

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 40 mg pravastatiinatriumia ja 160 mg fenofibraattia.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kova kapseli sisältää 19 mg laktoosimonohydraatti ja 33,3 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Kova kapseli, jossa on vaaleanvihreä alaosa ja oliivinvihreä yläosa. Kapseli sisältää vahamaista valkoista ja vaaleanruskeaa massaa sekä tablettin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pravafenix on tarkoitettu ruokavalion ja muun kuin lääkehoidon (esim. liikunta, laihdutus) lisänä sekamuotoisen dyslipidemian (hypertriglyseridemia ja matala HDL-kolesterolitaso) hoitoon aikuisille potilaille, joilla on korkea sydän- ja verisuonisairauksien riski, vähentämään triglyseridejä ja lisäämään HDL-kolesterolia, kun LDL-kolesterolitaso on tavoitealueella käytettäessä pravastatiinia monoterapiana annoksella 40 mg vrk:ssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Sekundaariset sekamuotoisen dyslipidemian syyt on suljettava pois ennen Pravafenix-hoidon aloittamista, ja potilaiden on aloitettava tavanomainen kolesteroli- ja triglyseridiarvoja alentava ruokavalio, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

Annostus

Suosittelun annos on yksi kapseli vuorokaudessa. Ennen hoidon aloittamista aloitettua ruokavaliota on jatkettava.

Hoitovastetta on seurattava seerumin lipidipitoisuusmäärityksillä. Seerumin lipidipitoisuudet pienenevät yleensä nopeasti Pravafenix-hoidon aloittamisen jälkeen. Hoito on lopetettava, jos riittävää vastetta ei saavuteta kolmessa kuukaudessa.

Erityispotilasryhmät

lääkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Ennen päätöstä Pravafenix-hoidon aloittamisesta on tehtävä munuaisten toimintaa mittaavat kokeet (ks. kohta 4.4 Munuaiset ja virtsatiet). Tietoa Pravafenix-kapseleiden turvallisuudesta yli 75-vuotiailla on vähän, joten varovaisuutta on noudatettava.

Munuaisten vajaatoiminta

Pravafenix-kapselit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min Ks. kohta 4.3).

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Maksan vajaatoiminta

Pravafenix-kapseleita ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja ne ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita.

Pediatriset potilaat (<18-vuotiaat)

Pravafenix-kapseleiden käyttö ei ole tarkoituksenmukaista sekamuotoista dyslipidemiaa sairastaville lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat).

Antotapa

Suun kautta

Suosittelun annos on yksi kapseli kerran vuorokaudessa iltaisin aterian yhteydessä. Koska kapselin sisältämien lääkeaineiden imeytyminen tyhjästä mahasta ei ole yhtä tehokasta, Pravafenix-kapselit on aina otettava aterian yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, mukaan lukien sappikirroosi tai aktiivinen maksasairaus, myös selittämätön pitkäkestoinen maksan toimintakokeiden arvojen (myös seerumin transaminaasien) suureneminen yli 3-kertaisiksi viitealueen ylärajaan verrattuna (ks. kohta 4.4).
- Lapset ja nuoret (alle 18 vuoden ikä).
- Keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min).
- Tunnettu valoallerginen tai fototoksinen reaktio fibraatti- tai ketoprofeenihoidon aikana.
- Sappirakon sairaus (katso kohta 4.4).
- Krooninen tai akuutti haimatulehdus, lukuun ottamatta vaikeasta hypertriglyseridemiasta johtuvaa akuuttia haimatulehdusta (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (katso kohta 4.6).
- Aiemmin statiini- ja/tai fibraattihoidon aikana ilmennyt myopatia ja/tai rabdomyolyysi tai aiemman statiinihoidon aikana vahvistettu kreatiiniinikinaasin (CK) nousu yli 5-kertaiseksi viitealueen ylärajaan verrattuna (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pravafenix-kapseleiden farmakokinetiikka on jonkin verran erilainen kuin samanaikaisesti annettavien yksilääkehoitojen farmakokinetiikka silloin, kun Pravafenix-kapselit otetaan rasvapitoisen aterian kanssa tai paastotilassa. Potilaan lääkitystä ei pidä vaihtaa samanaikaisesti annetuista fenofibraatti- ja pravastatiinivalmisteista Pravafenix-kapseleihin (ks. kohta 5.2.).

Hermosto

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Pravafenix-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Pravastatiinin ja fenofibraatin, kuten muidenkin lipidipitoisuuksia alentavien aineiden, käyttöön on liittynyt myalgiaa, myopatiaa ja, hyvin harvoin, rabdomyolyysia, johon voi liittyä sekundaarinen munuaisten vajaatoiminta. Rabdomyolyysi on akuutti ja joskus kuolemaan johtava luustolihasen sairaus, joka voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana. Sille on tyypillistä massiivinen lihasten tuhoutuminen ja siihen

liittyvä huomattava kreatiinikinaasiarvon kohoaminen (yleensä > 30 tai 40 kertaa viitealueen yläraja), joka johtaa myoglobiuriaan.

Fibraatin ja 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin estäjän yhteiskäyttö lisää lihastoksisuuden vaaraa. Myopatia on aina otettava huomioon, jos potilaalla esiintyy selittämättömiä lihasoireita, kuten kipua tai aritusta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Tällaisissa tapauksissa on määritettävä kreatiinikinaasiarvo (ks. jäljempänä).

Pravafenix-hoidon riski-hyötysuhteen huolellinen arvioiminen on tarpeen ennen hoidon aloittamista, ja potilaita on seurattava lihastoksisuuden oireiden toteamiseksi. Eräät altistavat tekijät, kuten yli 70 vuoden ikä, munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta, hypotyreoosi, aiemmin ilmennyt lihastoksisuus statiini- tai fibraattihoidon aikana, periytyvät lihassairaudet potilaalla itsellään tai hänen sukuanamneesissaan tai alkoholin väärinkäyttö saattavat lisätä lihastoksisuuden vaaraa. Näiden potilaiden kreatiinikinaasiarvo on määritettävä ennen yhdistelmähoitoa aloittamista (ks. jäljempänä).

Statiineja, pravastatiini mukaan lukien, ei saa antaa samanaikaisesti systeemisesti käytettävien fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos systemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyssia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa ja statiineja yhdessä (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua viimeisen fusidiinihappoannoksen otosta. Jos pitkäkestoista systeemistä fusidiinihappohoitoa on poikkeustapauksissa annettava esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, Pravafenix-valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta voidaan harkita ainoastaan tapauskohtaisesti, ja hoito on tällöin tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa.

