikult.

Pankreatiit

Fenofibraati või pravastatiini kasutavatel patsientidel on täheldatud pankreatiiti (vt lõik 4.3). See võib viidata ravi ebaefektiivsusele raske hüpertriglütserideemiaga patsientidel, ravimi vahetule toimele või sekundaarsele nähule, mille on tekitanud sapikivi või sapi sedimentatsioonist põhjustatud ühissapijuha blokeerumine.

Neerude ja kuseteede häired

Keskmise kuni raske neerukahjustuse korral on Pravafenix vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kombinatsioonravi esimese 12 kuu jooksul on soovitatav kreatiniini kliirensit hinnata süstemaatiliselt iga 3 kuu tagant ja pärast ravi algperioodi vastavalt arsti äranägemisele.

Ravi tuleb katkestada, kui kreatiniini hinnanguline kliirens on < 60 ml/min.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõne statiini manustamisel on eelkõige pikaajalise ravi korral kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (vt lõik 4.8). Haigusele võivad viidata düspnoe, mitteproduktiivne köha ning üldseisundi halvenemine (nõrkus, kehakaalu vähenemine ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb ravi Pravafenixiga kohe lõpetada.

Kolelitiaas

Fenofibraat võib suurendada kolesterooli eritumist sappi, mis võib põhjustada kolelitiaasi. Kui kahtlustatakse kolelitiaasi, tuleb teha sapipõie uuring. Sapikivide avastamisel tuleb ravi Pravafenixiga katkestada.

Venoossed trombemboolsed tüsistused

FIELD-uuringus teatati statistiliselt olulisest kopsuemboolia esinemissageduse suurenemisest (0,7% platseeborühmas vs. 1,1% fenofibraadirühmas; $p = 0,022$) ja statistiliselt mitteolulisest süvaveeni

trombooside sagenemisest (platseeborühmas 1,0% (4900 patsiendist 48) vs. fenofibraadirühmas 1,4% (4895 patsiendist 67); $p = 0,074$). Venoossete trombootiliste tüsistuste suurem risk võib olla tingitud homotsüsteiini sisalduse suurenemisest, mis on tromboosi riskitegur, ja teistest tuvastamata teguritest. Nähtuse kliiniline olulisus ei ole selge, mille tõttu tuleb kopsuemboolia anamneesiga patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

Suhkurtõbi (*diabetes mellitus*)

Mõningatel andmetel suurendavad statiinide klassi kuuluvad ravimid veresuhkrusisaldust ja võivad osal patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi kujunemiseks, põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on näidustatud regulaarne diabeediravi. Statiinide veresoonkonna haiguste riski vähendav toime kaalub selle ohu siiski üles, mistõttu see ei tohiks anda põhjust statiinravi katkestamiseks. Riskigrupi kuuluvate patsientide (veresuhkrusisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidisisalduse suurenemine, kõrge vererõhk) puhul tuleks jälgida nii kliinilisi kui ka biokeemilisi näitajaid vastavalt riiklikele eeskirjadele.

Samaaegne kasutamine koos glekapreviiriga/pibrentasviiriga

Glekapreviiriga/pibrentasviiriga ravi saavatele patsientidele ei ole ravi Pravafenixiga soovitatav. Pravastatiini samaaegne kasutamine koos glekapreviiriga/pibrentasviiriga võib suurendada pravastatiini plasmakontsentratsiooni ja põhjustada annusest sõltuvate kõrvaltoimete, sh müopaatia tekkeriski suurenemist. Glekapreviiriga/pibrentasviiriga ravi saavatel patsientidel ei tohi pravastatiini ööpäevane annus olla suurem kui 20 mg.

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab 33,3 mg naatriumi ühes kapslis (abiained ja toimeaine), mis on võrdne 1,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Pravafenixi koostoimeid ei ole ametlikult uuritud, kuid toimeainete samaaegne kasutamine kliinilistes uuringutes ei ole põhjustanud ootamatuid koostoimeid. Järgmised märkused sisaldavad Pravafenixi üksiktoimeainete (fenofibraat ja pravastatiin) kohta kättesaadavat teavet.

Pravastatiini koostoimed

Kolestüramiin/kolestipool

Samaaegsel manustamisel vähenes pravastatiini biosaadavus ligikaudu 40...50%. Kliiniliselt olulist biosaadavuse või ravitoime vähenemist ei täheldatud, kui pravastatiini manustati üks tund enne või neli tundi pärast kolestüramiini või üks tund enne kolestipooli.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini manustamine samaaegselt pravastatiiniga põhjustab pravastatiini ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 4 korda, kuid mõnel patsiendil võib pravastatiini ekspositsiooni tõus olla suurem. Soovitatav on seda kombinatsiooni saavate patsientide kliinilisi ja biokeemilisi näitajaid jälgida.

Tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Pravastatiin ei metaboliseeru tsütokroom P450 abil kliiniliselt olulisel määral. Seepärast võib tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil metaboliseeruvaid või seda süsteemi pärssivaid ravimeid kasutada koos

pravastatiiniga, ilma et sellega kaasneks pravastatiini sisalduse oluline muutus plasmas, nagu on tuvastatud teiste statiinide korral. Olulise farmakokineetilise koostoime puudumist pravastatiiniga on spetsiaalselt tõestatud mitme aine, eriti CYP3A4 substraatide/inhibiitorite, nt diltiaseemi, verapamiili, itrakonasooli, ketokonasooli, proteaasiinhibiitorite, greibimahla ja CYP2C9 inhibiitorite (nt flukonasooli) korral.

Kahest pravastatiini ja erütromütsiini koostoime uuringust ühes täheldati pravastatiini statistiliselt olulist kõveraalluse pindala (AUC) ja C_{max} suurenemist, vastavalt 70% ja 121%. Samasuguses uuringus klaritromütsiiniga täheldati AUC (110%) ja C_{max} (127%) statistiliselt olulist suurenemist. Ehkki need muutused olid väikesed, tuleb pravastatiini kombineerimisel erütromütsiini või klaritromütsiiniga olla ettevaatlik.

Fusidiinhape

Süsteemse fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel võib suurendada müopaatia, sh rhabdomyolüüsi tekkerisk. Selle koostoime mehhanism (farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saanud patsientidel on teatatud rhabdomyolüüsi juhtudest (sh mõned letaalse lõppega juhud).

Kui fusidiinhappe süsteemne kasutamine on vajalik, tuleb ravi pravastatiiniga katkestada kogu fusidiinhappega ravi ajaks. Vt ka lõik 4.4.

Glekapreviir/pibrentasviir

Pravastatiini samaaegne kasutamine koos glekapreviiriga/pibrentasviiriga võib suurendada pravastatiini plasmakontsentratsiooni ja põhjustada annusest sõltuvate kõrvaltoimete, sh müopaatia tekkeriski suurenemist. Glekapreviiriga/pibrentasviiriga ravi saavatel patsientidel ei tohi pravastatiini ööpäevane annus olla suurem kui 20 mg. Seetõttu ei ole soovitatav neil patsientidel Pravafenixit kasutada.