Ennen hoidon aloittamista

Kreatiinikinaasi on määritettävä ennen hoidon aloittamista. Kreatiinikinaasin lähtöarvo voi olla hyödyllinen myös vertailuarvona, mikäli arvo nousee myöhemmin yhdistelmähoitoa aikana. Kreatiinikinaasiarvon tulkinnassa on otettava huomioon mahdolliset muut ohimeneviä lihasvaurioita aiheuttavat tekijät, kuten voimakas rasitus tai lihasvammat, ja määritys on uusittava tarvittaessa.

Jos kreatiinikinaasin lähtöarvo on merkittävästi koholla (> 5 kertaa viitealueen yläraja), määritys on uusittava 5–7 päivän kuluttua tuloksen varmistamiseksi. Jos arvo on edelleen koholla, hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Hoidon aikana

Rutiininomaista kreatiinikinaasiarvon seuranta suositellaan kolmen kuukauden välein yhdistelmähoitoa ensimmäisen vuoden aikana, minkä jälkeen määritysten jatkaminen on hoitavan lääkärin harkinnassa. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti selittämättömistä lihaskivuista, arituksesta, heikkoudesta tai lihaskouristuksista. Tällaisissa tapauksissa kreatiinikinaasiarvo on määritettävä.

Jos arvo on huomattavan suuri (> 5 kertaa viitealueen yläraja), Pravafenix-hoito on keskeytettävä. Hoidon keskeyttämistä on harkittava myös silloin, jos lihasoireet ovat vaikeita ja vaivaavat potilasta päivittäin (kreatiinikinaasiarvosta riippumatta). Jos tällaisella potilaalla epäillään perinnöllistä lihassairautta, Pravafenix-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n klinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Maksa ja sappi

Pravastatiinin ja fenofibraatin, kuten muidenkin lipidipitoisuuksia pienentävien aineiden, käytön yhteydessä on esiintynyt kohtalaista maksan transaminaasiarvojen suurenemista. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle, eikä hoidon keskeyttäminen ole ollut tarpeen.

Transaminaasiarvoja on suositeltavaa seurata kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana ja tämän jälkeen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Potilaita, joiden transaminaasiarvot suurenevat, on tarkkailtava erityisen huolellisesti, ja hoito on keskeytettävä, jos ASAT- ja ALAT-arvot kohoavat yli kolminkertaisiksi viitealueen ylärajaan verrattuna ja pysyvät korkeina.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Pravafenix-hoitoa potilaille, joilla on ollut maksasairaus tai jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Haimatulehdus

Haimatulehdistusta on todettu fenofibraattia tai pravastatiinia käyttävillä potilailla (katso kohta 4.3). Tulehdus voi johtua lääkkeen huonosta tehosta potilaissa, joilla on vaikea hypertriglyseridemia, suorasta lääkevaikutuksesta tai sapenjohtimen tukkeutumisesta, joka puolestaan on seuraus sappitiekieivistä tai lietteen muodostumisesta.

Munuaiset ja virtsatiet

Pravafenix-kapselit ovat vasta-aiheisia potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Kreatiniinipuhdistuma on suositeltavaa selvittää hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja tämän jälkeen hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Hoito on keskeytettävä, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 60 ml/min.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu harvoissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voivat olla hengenhädistys, kuiva yskä ja yleiskunnon heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Interstitiaalista keuhkosairautta epäiltäessä Pravafenix-hoito on keskeytettävä.

Sappikivitauti

Fenofibraatti voi lisätä kolesterolin erittymistä sappeen, mikä saattaa johtaa sappikivitautiin. Sappikivitautia epäiltäessä on tutkittava sappirakko. Pravafenix-hoito on keskeytettävä, jos potilaalta löydetään sappikiviä.

Laskimotromboemboliset tapahtumat:

FIELD-tutkimuksessa todettiin tilastollisesti merkitsevä lisäys keuhkoemboliatapauksissa (0,7% lumelääkettä saaneessa ryhmässä vs. 1,1 % fenofibraattiryhmässä; $p=0,022$) sekä tilastollisesti ei-merkitsevä lisäys syvien laskimotukosten määrässä (lume 1,0 % [48/4 900 potilasta] vs. fenofibraatti 1,4 % [67/4 895]; $p=0,074$). Laskimotukostapahtumien kasvanut riski saattaa liittyä homokysteiniinipitoisuuden suurenemiseen, mikä on tromboosien riskitekijä, ja muihin tuntemattomiin tekijöihin. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä. Tästä syystä keuhkoembolian sairastaneita potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen.

Diabetes mellitus

Jotkut tiedot viittaavat siihen, että statiinit luokkana nostavat verensokeria, ja joillakin potilailla, joilla diabeteksen puhkeamisen riski on suuri, ne saattavat aiheuttaa hyperglykemiaa, jolloin diabeteksen muodollinen hoito on asianmukaista. Statiinien kardiiovaskulaarista riskiä vähentävä vaikutus on kuitenkin merkitykseltään suurempi kuin tämä riski, eikä hoitoa tule tästä syystä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeriarvo 5,6–6,9 mmol/l, painoindeksi (BMI) >30 kg/m², kohonneet triglyseridiarvot, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten suositusten mukaisesti.

Glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö

Pravafenix-valmisteen käyttöä ei suositella glekapreviiria/pibrentasviiria saaville potilaille. Pravastatiinin ja glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö voi suurentaa pravastatiinipitoisuuksia plasmassa ja

johtaa annoksesta riippuvien haittatapahtumien, myös myopatian, riskin suurenemiseen. Glekapreviiria/pibrentasviiria saaville potilaille saa antaa pravastatiinia enintään 20 mg/vrk.

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,3 mg natriumia kapselia kohti (apuaineet ja vaikuttava aine), joka vastaa 1,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pravafenix-kapseleilla ei ole tehty muodollisia tutkimuksia yhteisvaikutuksista, mutta vaikuttavien aineiden yhteiskäytöllä ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu odottamattomia yhteisvaikutuksia. Seuraavassa esitetään kummastakin vaikuttavasta aineesta (fenofibraatista ja pravastatiinista) olemassa olevia tietoja.

Pravastatiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

Kolestyramiini/kolestipoli

Samanaikainen anto pienensi pravastatiinin hyötyosuutta 40–50 %. Kun pravastatiinia annettiin tunti ennen kolestryamiinia tai neljä tuntia sen jälkeen tai tunti ennen kolestipolia, hyötyosuus ja terapeuttinen teho eivät heikentyneet kliinisesti merkittävästi.

Siklosporiini

Jos pravastatiinia ja siklosporiinia annetaan samanaikaisesti, systeeminen pravastatiinialtistus suurenee noin nelinkertaiseksi. Joidenkin potilaiden pravastatiinialtistus saattaa lisääntyä vieläkin enemmän. Potilaan kliinisen tilan ja veriarvojen seuranta on aiheellista, mikäli tällaista yhdistelmähoitoa annetaan.

Sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvat lääkeaineet

Pravastatiini ei metaboloitu kliinisesti merkittävässä määrin sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Siksi sytokromi P450 -entsyymin välityksellä metaboloituvia tai sen toimintaa estäviä valmisteita voidaan lisätä stabiiliin pravastatiinihoito-ohjelmaan, eikä plasman pravastatiinipitoisuus muutu merkittävästi, toisin kuin muiden statiinien yhteydessä. Merkitsevien farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttuminen pravastatiinin kanssa on osoitettu spesifisesti useilla valmisteilla, varsinkin CYP3A4-entsyymin substraateilla/estäjillä, kuten diltiatseemilla, verapamililla, itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, proteaasinestäjillä, greippimehulla ja CYP2C9:n estäjillä (esimerkiksi flukonatsolilla).

Toisessa kahdesta pravastatiinin ja erytromysiinin interaktiotutkimuksesta havaittiin tilastollisesti merkitsevä pravastatiinin AUC-arvon (70 %) ja C_{\max} -arvon (121 %) suureneminen. Vastaavassa klaritsomysiinillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä AUC-arvon (110 %) ja C_{\max} -arvon (127 %) suureneminen. Vaikka nämä muutokset olivat pienehköjä, varovaisuutta on noudatettava, mikäli pravastatiinia annetaan yhtä aikaa erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa.

Fusidiinihappo

Myopatariski, myös rabdomyolysiriski, voi suurentua, jos statiinien kanssa käytetään samanaikaisesti systeemistä fusidiinihappoa. Yhteisvaikutusmekanismia (joka voi liittyä farmakodynamiikkaan tai farmakokineetiikkaan tai molempiin) ei tunneta tällä hetkellä. Rabdomyolysia (mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää.

Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihaponhoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4.

Glekapreviiri/pibrentasviiri

Pravastatiinin ja glekapreviirin/pibrentasviirin samanaikainen käyttö voi suurentaa pravastatiinipitoisuuksia plasmassa ja johtaa annoksesta riippuvien haittatapahtumien, myös myopatian, riskin suurenemiseen.

Glekapreviiria/pibrentasviiria saaville potilaille saa antaa pravastatiinia enintään 20 mg/vrk. Sen vuoksi Pravafenix-valmistetta ei suositella näille potilaille.

Muut lääkevalmisteet

Interaktiotutkimuksissa hyötyosuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun pravastatiinia annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon, antasidien (jotka annettiin tuntia ennen pravastatiinia), nikotiinihapon tai probukolin kanssa.

Fenofibraattiin liittyvät yhteisvaikutukset

Sappihappoja sitovat resiniit

Sappihappoja sitovat resiniit vähentävät yleensä lääkeaineiden imeytymistä. Resiinin kanssa käytettynä fenofibraatti on otettava joko tunti ennen resiiniä tai 4–6 tuntia sen jälkeen, jotta fenofibraatin imeytyminen ei häiriinny.

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Fenofibraatti tehostaa suun kautta otettavien antikoagulanttien vaikutusta ja saattaa lisätä verenvuoron vaaraa. Hoidon alussa antikoagulanttiannosta suositellaan pienennettäväksi noin kolmanneksella, ja sitten nostettavan tarvittaessa vähitellen INR (International Normalised Ratio) -seurannan mukaisesti. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.

Siklosporiini

Muutamia vakavia palautuvia munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu annettaessa fenofibraattia ja siklosporiinia samanaikaisesti. Siksi näiden potilaiden munuaistoimintaa täytyy seurata huolellisesti ja fenofibraattihoito lopettaa, jos laboratorioarvoissa näkyy merkittäviä muutoksia.

Glitasonit

Joitakin tapauksia HDL-kolesterolin reversiibelistä paradoksaalisesta vähenemisestä on raportoitu fenofibraatin ja glitasonien samanaikaisen käytön yhteydessä. Siksi on suositeltavaa seurata HDL-kolesterolia, jos Pravafenixia annetaan samanaikaisesti glitasonin kanssa, ja lopettaa toinen hoidoista, jos HDL-kolesteroli on liian alhainen.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Pravafenix-kapselit on otettava aterian yhteydessä, sillä ruoka lisää fenofibraatin hyötyosuutta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat ohjeen ottaa Pravafenix-kapselit päivittäin ilta-aterian yhteydessä sekä jatkaa ennen hoidon aloittamista aloitettua ruokavaliota. Koska nykyiset tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot perustuvat Pravafenix-kapseleiden nauttimiseen aterian yhteydessä sekä ruokavaliorajoituksiin, on suositeltavaa ottaa Pravafenix-kapselit aterian yhteydessä. (Ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Pravafenix

Ei ole olemassa tietoja pravastatiinin ja fenofibraattien samanaikaisesta käytöstä raskaana olevilla naisilla. Yhdistelmähoidon lisääntymistoksisia vaikutuksia ei ole tutkittu. Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Siksi sikäli kuin pravastatiini on vasta-aiheista (ks. jäljempänä), Pravafenix-kapselit ovat vasta-aiheisia raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Pravastatiininatrium

Pravastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana, ja sitä tulee antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain, jos raskaus on epätodennäköinen ja potilaalle on kerrottu mahdollisista riskeistä. Erityisesti on varmistettava, että hedelmällisessä iässä olevat naiset ovat ymmärtäneet raskauden aikaiseen pravastatiinihoitoon liittyvät riskit. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, hänen on ilmoitettava siitä heti lääkärille ja pravastatiinihoito on keskeytettävä, koska se voi aiheuttaa vaaraa sikiölle.

Fenofibraatti

Ei ole olemassa tietoja fenofibraatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Sikiötoksisia vaikutuksia on havaittu maternaalisen toksisuuden annostasoilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Pravafenix

Pravafenix-kapseleita ei ole tutkittu imettävillä eläimillä. Koska pravastatiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana, Pravafenix-kapselit ovat vasta-aiheisia rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Pravastatiininatrium

Pieniä määriä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon, joten pravastatiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Fenofibraatti

Fenofibraatti erittyy rotilla maitoon.