Muud ravimid

Koostoime uuringutes ei täheldatud pravastatiini biosaadavuse statistiliselt olulisi muutusi, kui samal ajal manustati atsetüülsalitsüülhapet, antatsiide (üks tund enne pravastatiini), nikotiinhapet või probukooli.

Fenofibraadi koostoimed

Sapphappeid siduvad vaigud

Sapphappeid siduvad vaigud vähendavad sageli ravimite imendumist, mistõttu tuleb vaigude koosmanustamise korral fenofibraati võtta 1 tund enne või 4...6 tundi pärast vaigu manustamist, et mitte takistada fenofibraadi imendumist.

Suukaudsed antikoagulandid

Fenofibraat tugevdab suukaudsete antikoagulantide toimet ja võib suurendada verejooksu riski. Suukaudsete antikoagulantide annust soovitatakse vähendada ligikaudu ühe kolmandiku võrra ravi alustamisel ja seejärel vajaduse korral seda järk-järgult kohandada INR-i (rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu) väärtuste järgi. Seetõttu ei soovitata seda kombinatsiooni kasutada.

Tsüklosporiin

Fenofibraadi ja tsüklosporiini koosmanustamisel on teatatud mõnest neerufunktsiooni pöörduva häire raskest juhust. Seetõttu tuleb selliste patsientide neerutailtust tähelepanelikult jälgida ja ravi fenofibraadiga lõpetada, kui analüüsitulemused erinevad oluliselt normist.

Glitasoonid

Teatud juhtudel on fenofibraadi ja glitasoonide samaaegsel manustamisel teatatud HDL-kolesterooli mõõduvast paradoksaalsest reduktsioonist. Seetõttu on soovitatud jälgida HDL-kolesterooli sisaldust, kui

Pravafenixit manustatakse samaaegselt glitasooniga. Kui HDL-kolestorooli sisaldus on liiga madal, tuleb üks kahest ravimeetodist lõpetada.

Koostoime toiduga

Pravafenixit tuleb võtta koos toiduga, sest toit suurendab fenofibraadi biosaadavust (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kõikides kliinilistes uuringutes pidid patsiendid Pravafenixit võtma iga päev koos õhtusöögiga ja jätkama enne ravi alustatud dieeti. Et olemasolevad ohutus- ja efektiivsusandmed põhinevad ravimi manustamisel koos toiduga ja samaaegselt dieediga, siis on soovitatav Pravafenixit manustada koos toiduga (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pravafenix

Pravastatiini ja fenofibraadi kooskasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Nimetatud ravimite kombinatsiooniga ei ole reproduktiivtoksilisuse uuringuid tehtud. Võimalik risk inimestele on teadmata. Seega tingimustel, kus pravastatiin on vastunäidustatud (vt allpool), on ka Pravafenix raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Naatriumpravastatiin

Pravastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduda võivatele naistele võib seda manustada vaid siis, kui võimalus viljastumiseks on ebatõenäoline ja patsienti on informeeritud võimalikest riskidest. Eriline ettevaatus on vajalik raseduda võivate naiste suhtes, et teavitada neid võimalikust riskist pravastatiini kasutamise kohta raseduse ajal. Kui patsient soovib raseduda või rasedust, tuleb sellest kohe teatada arstile ja võimaliku loodet kahjustava toime tõttu ravi pravastatiiniga katkestada.

Fenofibraat

Fenofibraadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud teratogeenset toimet. Embrüotoksilisi toimeid on täheldatud emasloomale toksilistes annustes (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata.

Imetamine

Pravafenix

Uuringuid Pravafenixiga ei ole lakteerivatel loomadel tehtud. Seega, arvestades, et pravastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud, on ka Pravafenix imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Naatriumpravastatiin

Väike kogus pravastatiini eritub inimese rinnapiima, seetõttu on pravastatiin imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fenofibraat

Fenofibraat eritub emasrottide piima.

Puuduvad andmed fenofibraadi ja/või selle metaboliitide eritumise kohta inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Reproduktiivtoksilisuse uuringutes ei täheldatud ei fenofibraadi ega pravastatiini toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Pravastatiini ja fenofibraadi kooskasutamise toime kohta fertiilsusele andmed puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pravafenix ei oma või omab kerget toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb siiski arvestada, et ravi ajal võib esineda peapööritust ja nägemishäireid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravi ajal Pravafenixiga on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks suurenenud transaminaaside sisaldus ja seedetrakti häired.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes manustas Pravafenixit üle 1566 patsiendi. Kõrvaltoimed olid enamasti kerged ja lühiajalised.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

<i>Organsüsteemi klass</i>	<i>Kõrvaltoime</i>	<i>Esinemissagedus</i>
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid	<i>Aeg-ajalt</i>
Ainevahetus- ja toitumishäired	Diabeedi ägenemine, rasvumine	<i>Aeg-ajalt</i>
Psühhiaatrilised häired	Unehäired, sh unetus ja painajalikud unenäod	<i>Aeg-ajalt</i>
Närvisüsteemi häired	Peapööritus, peavalu, paresteesia	<i>Aeg-ajalt</i>
Südame häired	Südamepekslemine	<i>Aeg-ajalt</i>
Seedetrakti häired	Kõhu paisumine, kõhuvalu, ülakõhu valu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, düspepsia, röhitsus, kõhupuhitus, iiveldus, ebamugavustunne kõhus, oksendamine	<i>Sage</i>
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside sisalduse tõus	<i>Sage</i>
	Maksavalu, gammaglutamüültransferaasi sisalduse tõus	<i>Aeg-ajalt</i>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus, urtikaaria	<i>Aeg-ajalt</i>
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu, seljavalu, vere kreatiniini fosfokinaasi sisalduse tõus, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, lihasvalu, jäsemevalu	<i>Aeg-ajalt</i>
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinisalduse tõus, kreatiniini neerukliirensi vähenemine, kreatiniini neerukliirensi suurenemine, neerupuudulikkus	<i>Aeg-ajalt</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Nõrkus, väsimus, gripilaadne haigus	<i>Aeg-ajalt</i>

Uuringud	Vere kolesteroolisisalduse tõus, vere triglütseriidisisalduse tõus, LDL-sisalduse tõus, kehakaalu tõus	<i>Aeg-ajalt</i>
----------	--	------------------