Ei tiedetä, erittykö fenofibraatti tai erittyvätkö sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Fenofibraatilla tai pravastatinilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3)

Fenofibraatin ja pravastatiinin samanaikaisesta käytöstä ei ole olemassa hedelmällisyyttä koskevaa tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pravafenix-kapseleilla ei ole haitallista vaikutusta tai niillä on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin syytä ottaa huomioon, että hoidon aikana saattaa esiintyä huimausta ja näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvaprofiilista

Useimmin ilmoitetut haittavaikutukset Pravafenix-hoidon aikana ovat suurentuneet transaminaasiarvot ja ruoansulatushäiriöt.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Pravafenix-kapseleita on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 1 566 potilaalle. Haittavaikutukset ovat yleensä olleet lieviä ja ohimeneviä.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Diabetes mellituksen paheneminen, liikalihavuus	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Unihäiriöt, mukaan lukien unettomuus ja painajaiset	Melko harvinainen

Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky, parestesiat	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsan alueen turvotus, vatsakipu, ylävatsakivut, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, röyhtäily, ilmavaivat, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne vatsan alueella, oksentelu.	Yleinen
Maksa ja sappi	Suurentuneet transaminaasiarvot	Yleinen
	Kipu maksassa, suurentunut gammaglutamyyli transferaasiarvo.	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudosis	Kutina, nokkosihottuma	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Nivelkipu, selkäkipu, suurentunut kreatiinikinaasipitoisuus, lihaskouristukset, muskuloskeletaalinen kipu, myalgia, raajakipu	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus, kreatiniinin munuaispuhdistuman väheneminen, kreatiniinin munuaispuhdistuman suureneminen, munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia, väsymys, influenssan kaltainen sairaus	Melko harvinainen
Tutkimukset	Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, veren triglyseridiarvojen suureneminen, LDL-kolesterolin pitoisuuden suureneminen, painonnousu.	Melko harvinainen

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Luustolihakset: Kreatiinifosfokinaasin (CK) huomattavaa ja pysyvää nousua on raportoitu. Kliinisissä tutkimuksissa kreatiinifosfokinaasin merkittävä nousu (CK 3-5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi) todettiin 1,92 prosentilla Pravafenix-hoitoa saaneista potilaista. Kliinisesti merkittävä kreatiinifosfokinaasin nousu (CK 5-10 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi ilman lihasoireita) todettiin 0,38 prosentilla Pravafenix-hoitoa saaneista potilaista. Kliinisesti merkittävä nousu (CK yli 10 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi ilman lihasoireita) ilmeni 0,06 prosentilla Pravafenix-hoitoa saaneista potilaista. (Ks. kohta 4.4.)

Maksavaikutukset: Seerumin transaminaasiarvojen huomattavaa ja pysyvää nousua on raportoitu. Kliinisissä tutkimuksissa seerumin transaminaasien merkittävä nousu (ALAT ja/tai ASAT 3-5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi) todettiin 0,83 prosentilla Pravafenix-hoitoa saaneista potilaista. Kliinisesti merkittävä seerumin transaminaasien nousu (ALAT ja/tai ASAT yli 5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi) todettiin 0,38 prosentilla Pravafenix-hoitoa saaneista potilaista. (Ks. kohta 4.4.)

Lisätietoa kiinteäannoksen yhdistelmävalmisteen vaikuttavista aineista

Pravafenix-kapselit sisältävät pravastatiinia ja fenofibraattia. Pravastatiinia tai fenofibraattia sisältävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä on kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen todettu myös muita haittavaikutuksia, joita voi ilmetä myös Pravafenix-hoidon yhteydessä. Nämä haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa. Esiintymistiheysluokittelu perustuu EU:ssa saatavissa oleviin pravastatiinin ja fenofibraatin valmisteyhteenvetoihin.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus (fenofibraatti)	Haittavaikutus (pravastatiini)	Esiintymistiheys
Veri ja imukudosis	Alentunut hemoglobiiniarvo, alentunut leukosyyttiarvo		Harvinainen
Hermosto	Väsymys ja huimaus		Harvinainen

		Perifeerinen polyneuropatia	Hyvin harvinainen
		Myasthenia gravis	Tuntematon
Silmät		Näköhäiriöt (mukaan lukien näön hämärtyminen ja kaksoiskuvat)	Melko harvinainen
		Silmämyastenia	Tuntematon
Verisuonisto	Tromboembolia (keuhkoveritulppa, syvä laskimotukos)*		Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Interstitiaalinen pneumopatia		Tuntematon
Maksa ja sappi	Sappikivitauti		Melko harvinainen
		Keltaisuus, fulminantti maksanekroosi, hepatiitti	Hyvin harvinainen
	Keltaisuus, sappikivitaudin komplikaatiot (esimerkiksi sappirakkotulehdus, sappitietulehdus, sappikoliikki).		Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus		Ihottuma, päänahan/hiusten muutokset (myös hiustenlähtö)	Melko harvinainen
		Dermatomyosiitti	Hyvin harvinainen
	Hiustenlähtö, valoherkkyysreaktiot		Harvinainen
		Likenoidi ihottuma	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihassairaudet (esimerkiksi lihastulehdus, lihasheikkous)		Melko harvinainen
		Lihastrepeämä	Tuntematon
		Rabdomyolyysi, johon voi liittyä myoglobiniuriasta johtuva akuutti munuaisten vajaatoiminta, myopatia (ks. kohta 4.4); lihastulehdus, monilihastulehdus. Yksittäisissä tapauksissa jänneoireita, joihin toisinaan liittyy jänteiden repeämä. Punahukan kaltainen oireyhtymä.	Hyvin harvinainen
	Rabdomyolyysi	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsamishäiriöt (myös dysuria, tiheä virtsaamistarve, nokturia)	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Sukupuolitoimintojen häiriöt	Sukupuolitoimintojen häiriöt	Melko harvinainen
Yleisoireet		Väsymys	Melko harvinainen
Tutkimukset	Veren ureapitoisuuden suureneminen		Harvinainen

* Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa FIELD-tutkimuksessa (jossa tutkittiin fenofibraattia), johon osallistui 9 795 tyyppiin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, havaittiin fenofibraattia saaneilla merkitsevästi enemmän haimatulehduksia kuin lumelääkettä saaneilla (0,8 % vs. 0,5 %; p = 0,031). Samassa tutkimuksessa todettiin fenofibraattia saaneilla merkitsevästi enemmän keuhkoemboliatapauksia (0,7% lumelääke ryhmässä vs. 1,1 % fenofibraattiryhmässä; p=0,022) sekä tilastollisesti ei-merkitsevästi enemmän syviä laskimotukoksia (lume: 1.0 % [48/4 900 potilasta] vs. fenofibraatti 1,4 % [67/4 895]; p=0,074).

Joidenkin statiinien yhteydessä on todettu seuraavia haittatapahtumia:

- painajaiset
- muistinmenetykset
- masennus
- interstitiaalinen keuhkosairaus, yksittäistapauksia erityisesti pitkäaikaishoidon aikana (ks. kohta 4.4)
- Diabetes mellitus: Esiintymistiheys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, aiemmin todettu hypertensio).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja ryhdyttävä tukihoidotoimenpiteisiin.

Pravastatiini

Raportoiduissa yliannostustapauksissa potilailla ei ilmennyt oireita, ja laboratoriokokeiden tulokset olivat normaalit. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostusta epäiltäessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja tukihoidotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

Fenofibraatti

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostusta epäiltäessä potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja tukihoidotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa. Fenofibraatti ei poistu hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjien ja muiden lipidejä muuntavien lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: C10BA03.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Pravafenix-kapselit sisältävät fenofibraattia ja pravastatiinia, joiden vaikutustavat ovat keskenään erilaiset ja joilla on additiivinen seerumin rasva-aineita vähentävä vaikutus. Seuraavassa esitetään Pravafenix-kapseleiden kunkin vaikuttavan aineen farmakodynaamiset ja farmakokineettiset ominaisuudet.

Fenofibraatti

Fenofibraatti on fibriinihapon johdannainen, jonka lipidejä vähentävät vaikutukset ihmisessä aiheutuvat PPAR α :n (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type α) aktivoitumisesta. Lipoproteiinifraktioita koskevissa tutkimuksissa fenofibraatti on vähentänyt LDL- ja VLDL-kolesterolia. HDL-kolesterolipitoisuus on tavallisesti noussut. LDL- ja VLDL-triglyseridien määrä on vähentynyt. Kokonaisvaikutuksena on ollut LDL- ja VLDL-kolesterolin väheneminen suhteessa HDL-kolesteroliin.

Fenofibraatin kliinisessä käytössä havaittujen lipidejä vähentävien vaikutusten on muuntogeenisillä hiirillä tehdyissä *in vivo* -tutkimuksissa ja ihmisen hepatosyyttiviljelmissä selvitetty aiheutuvan PPAR α :n aktivoitumisesta. PPAR α :n aktivoitumisen kautta fenofibraatti tehostaa lipolyysia ja triglyseridipitoisten hiukkasten poistumista plasmasta aktivoimalla lipoproteiinilipaasia ja vähentämällä apoproteiini C-III:n tuotantoa. PPAR α :n aktivaatio lisää myös apoproteiinien A-I ja A-II sekä HDL-kolesterolin synteesiä.

Fibraattihoito saattaa vähentää sepelvaltimotautitapahtumia, mutta fibraattien ei ole osoitettu vähentävän kokonaiskuolleisuutta sydän- ja verisuonitautin primaari- tai sekundaaripreventiossa.

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) -rasva-ainetutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa oli mukana 5 518 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, jotka saivat simvastatiinin lisäksi fenofibraattihoitoa. Fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoidolla ei todettu olevan mitään merkitsevää eroa simvastatiinin monoterapiaan verrattuna, ensisijainen päätetapahtuma oli ei-fataalien sydäninfarktien ja aivohalvausten sekä kardiovaskulaarikuolleisuuden yhdistelmä (riskisuhde 0,92; 95 %:n luottamusväli 0,79 - 1,08; $p = 0,32$; absoluuttisen riskin väheneminen 0,74 %).

Dyslipidemiapotilaiden ennalta määritetty alaryhmä koostui potilaista, joilla lähtötilanteessa HDL-kolesteroolipitoisuus oli alimmassa tertiilissä (≤ 34 mg/dl tai 0,88 mmol/L) ja triglyseridipitoisuus ylimmässä tertiilissä (≥ 204 mg/dl tai 2,3 mmol/L). Tässä ryhmässä fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoito osoitti simvastatiinin monoterapiaan verrattuna 31 %:n suhteellisen pienenemisen ensisijaisessa yhdistetyssä päätetapahtumassa (riskisuhde 0,69; 95 %:n luottamusväli 0,49 - 0,97; $p = 0,03$; absoluuttisen riskin väheneminen: 4,95 %). Toisessa ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä sukupuolen vaikutus hoidosta saatavaan hyötyyn ($p = 0,01$), mikä osoitti mahdollista yhdistelmähoidosta saatua hyötyä miehillä ($p = 0,037$) mutta mahdollisesti suurempaa ensisijaisen päätetapahtuman riskiä naisilla, jotka saivat yhdistelmähoitoa simvastatiinin monoterapian sijasta ($p = 0,069$). Tätä ei havaittu yllä mainitussa dyslipidemiaa sairastavien potilaiden alaryhmässä, mutta ei myöskään havaittu mitään selviä todisteita siitä, että dyslipidemiaa sairastavat, fenofibraatin ja simvastatiinin yhdistelmähoitoa saavat naiset hyötyisivät tästä, eikä mahdollista haitallista vaikutusta tässä alaryhmässä voitu sulkea pois.

Hyperlipidemiapotilaiden plasman virtsahappopitoisuus on suurentunut (noin 20 %, erityisesti tyypin IV hyperlipidemiaa sairastavilla potilailla). Fenofibraatin urikosuurinen vaikutus on lisähyödyksi näille potilaille.

Pravastatiini

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin kilpaileva estäjä. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi kolesterolisynteesin nopeutta säättävää varhaista vaihetta. Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensinnäkin HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin kolesterolisynteesiä solussa. Tämä johtaa solun pinnan LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja poistumista.

Toiseksi, pravastatiini vähentää LDL:n tuotantoa estämällä LDL-kolesterolin esiasteen, VLDL-kolesterolin, synteesiä maksassa.

Pravastatiini pienentää sekä terveiden henkilöiden että hyperkolesterolemiapotilaiden seuraavia lipidiarvoja: kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, apolipoproteiini B, VLDL-kolesteroli ja triglyseridit. HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A:n pitoisuudet suurenevät.

Pravafenix

Pravastatiinin ja fenofibraatin vaikutukset täydentävät toisiaan. Pravastatiini vähentää tehokkaammin LDL-kolesterolia ja kokonaiskolesterolia, mutta sillä on vain vähäinen vaikutus triglyserideihin ja HDL-kolesteroliin. Fenofibraatti vähentää erittäin tehokkaasti triglyseridejä ja lisää HDL-kolesterolia, mutta vaikuttaa vähän LDL-kolesteroliin.

Lisäksi fibraatit pystyvät muokkaamaan LDL-kolesterolipartikkeleiden kokoa ja tiheyttä ja vähentämään siten niiden aterogeenisuutta.

Fibraattien ja statiinien yhteiskäytön on todettu myös lisäävän synergistisesti PPAR α -reseptorien transkriptioaktiivisuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Neljässä monikeskustutkimuksessa tutkimuslääkkeenä oli joko Pravafenix 40 mg/160 mg, pravastatiini (40 mg) tai simvastatiini (20 mg). Kolmeen tutkimukseen kuului 12 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu aktiivisesti kontrolloitu jakso, johon liittyi avoin jatkotutkimusvaihe, ja yksi oli 24 viikon mittainen avoin tutkimus.

Tutkimuksiin osallistui Euroopassa ja Yhdysvalloissa yhteensä 1 637 potilasta, joiden vaste oli riittämätön monoterapiana annetulle pravastatiinille (40 mg) tai simvastatiinille (20 mg).