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Skeletilihased: harva on registreeritud tugevalt väljendunud ja püsivat kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemist. Kliinilistes uuringutes oli kreatiinfosfokinaasi sisalduse olulise suurenemise (≥ 3 ja ≤ 5 korda üle referentsvahemiku üläpiiri) esinemissagedus Pravafenixiga ravitud patsientide seas 1,92%. Kliiniliselt olulist kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemist (≥ 5 ja ≤ 10 korda üle referentsvahemiku üläpiiri, ilma lihassümptomite esinemiseta) täheldati 0,38% Pravafenixiga ravitud patsientidest. Kliiniliselt olulist kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemist (≥ 10 korda üle referentsvahemiku üläpiiri, ilma lihassümptomite esinemiseta) täheldati 0,06% Pravafenixiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Maksareaktsioonid: harva on registreeritud tugevalt väljendunud ja püsivat seerumi transaminaaside sisalduse suurenemist. Kliinilistes uuringutes oli seerumi transaminaaside sisalduse olulise suurenemise (ALAT ja/või ASAT ≥ 3 ja ≤ 5 korda üle referentsvahemiku üläpiiri) esinemissagedus Pravafenixiga ravitud patsientide seas 0,83%. Kliiniliselt olulist seerumi transaminaaside sisalduse suurenemist (ALAT ja/või ASAT ≥ 5 korda üle referentsvahemiku üläpiiri) täheldati 0,38% Pravafenixiga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Fikseeritud annustega kombinatsiooni üksikute toimeainete lisateave

Pravafenix sisaldab pravastatiini ja fenofibraati. Alljärgnevalt on loetletud täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud pravastatiini ja fenofibraati sisaldavate ravimite kliinilistes uuringutes ning registreeritud turustamisjärgselt, ja mis võivad esineda ka Pravafenixi kasutamisel. Esinemissageduste kategooriad põhinevad pravastatiini ja fenofibraadi Euroopa Liidus kättesaadavate ravimi omaduste kokkuvõtete andmetel.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime (fenofibraat)	Kõrvaltoime (pravastatiin)	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiinisalduse vähenemine, leukotsüütide sisalduse vähenemine		Harv
Närvisüsteemi häired	Väsimus ja vertiigo		Harv
		Perifeerne polüneuropaatia	Väga harv
		Raskekujuline müasteenia	Teadmata
Silma kahjustused		Nägemishäired (sh nägemise hägustumine ja diploopia)	Aeg-ajalt
		Okulaarne müasteenia	Teadmata
Vaskulaarsed häired	Trombemboolia (kopsuemboolia, süvaveeni tromboos)*		Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Interstitsiaalne pneumopaatia		Teadmata
	Kolelitiaas		Aeg-ajalt

Maksa ja sapiteede häired		Ikterus, fulminantne maksanekroos, hepatiit	Väga harv
	Ikterus, kolelitiaasi tüsistused (nt koletsüstiit, kolangiit, sapipõie koolikud jne)		Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve, peanaha/juuste kahjustused (sh alopeetsia)	Aeg-ajalt
		Dermatomüosiit	Väga harv
	Alopeetsia, valgustundlikkus-reaktsioonid		Harv
		Lihhenoidne lööve	Teadmata
Lihase-skeleti, sidekoe ja luukahjustused	Lihasekahjustused (nt müosiit, lihasnõrkus)		Aeg-ajalt
		Lihaseeribend	Teadmata
		Rabdomüolüüs, mis võib esineda koos müoglobinuuriast tingitud akuutse neerupuudulikkusega, müopaatia (vt lõik 4.4); müosiit, polümüosiit. Üksikuhtudel kõõlusekahjustused, mille tüsistuseks võib vahel olla ruptuur. Erütematoosse luupuse sarnane sündroom	Väga harv
	Rabdomüolüüs	Immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)	Teadmata
Neerude ja kuseteede häired		Urineerimishäired (sh düsuuria, sage urineerimine, öine urineerimine)	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Seksuaaldüsfunktsioon	Seksuaaldüsfunktsioon	Aeg-ajalt
Üldised häired		Väsimus	Aeg-ajalt
Uuringud	Vere ureasisalduse suurenemine		Harv

* Randomiseeritud platseebokontrollitud FIELD-uuringus (fenofibraatide uuring), milles osales 9795 II tüüpi diabeediga patsienti, täheldati fenofibraati saanud patsientidel pankreatiidijuhtude statistiliselt olulist esinemissageduse suurenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega (0,8% vs. 0,5%; $p = 0,031$). Samas uuringus teatati kopsuemboolia statistiliselt olulisest esinemissageduse suurenemisest (platseeborühmas 0,7% vs. fenofibraadirühmas 1,1%; $p = 0,022$) ja süvaveeni trombooside statistiliselt mitteolulisest sagenemisest (platseeborühmas 1,0% (4900 patsiendist 48) vs. fenofibraadirühmas 1,4% (4895 patsiendist 67); $p = 0,074$).

Teatud statiinide manustamisel on registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

- painajalikud unenäod
- mälukaotus;
- depressioon;

- interstitsiaalse kopsuhaiguse erandjuhud, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4);
- suhkurtõbi (*diabetes mellitus*): sagedus sõltub riskitegurite olemasolust/puudumisest (veresuhkruisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidisisalduse suurenemine, kõrge vererõhu anamnees).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb kasutada sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid.

Pravastatiin

Registreeritud üleannustamise juhud olid asümptomaatilised ja ei põhjustanud kõrvalekaldeid laborianalüüside tulemustes. Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise kahtlusel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel kasutada toetavaid meetmeid.

Fenofibraat

Spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise kahtlusel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel kasutada toetavaid meetmeid. Fenofibraati ei saa verest eemaldada hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: lipiididesisaldust muutvad ained, HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid teiste vere lipiididesisaldust muutvate ainetega, ATC-kood: C10BA03

Farmakodünaamilised omadused

Pravafenix sisaldab fenofibraati ja pravastatiini, millel on erinevad toimemehhanismid ja mis avaldavad seerumi lipiididesisalduse vähendamisel aditiivset toimet. Järgmine teave kirjeldab Pravafenixi üksiktoimeainete farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi omadusi.

Fenofibraat

Fenofibraat on fibriinhappe derivaat, mille lipiide modifitseerivat toimet inimestel vahendatakse peroksisoomi proliferaator-aktiveeritud retseptor alfa (PPAR α) kaudu. Fenofibraadi toime uuringud lipoproteiinide fraktsioonidele näitasid LDL- ja VLDL-kolesterooli sisalduse vähenemist. HDL-kolesterooli sisaldus enamasti suureneb. LDL- ja VLDL-triglütseriidide sisaldus väheneb. Üldine toime on LDL ja VLDL ning HDL vahelist suhet vähendav.

Kliinilises praktikas täheldatud fenofibraatide lipiidisisaldust vähendavat toimet seletatakse PPAR α aktiveerimisega, mida on näidatud *in vivo* transgeensetel hiirtel ja inimese hepatotsüütide kultuuris. Selle mehhanismiga suurendab fenofibraat lipolüüsi ja triglütseriidirikaste osakeste eliminatsiooni plasmast, aktiveerides lipoproteiini lipaasi ja vähendades apoproteiin CIII teket. PPAR α aktiveerimine indutseerib ka apoproteiinide AI ja AII ning HDL kolesterooli sünteesi suurenemist.

On andmeid, et ravi fibraatidega võib vähendada südame pärgarterite haigusi, kuid südame- ja veresoonkonna haiguste primaarses ja sekundaarses preventisioonis ei ole näidatud üldise suremuse vähenemist.

Lipiidiuuring ACCORD (meetmed südame-veresoonkonnaga seotud riskide vähendamiseks diabeetikutel, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) oli randomiseeritud platseebokontrolliga uuring, milles 5518 patsiendil, kellel oli 2. tüüpi diabeet, kasutati lisaks ravile simvastatiiniga fenofibraati. Fenofibraadi lisamine simvastatiinravile ei näidanud olulist erinevust simvastatiini monoterapiaga võrreldes surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti, surmaga mittelõppenud insuldi ning südame- ja veresoonkonna haiguse tagajärjel esinenud surmajuhtude esmast liitlülusnäitajat (riskisuhe [HR] 0,92, 95% CI 0,79...1,08, $p = 0,32$; absoluutse riski vähenemine 0,74%). Düsliipideemiaga patsientide eelnevalt kindlaks määratud alamrühmas, kellel ravi algul HDL-C kuulus alumisse tertsiili (≤ 34 mg/dl või 0,88 mmol/l) ja TG ülemisse tertsiili (≥ 204 mg/dl või 2,3 mmol/l), näitas fenofibraadi lisamine simvastatiinravile esmast liitlülusnäitaja suhtelist vähenemist 31% võrreldes simvastatiini monoterapiaga (riskisuhe [HR] 0,69, 95% CI 0,49...0,97, $p = 0,03$; absoluutse riski vähenemine 4,95%). Teine eelnevalt kindlaks määratud alamrühma analüüs tõi välja ravi statistiliselt olulise seose sooga ($p = 0,01$), näidates kombineeritud ravi võimalikku suuremat kasulikkust meestele ($p = 0,037$), kuid potentsiaalselt suuremat riski esmasele tülusnäitajale naistel, kes said kombineeritud ravi, võrreldes simvastatiini monoterapiaga ($p = 0,069$). Seda eespool mainitud düsliipideemiaga patsientide alamrühmas ei täheldatud, kuid puudusid ka tõendid fenofibraadi ja simvastatiini kombineeritud ravi selge kasulikkuse kohta düsliipideemiaga naistel ning võimalikku kahjulikku toimet sellele alamrühmale ei saa välistada.

Plasma kusiappesisaldus suureneb ligikaudu 20%-l hüperliipideemiaga patsientidest, eriti neil, kellel on IV tüüpi hüperliipideemia. Fenofibraadil on urikosuuriline toime, mis seega annab nimetatud patsientidele lisakasu.

Pravastatiin

Pravastatiin inhibeerib konkureerivalt 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm-A (HMG-CoA) reduktaasi, mis on kolesterooli biosünteesi varajast ja kiirust limiteerivat staadiumi katalüüsiv ensüüm, ning avaldab lipiidide sisaldust vähendavat toimet kahel viisil. Esiteks, seoses HMG-CoA reduktaasi pöörduva ja spetsiifiliselt konkureeriva inhibeerimisega vähendab see tagasihoidlikul määral rakusiseses kolesterooli sünteesi. Selle tüluseks on LDL-retseptorite arvu suurenemine rakupindadel ning vereringes oleva LDL-kolesterooli retseptorvahendatud katabolismi ja kliirensi kiirenemine.

Teiseks inhibeerib pravastatiin LDL teket sellega, et pärsib LDL-kolesterooli prekursori VLDL-kolesterooli sünteesi maksas.

Nii tervetel kui ka hüperkolesteroleemiaga patsientidel vähendab pravastatiin järgmiste lipiidide väärtusi: üldkolesterool, LDL-kolesterool, apolipoproteiin B, VLDL-kolesterool ja triglütseriidid. Samas HDL-kolesterooli ja apolipoproteiin A sisaldus suureneb.

Pravafenix

Pravastatiini ja fenofibraadi vastavad toimed täiendavad üksteist. Pravastatiin vähendab efektiivsemalt LDL-kolesterooli ja üldkolesterooli sisaldust, kuid avaldab vaid tagasihoidlikku toimet triglütseriidide ja HDL-kolesterooli sisaldusele, samas kui fenofibraat vähendab triglütseriidide sisaldust ja suurendab HDL-kolesterooli sisaldust väga efektiivselt, avaldades vähest toimet LDL-kolesterooli sisaldusele. Lisaks on fibraatidel omadus muuta LDL-kolesterooli osakeste suurust ja tihedust, muutes need vähem aterogeenseks.

On näidatud ka seda, et fibraatide ja statiinide kooskasutamine suurendab sünergiliselt PPAR α retseptorite transkriptsiooni aktiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Toimus 4 mitme keskusega uuringut, kus manustati kas 40 mg / 160 mg Pravafenixit või 40 mg pravastatiini või 20 mg simvastatiini: 3 uuringut hõlmas 12 nädala pikkust randomiseeritud topeltpimedat aktiivse kontrolliga perioodi ja avatud järeluuringut ning üks oli 24 nädala pikkune avatud uuring. Kokku kaasati nimetatud uuringutesse Euroopas ja USAs 1637 patsienti, kellel ei tekkinud piisavat ravivastust monoterapiale 40 mg pravastatiiniga või 20 mg simvastatiiniga.

Euroopa mitme keskusega 64 nädala pikkuses kliinilises põhiuuringus, mis hõlmas 12 nädala pikkust randomiseeritud topeltpimedat topeltplatseeboga 2 rühmaga paralleeluuringu perioodi, randomiseeriti 248 suure vaskulaarse riskiga patsienti, kellel oli segatüüpi düslipideemia, ühte kahest ravirühmast: 40 mg / 160 mg Pravafenixi või 40 mg pravastatiini. Randomiseeriti ainult need patsiendid, kes ei saavutanud pärast 8 nädalat kestnud 40 mg pravastatiini manustamist (1 tablett üks kord ööpäevas) NCEP ATP III kriteeriumidele vastava LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sihtsisaldust (LDL > 100 mg/dl ja triglütseriidid > 150 mg/dl). Patsiente, kes manustasid 40 mg / 160 mg Pravafenixit, võrreldi 40 mg pravastatiini manustanud patsientidega: Pravafenix vähendas oluliselt mitte-HDL-kolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust ning suurendas oluliselt HDL-kolesterooli sisaldust ja seda suuremal määral kui 40 mg pravastatiini (vt tabel).

40 mg / 160 mg Pravafenixi või 40 mg pravastatiiniga üks kord ööpäevas ravitud patsientide näitajate keskmised muutused (%) 12. nädalal võrreldes algsisaldusega

	Pravafenix, 40 mg / 160 mg N ^a = 120 Keskmine (%) ± standardviga ^b	PRAVASTATIIN, 40 mg N ^a = 119 Keskmine (%) ± standardviga ^b	Pravafenix vs. PRAVASTATIIN p ^c
Mitte-HDL-kolesterool (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-kolesterool (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-kolesterool (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
Triglütseriidid (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
Üldkolesterool (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
Fibrinogeen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	< 0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Patsientide arv

^b Keskmise muutuse % (vähimruutude keskmise ± standardviga) pärast 8 nädalat kestnud 40 mg pravastatiini manustamist mõõdetud algsisalduse ja sellele järgnenud 12 nädalat kestnud 40 mg / 160 mg Pravafenixi või 40 mg pravastatiini manustamist mõõdetud sisalduse vahel.