Eurooppalainen päätutkimus oli 64 viikkoa kestänyt monikeskustutkimus, johon kuului 12 viikon mittainen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu rinnakkainen kaksoisplasebotutkimusvaihe, jossa oli kaksi tutkimusryhmää. Tutkimukseen osallistui 248 sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavaa potilasta, joilla oli suuri verisuonisairauksien riski. Potilaat satunnaistettiin kahteen tutkimusryhmään: Pravafenix 40 mg/160 mg tai pravastatiini 40 mg. Tutkimusryhmiin satunnaistettiin vain potilaita, jotka eivät saavuttaneet NCEP ATP III -ohjeissa määritettyä tavoitetasoa LDL-kolesterolin ja triglyseridien osalta (LDL > 2,6 mmol/l (100 mg/dl) ja triglyseridit > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)) saatuaan 8 viikon ajan pravastatiinia 40 mg:n annoksina (yksi tabletti kerran päivässä). Pravafenix 40 mg/160 mg -hoitoa saaneita potilaita verrattiin pravastatiinia 40 mg:n annoksina saaviin: Pravafenix vähensi merkittävästi ei-HDL-kolesterolia, LDL-kolesterolia ja triglyseridejä ja lisäsi merkittävästi HDL-kolesterolia verrattuna pravastatiiniin (40 mg tabletti).

Keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötasosta 12 viikon kuluttua potilailla, jotka saivat joko Pravafenix 40 mg/160 mg -kapseleita tai 40 mg pravastatiinia kerran päivässä

	Pravafenix 40 mg / 160 mg N ^a = 120 Keskiarvo (%)± keskivirhe ^b	Pravastatiini 40 mg N ^a = 119 Keskiarvo (%)± keskivirhe ^b	Pravafenix vs. Pravastatiini p-arvo ^c
Ei-HDL-C (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
Triglyseridit (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
Kokonaiskolester oli (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A ₁ (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 ₁	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogeeni (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 Potilaiden lukumäärä

^b Keskiarvon prosentuaalinen muutos (pienimmän neliösumman keskiarvo ± keskivirhe) lähtöarvosta, joka mitattiin 8 viikkoa kestäneen pravastatiinihoidon (40 mg) jälkeen, verrattuna 12 viikkoa kestäneen Pravafenix 40 mg/160 mg -hoidon tai pravastatiinihoidon (40 mg) jälkeen

^c Parittaisesti p-arvo on merkitsevä jos <0,05

Pravafenix 40 mg/160 mg -kapseleiden teho vahvistettiin Yhdysvalloissa tehdyssä samanlaisessa 64 viikkoa kestäneessä monikeskustutkimuksessa, johon kuului 12 viikon satunnaistettu kaksoissokkoutettu vaihe ja

jossa verrattiin Pravafenix 40 mg/160 mg -kapseleita monoterapiana annettuun fenofibraattiin (160 mg:n annoksina) ja pravastatiiniin (40 mg:n annoksina) sekamuotoista dyslipidemiaa sairastavilla potilailla . Tutkimuksessa vahvistettiin myös Pravafenix 40 mg/160 mg -kapselien lisähyöty tärkeimmille lipidiarvoille verrattuna monoterapiana annettuun pravastatiiniin 40 mg ja fenofibraattiin 160 mg .

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pravafenix-kapselien käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa lipoproteiinimetabolian häiriöt ja muut hyperlipidemiat (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Fenofibraatin ja pravastatiinin yhteiskäytön yhteydessä ei havaittu olevan kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Imeytyminen

Kerta-annostutkimuksessa Pravafenix-kapselit olivat biologisesti samanarvoisia samanaikaisesti otetun fenofibraatin ja pravastatiinin kanssa. Moniannostutkimuksessa kuitenkin todettiin, että valmiste ei ole biologisesti samanarvoinen, koska sen fenofibraattiaineesosan biologinen hyötyosuus pieneni 20 % useiden annosten jälkeen. Tämä johtuu aterian rasvapitoisuudesta.

Täten kiinteäannoksista yhdistelmävalmistetta (Pravafenix-valmistetta) ei voida pitää vaihtoehtoisena yhtä lääkeainetta sisältävien fenofibraatti- ja pravastatiinivalmisteiden yhteiskäytölle.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa Pravafenix-kapseleita annettiin kerta-annoksena ruoan kanssa ja paasto-olosuhteissa. Tutkimus osoittaa, että ruoka vaikuttaa siihen, miten nopeasti ja miten paljon lääkeainetta imeytyy kiinteäannoksisesta yhdistelmävalmisteesta. Fenofibriinihapon hyötyosuus pieneni paasto-olosuhteissa, kun fenofibraatti-pravastatiinivalmistetta 160/40 mg annettiin kerta-annoksena. Fenofibriinihapon AUC_t-arvo (pisteestimaatti) pieneni 30,94 %, AUC_∞-arvo 10,9 % ja C_{max}-arvo 68,71 %.

Pravastatiinin hyötyosuus oli suurempi paasto-olosuhteissa kuin ruoan kanssa annettuna, kun tutkimusvalmistetta (fenofibraatti/pravastatiini 160/40 mg) annettiin kerta-annoksena. AUC_∞-arvo suureni 111,88 %, AUC_t 114,06 % ja C_{max} 115,28 %. Fenofibraatin eri lääkemuotojen mukaisesti yhdistelmävalmiste suositellaan otettavaksi aterian yhteydessä, koska ruoka lisää fenofibraatin hyötyosuutta eikä sillä ole vaikutusta pravastatiinin lipidejä vähentävään vaikutukseen.

Pravastatiini

Pravastatiini annetaan suun kautta aktiivisessa muodossa. Se imeytyy nopeasti, huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Oraalisesta annoksesta imeytyy keskimäärin 34 %, ja absoluuttinen hyötyosuus on 17 %.

Ruoansulatuskanavassa oleva ruoka pienentää hyötyosuutta, mutta pravastatiinin kolesterolia vähentävä vaikutus on sama riippumatta siitä, otetaanko se ruoan kanssa vai ei.

Imeytymisen jälkeen 66 % pravastatiinista käy läpi alkureitin metabolian maksassa, joka on sen pääasiallinen vaikutuskohta ja tärkein kolesterolia syntetisoiva ja LDL-kolesterolia poistava elin. *In vitro* -tutkimuksissa pravastatiini siirtyi maksasoluihin, mutta sen otto muihin soluihin oli vähäisempää. Suuren ensikierron metabolian vuoksi ei lipidipitoisuutta vähentävän vaikutuksen suuruutta voida tarkasti ennustaa plasman pravastatiinipitoisuuksien perusteella.

Pitoisuudet plasmassa ovat suoraan verrannollisia annettuun annokseen.