^c Paarikaupa võrdluse p-väärtus on oluline, kui p < 0,05

40 mg / 160 mg Pravafenixi toimet kinnitati USAs läbi viidud sarnases mitmekeskses 64 nädala pikkuses uuringus, mis hõlmas 12 nädala pikkust randomiseeritud, topeltpimedat faasi, ja kus võrreldi segatüüpi düslipideemiaga patsientidel 40 mg / 160 mg Pravafenixi kasutamist 160 mg fenofibraadi monoterapiaga ja 40 mg pravastatiini monoterapiaga. Täheldati ka 40 mg / 160 mg Pravafenixi suuremat kasu peamistele lipiidsetele näitajatele võrreldes 40 mg pravastatiini ja 160 mg fenofibraadi monoterapiaga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Pravafenixiga toimunud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta lipoproteiinide metabolismihäirete ja teiste hüperlipideemiate korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fenofibraadi ja pravastatiini koosmanustamisel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud.

Imendumine

Pravafenix oli bioekvivalentne ühekordse annusega uuringus koosmanustatud fenofibraadi ja pravastatiiniga. Mitmekordse annusega uuringu tulemused aga näitasid, et ravim ei ole bioekvivalentne, sest pärast mitme annuse manustamist on kombinatsioonravimi fenofibraadikomponendi biosaadavus 20% väiksem. Seda tingib toidus sisalduv rasv.

Seetõttu ei saa fikseeritud annusega kombinatsiooni (Pravafenix) lugeda samaväärseks fenofibraadi ja pravastatiini ühekomponendiliste ravimite vabalt valitud annuste koosmanustamisega.

Pravafenixi ühekordse annuse farmakokineetika uuring käsitles ravimi pärast nii täis kui ka tühja kõhuga manustamist. Uuringu tulemused näitavad, et toit mõjutab fikseeritud annusega kombinatsiooni imendumise kiirust ja ulatust. Fenofibraadi-pravastatiini 160/40 mg kombinatsiooni ühekordse annuse tühja kõhuga manustamisel on fenofibriinhappe biosaadavus väiksem. Fenofibriinhappe AUC_t , AUC_∞ ja C_{max} vähenesid (punkthinnang) vastavalt 30,94%, 10,9% ja 68,71%.

Pravastatiini biosaadavus on fenofibraat/pravastatiin 160/40 mg katseravimi ühekordse annuse tühja kõhuga manustamisel suurem kui ühekordse annuse täis kõhuga manustamisel. AUC_∞ , AUC_t ja C_{max} suurenesid vastavalt 111,88%, 114,06% ja 115,28%. Kooskõlas mitmete fenofibraadipreparaatide manustamisel täheldatuga on soovitatav fikseeritud kombinatsiooni võtta koos toiduga, sest fenofibraadi biosaadavus suureneb koos toiduga manustamisel ja pravastatiini lipiidide sisaldust vähendav toime ei muutu.

Pravastatiin

Pravastatiini manustatakse suu kaudu aktiivse vormina. Aine imendub kiiresti ning maksimaalne sisaldus seerumis saabub 1...1,5 tundi pärast manustamist. Keskmiselt 34% suu kaudu manustatud annusest imendub ning absoluutne biosaadavus on 17%.

Toidu olemasolu seedetraktis vähendab biosaadavust, kuid pravastatiini kolesterooli sisaldust vähendav toime on ühesugune koos toiduga ja ilma toiduta manustamisel.

Imendunud pravastatiinist 66% eraldub esmasel passaažil maksas, mis on selle peamine toimekoht ning kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. In vitro uuringud on näidanud, et pravastatiin liigub hepatotsüütidesse ning haaratakse oluliselt väiksemal määral teistesse rakkudesse. Arvestades nii olulist esmase maksapassaaži toimet, on pravastatiini plasmakontsentratsioonil ainult piiratud tähendus lipiidide sisaldust vähendavale toimele. Kontsentratsioon plasmas oleneb manustatud annuse kogusest.

Fenofibraat

Maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 4...5 tundi pärast suukaudset manustamist. Plasmakontsentratsioonid on kõigil inimestel pideva ravi korral stabiilsed. Fenofibraadi imendumine suureneb manustamisel koos toiduga. Toidu toime on tugevam suurema rasvasisalduse korral: mida suurem on toidu lipiidisisaldus, seda suurem on fenofibraadi biosaadavus.

Jaotumine

Pravastatiin

Ligikaudu 50% vereringes olevast pravastatiinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on ligikaudu 0,5 l/kg. Vähenenud kogus pravastatiini eraldub rinnapiima.

Fenofibraat

Fenofibriinhape on tugevasti seotud plasma albumiiniga (üle 99%).

Biotransformatsioon ja eritumine

Pravastatiin

Pravastatiin ei metaboliseeru oluliselt tsütokroom P450 abil, arvatavasti ei ole see P-glükoproteiini substraat ega inhibiitor, vaid on teiste transportvalkude substraat.

Pärast suukaudset manustamist elimineerub 20% algannusest uriiniga ja 70% väljaheitega. Suukaudse pravastatiini plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,5...2 tundi.

Pärast intravenoosset manustamist elimineerub 47% annusest neerude kaudu ja 53% sapiga pärast biotransformatsiooni. Pravastatiini peamine lagunemissaadus on 3- α -hüdoksü-isomeerne metaboliit, mille HMG-CoA reduktaasi inhibeeriv aktiivsus on 1/10...1/40 esialgse ravimi vastavast väärtusest. Pravastatiini süsteemne kliirens on 0,81 l/h/kg ja renaalne kliirens on 0,38 l/h/kg, mis näitab tubulaarset sekretsiooni.

Fenofibraat

Muutumatut fenofibraati ei ole plasmast määratav, peamiseks metaboliidiks on fenofibriinhape. Ravim eritub peamiselt uriiniga. Peaaegu kogu ravim eritub 6 ööpäeva jooksul. Fenofibraat eritub peamiselt fenofibriinhappe ja selle glükuroniidkonjugaadina. Eakatel patsientidel ei esine muutusi fenofibriinhappe koguplasmakliirensis. Fenofibriinhappe eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 20 tundi.

Kineetikauuringud pärast ühekordse annuse manustamist ja pideva ravi korral on näidanud, et ravim ei akumuleeru. Fenofibriinhapet ei saa organismist eemaldada hemodialüüsi abil.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pravastatiini ja fenofibraadi samaaegse manustamise ohutust hinnati rottidel. Nende koosmanustamise uuringute toksikoloogilised leiud olid kooskõlas pravastatiini ja fenofibraadi eraldi manustamisel täheldatuga.