Fenofibraatti

Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta suun kautta. Pitoisuus pysyy tasaisena jatkuvassa hoidossa. Fenofibraatti imeytyy parhaiten, kun se otetaan ruokailun yhteydessä. Ruoan vaikutus tehostuu rasvapitoisuuden noustessa: mitä rasvapitoisempi ateria, sitä suurempi on fenofibraatin hyötyosuus.

Jakautuminen

Pravastatiini

Noin 50 % verenkierron pravastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on noin 0,5 l/kg. Pieni määrä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon.

Fenofibraatti

Fenofibriinihappo sitoutuu voimakkaasti plasman albumiiniin (yli 99 %).

Metabolia ja eliminaatio

Pravastatiini

Pravastatiini ei metaboloidu merkittävästi sytokromi-P450-entsyymien välityksellä, eikä se näytä olevan P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä, vaan muiden kuljettajaproteiinien substraatti.

Oraalisen annon jälkeen 20 % ensimmäisestä annoksesta erittyy virtsaan ja 70 % ulosteeseen. Suun kautta annetun pravastatiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,5–2 tuntia.

Laskimoon annon jälkeen 47 % annoksesta poistuu erittymällä munuaisten kautta ja 53 % erittymällä sappeen ja metaboloitumalla. Pravastatiinin tärkein hajoamistuote on 3- α -hydroksi-isomeerinen metaboliitti. Tämän metaboliitin HMG-CoA-reduktaasin toimintaa estävä vaikutus on 2,5–10 % lähtöaineen vastaavasta vaikutuksesta.

Pravastatiinin systeeminen puhdistuma on 0,81 l/h/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/h/kg, mikä viittaa tubulussekretioon.

Fenofibraatti

Muuttumatonta fenofibraattia ei löydy plasmasta, jossa pääasiallinen metaboliitti on fenofibriinihappo. Lääke erittyy lähinnä virtsaan. Lääkeaine poistuu elimistöstä kuudessa päivässä. Fenofibraatti erittyy pääasiassa fenofibriinihappona ja sen glukuronidikonjugaattina. Fenofibriinihapon puhdistuma plasmasta on ikääntyneillä potilailla sama kuin nuoremmilla. Fenofibriinihapon eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 20 tuntia.

Kineettiset tutkimukset, joissa tutkittiin kerta-annosta ja jatkuvaa hoitoa, osoittivat, että lääkeaine ei kerry elimistöön. Fenofibriinihappo ei poistu hemodialyysissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pravastatiinin ja fenofibraatin samanaikaisen annon turvallisuutta on tutkittu rotilla. Yhteiskäyttötutkimusten toksikologiset tulokset olivat yhdenmukaisia pravastatiinin ja fenofibraatin yksittäistä antoa koskevien tulosten kanssa.

Pravastatiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella potilaalle ei aiheudu muuta vaaraa kuin valmisteen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella on odotettavissa.

Pitkään jatkuvassa altistuksessa pravastatiini voi aiheuttaa eriasteisia maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja lihassairauksia. Merkittäviä näihin kudoksiin kohdistuneita vaikutuksia havaittiin yleensä vasta, kun annokset olivat vähintään 50-kertaisia suurimpaan ihmisten saamaan annokseen (mg/kg) verrattuna. *In vitro* ja *in vivo* tehdyissä geneettisissä toksikologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu

mutageenisuuteen viittaavia muutoksia. Hiirillä tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 250 ja 500 mg/kg/vrk (> 310-kertainen annos verrattuna suurimpaan ihmisten saamaan annokseen mg/kg), sekä uros- että naarashiirten maksasolukarsinoomat ja naarashiirten keuhkoadenoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi. Rotilla tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 100 mg/kg/vrk (125-kertainen annos verrattuna suurimpaan ihmisten saamaan annokseen mg/kg), ainoastaan urosrottien maksasolukarsinoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi.

Fenofibraatti

Pitkäaikaistoksisuuden tutkimukset eivät ole tuottaneet oleellista tietoa fenofibraatin spesifisestä toksisuudesta. Mutageenisuustutkimuksissa on todettu, ettei fenofibraatilla ole mutageenisia vaikutuksia. Hiirillä ja rotilla on esiintynyt suurten annosten käytön yhteydessä maksatumoreita, jotka aiheutuvat peroksisomien proliferaatiosta. Nämä muutokset ovat spesifisiä pienille jyrsijöille, eikä niitä ole todettu muilla eläinlajeilla. Tällä ei ole merkitystä ihmisen fenofibraattihoidossa.

Hiirillä, rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole ilmennyt teratogeenisiä vaikutuksia. Embryotoksisia vaikutuksia ilmeni maternaalisen toksisuuden annostasoilla. Raskauden kesto piteni ja synnytysvaikeuksia ilmeni suurten annosten jälkeen. Vaikutusta fertiilitettiin ei ole todettu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Askorbyylipalmitaatti
Povidoni K29-32
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Talkki
Triasetiini
Natriumvetykarbonaatti
Lauroyylimakrogoliglyseridit, tyyppi 1500
Hydroksiopropyyliselluloosa
Makrogoli 20 000

Kapselin kuori

Gelatiini
Indigokarmiini
Musta rautaoksidi
Titaanidioksidi
Keltainen rautaoksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Polyamidi-alumiini-PVC/alumiini-läpöipainopakkaus
2 vuotta.

HDPE-muovipullo
3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyamidi-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus, jossa on 30, 60 tai 90 kovaa kapselia.
Läpinäkymätön valkoinen HDPE-muovipullo, jossa on 14, 30, 60 tai 90 kovaa kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/679/001-007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14 huhtikuuta 2011
Viimeinen uusimispäivämäärä: 14 tammikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä valmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimitaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III
MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kovat kapselit
pravastatiininatrium/fenofibraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg pravastatiininatriumia ja 160 mg fenofibraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja natrium. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/679/001 30 kovaa kapselia
EU/1/11/679/002 60 kovaa kapselia
EU/1/11/679/003 90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pravafenix

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kovat kapselit
pravastatiininatrium/fenofibraatti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

SMB

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS PULLOJA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kovat kapselit
pravastatiinatrium/fenofibraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg pravastatiinatriumia ja 160 mg fenofibraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja natrium. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
30 kovaa kapselia
60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Pravafenix

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO 14 JA 30 KOVAA KAPSELIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg/160 mg, kovat kapselit
pravastatiinatrium/fenofibraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg pravastatiinatriumia ja 160 mg fenofibraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja natrium.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

14 kovaa kapselia
~~30 kovaa kapselia~~

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/679/007 14 kovaa kapselia
EU/1/11/679/004 30 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLOT 60 JA 90 KOVAA KAPSELIA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravafenix 40 mg/160 mg, kovat kapselit
pravastatiinatrium/fenofibraatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää 40 mg pravastatiinatriumia ja 160 mg fenofibraattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja natrium. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

60 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/679/005 60 kovaa kapselia
EU/1/11/679/006 90 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteeseen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Pravafenix 40 mg / 160 mg, kovat kapselit pravastatiinatrium/fenofibraatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Pravafenix-kapselit ovat ja mihin niitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Pravafenix-kapseleita
3. Miten Pravafenix-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pravafenix-kapseleiden säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. MITÄ PRAVAFENIX-KAPSELIT OVAT JA MIHIN NIITÄ KÄYTETÄÄN

Pravafenix-kapselit sisältävät kahta vaikuttavaa ainetta: pravastatiinia ja fenofibraattia. Ne molemmat vaikuttavat veren kolesteroliin ja muihin rasva-arvoihin.