Pravastatiin

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse ja reproduktiivtoksisuse tavapäraste uuringute alusel võib väita, et patsientidele kaasnevad riskid on seotud ainult farmakoloogilise toimetehhanismiga. Korduvannuse uuringud on näidanud, et pravastatiin võib esile kutsuda erinevas raskusastmes hepatotoksilisust ja müopaatiat. Üldiselt on väljendunud toimeid sellistele kudedele täheldatud ainult annuste korral, mis ületavad vähemalt 50 korda inimese maksimaalse mg/kg annuse. *In vitro* ja *in vivo* geneetilise toksikoloogia uuringud ei ole näidanud mutageenset toimet. Kaheaastane pravastatiini kartsinogeensuse uuring hiirtel näitas, et annuste 250 ja 500 mg/kg/d (> 310 korda suurem kui inimese maksimaalne mg/kg annus) kasutamisega kaasnes nii isas- kui emasloomadel hepatotsellulaarsete kartsinoomide ja ainult emasloomadel kopsuadenoomide statistiliselt märkimisväärne esinemissageduse suurenemine. Kaheaastane kartsinogeensuse uuring rottidel näitas, et annusega 100 mg/kg/d (125 korda suurem kui inimese maksimaalne mg/kg annus) kaasnes statistiliselt oluline hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissageduse suurenemine ainult isasloomadel.

Fenofibraat

Kroonilise toksilisuse uuringud ei ole andnud asjakohast teavet fenofibraadi spetsiifilise toksilisuse kohta. Fenofibraadi mutageensuse uuringud on olnud negatiivsed. Rottidel ja hiirtel on suurte annuste manustamisel leitud maksakasvajaid, mille põhjuseks on peroksisoomide proliferatsioon. Need muutused on spetsiifilised väikenärilistele ja neid ei ole täheldatud teistel loomaliikidel. Sellel ei ole tähtsust inimeste ravis.

Hiirte, rottide ja küülikute uuringud teratogeenseid toimeid ei näidanud. Embrüotoksilisi toimeid täheldati annuste korral, mis põhjustasid toksilisust emasloomal. Suurte annuste manustamisel täheldati tiinuse pikenemist ja poegimisraskusi. Mõju fertiilsusele ei ole täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

laktoosmonohüdraat
mikrokristalne tselluloos
askorbüülpalmitaat
povidoon K29-32
naatriumtärklisglükolaat
magneesiumstearaat
talk
triatsetiin
naatriumvesinikkarbonaat
laurüülmakrogoolglütseriidid (tüüp 1500)
hüdoksüpropüültselluloos
makrogool 20 000

Kapsli kest

želatiin

indigokarmiin
must raudoksiid
titaandioksiid
kollane raudoksiid

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3 Kõlblikkusaeg

Polüamiid-alumiinium-PVC/alumiiniumblistrid
2 aastat.

HDPE-pudelid
3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid-alumiinium-PVC/alumiiniumblistrid, mis sisaldavad 30, 60 ja 90 kõvakapslit.
Läbipaistmatud valged HDPE-pudelid, mis sisaldavad 14, 30, 60 ja 90 kõvakapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia
tel +32 (2) 411 48 28
faks +32 (2) 411 28 28

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/679/001-007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. aprill 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress:

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusuande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERLEHTEDE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kõvakapslid
naatriumpravastatiin/fenofibraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi. Vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/679/001 30 kõvakapslit
EU/1/11/679/002 60 kõvakapslit
EU/1/11/679/003 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pravafenix

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kõvakapslid
naatriumpravastatiin/fenofibraat

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

SMB

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kõvakapslid
naatriumpravastatiin/fenofibraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg of naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi. Vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit
30 kõvakapslit
60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Pravafenix

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

14 JA 30 KÕVAKAPSLI PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg / 160 mg kõvakapslid
naatriumpravastatiin/fenofibraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg of naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 kõvakapslit
30 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/679/007 14 kõvakapslit
EU/1/11/679/004 30 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

60 JA 90 KÕVAKAPSLI PUDELID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravafenix 40 mg / 160 mg kõvakapslid
naatriumpravastatiin/fenofibraat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kapsel sisaldab 40 mg of naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati ja naatriumi. Lisateave: vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/679/005 60 kõvakapslit
EU/1/11/679/006 90 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Pravafenix 40 mg / 160 mg kõvakapslid naatriumpravastatiin/fenofibraat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pravafenix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Pravafenixi võtmist
3. Kuidas Pravafenixit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pravafenixit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pravafenix ja milleks seda kasutatakse

Pravafenix sisaldab kaht toimeainet: pravastatiini ja fenofibraati. Mõlemad on kolesterooli/lipiidide sisaldust vähendavad ravimid.

Pravafenixit kasutatakse täiskasvanutel lisaks vähese rasvasisaldusega dieedile

- nn „halva” kolesterooli (LDL-kolesterooli) sisalduse vähendamiseks. Ravim vähendab üldkolesterooli ja triglütseriidideks nimetatavate rasvade sisaldust veres;
- nn „hea” kolesterooli (HDL-kolesterooli) sisalduse suurendamiseks.

Mida ma peaksin kolesterooli ja triglütseriidide kohta teadma?

Kolesterool on üks paljudest veres leiduvatest rasvadest. Üldkolesterool koosneb peamiselt LDL- ja HDL-kolesteroolist.

LDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „halvaks” kolesterooliks, sest see võib koguneda kihina arterite seintele. Aja jooksul võib selle kihi paksenemine arterid ummistada. Selline ummistus võib vähendada või takistada verevoolu tähtsatesse elunditesse, nagu südamesse ja ajju. Südame ja aru verevarustushäirete tõttu võib tekkida infarkt või insult.

HDL-kolesterooli nimetatakse sageli nn „heaks” kolesterooliks, sest see aitab takistada nn „halva” kolesterooli kogunemist arterites ja kaitseb südamehaiguse eest.

Triglütseriidid on üks teine liik rasvu veres. Need võivad suurendada südamehäirete riski.

Enamikul inimestest ei esine alguses kolesteroolihäirete tunnuseid. Teie arst saab vere kolesteroolisisaldust mõõta tavalisest vereproovist. Käige korrapäraselt arsti juures ja laske oma vere kolesteroolisisaldust jälgida.

Pravafenixit kasutatakse siis, kui olete täiskasvanu, kellel on suur südamehaiguse risk ja teil on vaja vähendada vere kolesterooli- ja triglütseriidse rasva sisaldust ja kui vere „halva” kolesterooli sisaldust reguleerib piisavalt ravi ainult pravastatiiniga või muu mõõduka intensiivsusega statiiniga (kolesterooli sisaldust vähendav ravim).

2. Mida on vaja teada enne Pravafenixi võtmist

Pravafenixit ei tohi kasutada

- kui olete fenofibraadi, pravastatiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on maksahaigus;
- kui te olete alla 18-aastane;
- kui teil on neeruhaigus;
- kui teil on varem esinenud fotoallergiat (päikesevalgusest või UV-kiirgusest tingitud allergiline reaktsioon) või fototoksilisi reaktsioone (päikesevalgusest või UV-kiirgusest tingitud nahakahjustus) ravi ajal fibraatide (lipiidide sisaldust vähendavad ravimid) või ketoprofeeniga (põletikuvastane ravim, mida võetakse kas suu kaudu või määratakse nahale lihase- ja luuhaiguste raviks või võetakse suu kaudu podagra- või menstruatsioonivalu leevendamiseks);
- kui teil on sapipõiehaigus;
- kui teil on pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis põhjustab kõhuvalu);
- kui te olete rase või imetate;
- kui teil on varem statiinideks või fibraatideks nimetatavate kolesterooliravimite kasutamise ajal esinenud lihasehaigusi (nt müopaatia või rabdomüolüüs); statiinid on näiteks simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin ja rosuvastatiin ning fibraadid on näiteks fenofibraat ja besafibraat.

Ärge võtke Pravafenixit, kui mõni eelnev väide kehtib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Pravafenixi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Pravafenixi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne Pravafenixi võtmist rääkige arstile kõigist oma praegustest ja varasematest tervisehäiretest.

- Rääkige arstile kõigist tervisehäiretest, sealhulgas allergiatest.
- Rääkige arstile, kui te tarbite rohkesti alkoholi (kui te tarvitate päevasest soovitatavast kogusest rohkem; kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga) -või teil on olnud maksahaigus. Vt allpool ka lõik „Pravafenixi võtmine koos toidu ja joogiga”.
- Enne kui hakkate Pravafenixit kasutama, peab arst tegema teie vereanalüüsi. Sellega kontrollitakse teie maksa- ja neerutalitlust.
- Teie arst võib teha teile vereanalüüse ka Pravafenixi võtmise ajal, et kontrollida teie maksatalitlust.
- Kui teil on või on olnud müasteenia (haigus, millega kaasneb üldine lihasenõrkus, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkus) või okulaarne müasteenia (silmalihaste nõrkust põhjustav haigus), sest statiinid võivad mõnikord seda seisundit halvendada või põhjustada raskekujulise müasteenia teket (vt lõik 4).

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb seletamatut lihasvalu, -tundlikkust või -nõrkust. See on oluline, sest harvadel juhtudel võivad lihasehäired muutuda rasketeks, sealhulgas lihaskoe lagunemine, mis põhjustab neerukahjustust, ja väga harvadel juhtudel on esinenud surmajuhte.

Teavitage oma arsti või apteekrit ka siis, kui teil on püsiv lihasnõrkus. Selle diagnoosimiseks ja raviks võivad vajalikud olla täiendavad uuringud ja ravimid.

Lihaskoe lagunemise risk on suurem teatud patsiendirühmas. Rääkige oma arstile, kui mõni alljärgnev väide kehtib teie kohta:

- maksa- või neeruhaired;
- kilpnäärme häired;
- vanus üle 70 aasta;
- teil on varem kolesteroolisisaldust vähendavate ravimite, nagu statiini või fibraadi, võtmise ajal esinenud lihasehäireid;
- te võtate või olete viimase 7 päeva jooksul võtnud (suukaudselt või süstina) ravimit nimetusega fusidiinhape (bakteriaalse nakkuse vastane ravim). Fusidiinhape ja Pravafenixi kombinatsioon võib põhjustada tõsiseid probleeme lihastega (rabdomüolüüs);
- teil või teie lähisugulastel esineb pärilikke lihasehäireid;
- teil on alkoholiprobleemid (suurte alkoholikoguste korrapärane tarbimine).

Pidage enne Pravafenixi võtmist nõu arsti või apteekriga, kui:

teil on raske hingamispuudulikkus, nt teil on hingamisprobleeme, sealhulgas püsiv mitteproduktiivne köha, üldise tervises seisundi halvenemine, nagu kurnatus (väsimus), kehakaalu vähenemine ja/või hingeldus või palavik. Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, peate te Pravafenixi võtmise katkestama ja pöörduma arsti poole.

Kui põete diabeeti või kui teil on oht diabeedi kujunemiseks, jälgib arst selle ravimi tarvitamise ajal pidevalt teie seisundit. Teil on oht diabeedi kujunemiseks, kui teie vere suhkru- ja rasvasisaldus on kõrge, kui olete ülekaaluline ja kui teil on kõrge vererõhk.

Lapsed ja noorukid

Ärge võtke Pravafenixit, kui te olete alla 18 aasta vana.

Muud ravimid ja Pravafenix

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. On oluline, et te teateksite arstile, kui te juba võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- sapphappeid siduvad vaigud, nagu kolestüramiin/kolestipool (kolesteroolisisaldust vähendav ravim), sest see mõjutab Pravafenixi toimet;
- tsüklosporiin (ravim, mida sageli kasutatakse pärast elundisiirdamist);
- trombiide (soonesiseste verehüüvete) teket ennetavad ravimid (antikoagulandid), näiteks varfariin, fluindioon, fenprokumoon või atsenokumarool;
- antibiootikumid, näiteks erütromütsiin või klaritromütsiin, mida kasutatakse bakternakkuste ravimiseks.
- fusidiinhape: juhul, kui peate bakteriaalse infektsiooni ravimiseks võtma suukaudselt fusidiinhapet, peate selle ravimi kasutamise ajutiselt katkestama. Teie arst ütleb teile, millal võite uuesti Pravafenixit kasutama hakata. Fusidiinhape ja Pravafenixi kooskasutamine võib harva põhjustada lihaste nõrkust, valulikkust või valu (rabdomüolüüs). Rabdomüolüüsi kohta lisateabe saamiseks vt lõik 4.
- glekapreviir/pibrentasviir (kasutatakse C-hepatiidi viirusinfektsiooni raviks), kuna see võib suurendada mõnede kõrvaltoimete, sh lihastega seotud probleemide tekkeriski.
- teatud ravimirühm, mida kasutatakse suhkruhaiguse raviks (näiteks rosiglitason, pioglitason)

Pravafenix koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Võtke alati Pravafenixit koos toiduga, sest Pravafenix imendub tühja kõhuga halvemini.
- Alkoholi tohib tarbida võimalikult vähe. Kui te soovite teada, kui palju alkoholi te võite selle ravimi võtmise ajal tarbida, rääkige sellest oma arstiga.

Kui te ei ole milleski kindel, järgige palun arsti nõuandeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Ärge võtke Pravafenixit, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Ravimi võtmine tuleb katkestada, sest esineb võimalik risk lootele.

Ärge võtke Pravafenixit, kui te toidate last rinnaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pravafenix ei mõjuta tavaliselt teie autojuhtimise ega masinatega töötamise võimet. Kui teil esineb ravi ajal peapööritust, nägemise hägustumist või topeltnägemist, veenduge enne autojuhtimist või masinatega töötamist, et neid häireid ei oleks.

Pravafenix sisaldab laktoosi ja naatriumi

Pravafenix sisaldab laktoosiks nimetatavat suhkrut. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab 33,3 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes kapslis (abiained ja toimeaine). See on võrdne 1,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest.

3. Kuidas Pravafenixit võtta

Võtke Pravafenixit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Enne kui te hakkate Pravafenixit võtma, peate alustama dieediga, et vähendada oma vere kolesteroolisisaldust.
- Dieeti tuleb jätkata ka Pravafenixi võtmise ajal.

Tavaline annus on üks kapsel päevas koos õhtusöögiga. Kapsel tuleb alla neelata koos veega. Oluline on võtta kapsel koos toiduga, sest ravim toimib tühja kõhuga halvemini.

Kui arst on teile määranud Pravafenixi koos kolestüramiini või muu sapphappeid siduva vaiguga (samuti kolesteroolisisaldust vähendavad ravimid), võtke Pravafenixit 1 tund enne või 4–6 tundi pärast vaigu võtmist. Seda tuleb teha põhjusel, et kolestüramiin või teised sapphappeid siduvad vaigud vähendavad sageli nende ravimite imendumist, mida võetakse vaikudega liiga lähestikku, mistõttu vaigud võivad takistada Pravafenixi imendumist. Kui te võtate kõrvetiste vastaseid ravimeid (mis neutraliseerivad maohapet), võtke Pravafenixit üks tund pärast selle ravimi võtmist.

Kui te võtate Pravafenixit rohkem kui ette nähtud

Palun pöörduge oma arsti või apteekri poole.

Kui te unustate Pravafenixit võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata, **võtke tavaline kogus Pravafenixit järgmisel päeval tavapärasel ajal.**

Kui te lõpetate Pravafenixi võtmise

Ärge lõpetage Pravafenixi võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. **Järgmised kaks kõrvaltoimet on olulised ja vajavad kohest sekkumist.** Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb seletamatut lihasvalu, -krampe, -tundlikkust või -nõrkust. See on oluline, sest väga harvadel juhtudel (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st) võivad lihaste häired muutuda raskeks, kaasa arvatud lihaskoe lagunemine, mis põhjustab neerukahjustust, ja väga harvadel juhtudel on esinenud surmajuhte. Kui teil esineb tugev allergiline reaktsioon, sealhulgas näo, huulte, keele või hingetoru paistetus, mis võib põhjustada suuri hingamisraskusi. See reaktsioon esineb väga harva, aga võib olla raske. Kui teil see tekib, peate pöörduma otsekohe arsti poole.

Teised kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- seedehäired: mao- või soolehäired (köhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja kõhupuhitus, kõhukinnisus, suukuivus, ülakõhu valu koos gaaside kogunemisega (düspepsia), röhitsused)
- maksahäired: seerumi transaminaaside sisalduse suurenemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- südame löögisageduse häired (südamepekslemine), trombide teke veenides (süvaveeni tromboos) ja kopsuarterite ummistumine trombidega (kopsuemboolia);
- lööve, nahalööve, sügelus, nõgestõbi või reaktsioonid päikesevalgusele või UV-kiirgusele (valgustundlikkusreaktsioonid), peanaha/juuste kahjustused (sealhulgas juuste väljalangemine);
- närvüsteemi häired: peapööritus (tasakaalutus), peavalu, unehäired, sealhulgas unetus ja painajalike unenägude esinemine, käte ja jalgade suremine (paresteesia);
- lihase- ja liigesevalu, seljavalu, vereanalüüsis ebanormaalsed lihaseensüümsid;
- nägemishäired, nagu nägemise hägustumine või topeltnägemine;
- neeruhäired (analüüsitulemustes teatud ensüümide sisalduse suurenemine või vähenemine), põiehäired (valulik või sage urineerimine, öine urineerimine), seksuaalhäired;
- väsimus, nõrkus, gripilaadsed haigusnähud;
- ülitundlikkus;
- vere kolesteroolisisalduse suurenemine, vere triglütseriidisisalduse suurenemine, LDL-kolesterooli sisalduse suurenemine, gamma-glutamültransferaasi sisalduse suurenemine (maksatsüütide), maksavalu (ülakõhu valu paremal kas koos seljavaluga või ilma), kehakaalu suurenemine;
- rasvumine;
- lihasepõletik (müosiit), lihasekrambid ja -nõrkus.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- hemoglobiini (hapnikku kandev pigment veres) ja leukotsüütide (vere valgelibled) sisalduse vähenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- maksapõletiku (hepatiidi) sümptomid, näiteks naha ja silmavalgete kollakaks muutumine (ikterus), köhuvalu ja sügelus;
- lihaskoe lagunemine (rhabdomyolüüs), mõnel juhul kõõlusekahjustused, millega võib kaasneda kõõluserebend;
- haigusseisund, millele on iseloomulikud lihaste ja naha põletikud (dermatomüosiit);
- nahalööve, millega võib kaasneda valu liigestes (erütematoosse luupuse sarnane sündroom);
- kihelus ja tuimus (perifeerne polüneuropaatia)

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- püsiv lihasnõrkus.
- lihaserebend.
- nahalööve (lihhenoidne lööve).
- Raskekujuline müasteenia (haigus, mis põhjustab üldist lihasenõrkust, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkust).
- Okulaarne müasteenia (haigus, mis põhjustab silmalihaste nõrkust).

Pidage nõu oma arstiga, kui teil esinevad käsivarte või jalgade nõrkus, mis süveneb pärast füüsilist tegevust, kahelinägemine või silmalaugude allavaje, neelamisraskused või raskendatud hingamine.

Mõnede statiinide korral teatatud võimalikud kõrvaltoimed (statiinid on sama tüüpi kolesteroolivähendusravimid nagu pravastatiin)

- mälukaotus;
- depressioon;
- hingamisprobleemid, sh püsiv köha või õhupuudustunne, või palavik;
- diabeet: tõenäolisem juhul, kui teie vere suhkru- ja rasvasisaldus on kõrge, kui olete ülekaaluline ja kui teil on kõrge vererõhk. Selle ravimi tarvitamise ajal jälgib arst pidevalt teie seisundit.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pravafenixit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril/pudelil pärast märgist „Kõlblik kuni” või „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pravafenix sisaldab

- Toimeained on fenofibraat ja naatriumpravastatiin. Iga kõvakapsel sisaldab 40 mg naatriumpravastatiini ja 160 mg fenofibraati.
- Abiained on:
 - kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, mikrokristalne tselluloos, askorbüülpalmitaat, povidoon, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, talk, triatsetiin, naatriumvesinikkarbonaat, laurüülmakrogoolglütseriidid, hüdroksüpropüültselluloos, makrogool 20 000.
 - kapsli kest: želatiin, indigokarmiin (E132), must raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Pravafenix välja näeb ja pakendi sisu

Kapslid on helerohelise keha ja oliivrohelise korgiga želatiinist kõvakapslid, mis sisaldavad vahajat valkjasbeeži massi ja tabletti. Kapsleid turustatakse polüamiid-alumiinium-PVC/alumiinium blistrites, mis sisaldavad 30, 60 või 90 kapslit, ja läbipaistmatutes valgetes plastpudelites, mis sisaldavad kas 14, 30, 60 või 90 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgia

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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.
Tel: +34 934 46 53 00

Polska

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

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.

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.

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.