Pravafenix-kapseleita käytetään aikuisilla vähärasvaisen ruokavalion lisäksi

- vähentämään ”huonon” kolesterolin (LDL-kolesterolin) määrää. Pravafenix-kapselit vaikuttavat siten, että ne vähentävät kokonaiskolesterolin ja triglyserideiksi kutsuttujen veren rasvojen pitoisuuksia veressä.
- lisäämään ”hyvän” kolesterolin (HDL-kolesterolin) määrää.

Mitä minun on hyvä tietää kolesterolista ja triglyserideistä?

Kolesteroli on yksi veren rasvoista. Kokonaiskolesteroli koostuu pääasiassa LDL-kolesterolista ja HDL-kolesterolista.

LDL-kolesterolia kutsutaan usein ”huonoksi” kolesteroliksi, koska se voi kertyä verisuonten seinämiin ja muodostaa plakkia. Tämä voi ajan mittaan ahtauttaa verisuonia, jolloin veren virtaus tärkeisiin elimiin kuten sydämeen ja aivoihin voi hidastua tai estyä kokonaan. Jos veren virtaaminen estyy, seurauksena voi olla sydänkohtaus tai aivohalvaus.

HDL-kolesterolia kutsutaan usein ”hyväksi” kolesteroliksi, koska se estää ”huonoa” kolesterolia kertymästä verisuonten seinämiin ja suojaa sydäntä sydäntaudeilta.

Triglyseridit kuuluvat myös veren rasvoihin. Ne voivat lisätä sydänsairauksien vaaraa.

Yleensä korkeat veren kolesteroliarvot eivät aiheuta aluksi minkäänlaisia oireita. Lääkäri voi määrittää kolesteroliarvon yksinkertaisella verikokeella. Käy säännöllisesti lääkärissä tarkistuttamassa kolesteroliarvosia.

Pravafenix-hoitoa käytetään, jos olet aikuinen, jolla on kohonnut sydäntautien riski ja veren kolesteroli- ja triglyseridiarvoja on syytä parantaa, kun pravastatiini (statiini, kolesterolia vähentävä lääkeaine) yksinään pitää ”huonon” kolesterolin riittävän hyvin hallinnassa.

2. MITÄ SINUN ON TIEDETTÄVÄ, ENNEN KUIN OTAT PRAVAFENIX-KAPSELEITA

Älä ota Pravafenix-kapseleita

- jos olet allerginen fenofibraatille, pravastatiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on jokin maksasairaus.
- jos olet alle 18-vuotias.
- jos sinulla on jokin munuaissairaus.
- jos auringonvalo tai UV-valo on aiheuttanut sinulle allergisen reaktion (valoallergian) tai ihovaurion (valotoksisen reaktion), kun sinua on aiemmin hoidettu fibraateilla (veren rasvoja vähentävillä lääkkeillä) tai ketoprofeenilla (tulehduskipulääkkeellä, jota voidaan ottaa suun kautta tai levittää iholle hoidettaessa lihas- ja luustosairauksia, tai suun kautta kihtiin tai kuukautiskipuihin).
- jos sinulla on sappirakon sairaus.
- jos sairastat pankreatiittia (haimatulehdusta, joka aiheuttaa vatsakipuja).
- jos olet raskaana tai imetät.
- jos aiempi kolesterolilääkitys statiineihin kuuluvalla lääkkeellä (esimerkiksi simvastatiinilla, atorvastatiinilla, pravastatiinilla tai rosuvastatiinilla) tai fibraateilla (esimerkiksi fenofibraatilla tai betsafibraatilla) on aiheuttanut sinulle lihasvaivoja (esimerkiksi myopatia tai rbdomyolyysi).

Jos jokin yllä mainituista koskee sinua, älä ota Pravafenix-kapseleita. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Pravafenix-hoidon aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Pravafenix-kapseleita.

Ennen kuin aloitat Pravafenix-kapseleiden käytön, kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai on ollut sairauksia tai vaivoja.

- Kerro lääkärille kaikista sairauksistasi, myös mahdollisista allergioista.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät runsaasti alkoholia (jos ylität suositellut annokset) -tai jos sinulla on ollut jokin maksasairaus. Katso jäljempänä kohta Pravafenix-kapseleiden käyttö ruuan ja juoman kanssa.
- Lääkärin pitää ottaa verikoe ennen Pravafenix-hoidon aloittamista. Tämän verikokeen tarkoituksena on tarkistaa maksasi ja munuaistesi toiminta.
- Lääkäri saattaa myös päättää ottaa lisää verikokeita nähdäkseen, miten hyvin maksasi toimii sen jälkeen, kun olet aloittanut Pravafenix-hoidon.
- Jos sinulla on tai on ollut myastenia (sairaus, johon liittyy yleinen lihasheikkous, joissakin tapauksissa myös hengitysilihaksissa) tai silmämyastenia (sairaus, joka aiheuttaa silmälihasheikkoutta), koska statiinit voivat joskus pahentaa sairautta tai johtaa myastenian puhkeamiseen (ks. kohta 4).

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee selittämätöntä lihaskipua, -arkuutta tai -heikkoutta. Lihasoireet voivat nimittäin joissakin harvoissa tapauksissa olla vakavia, ja niihin saattaa liittyä lihaskudoksen hajoamista, mikä puolestaan voi johtaa munuaisvaurioihin. Hyvin harvoissa tapauksissa nämä oireet ovat johtaneet potilaan kuolemaan.

Kerro myös lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla on jatkuvaa lihasheikkoutta. Lisätutkimukset ja -lääkitys voivat olla tarpeen sen diagnosoimiseksi ja hoitamiseksi.

Lihisvaurioiden riski on tavallista suurempi tietyillä potilailla. Keskustele lääkärin kanssa, jos jokin seuraavista koskee sinua:

- sinulla on maksa- tai munuaisongelmia
- sinulla on kilpirauhasongelmia
- olet yli 70-vuotias
- aiempi kolesterolilääkitys statiineihin tai fibraateihin kuuluvalla lääkkeellä on aiheuttanut sinulle lihasvaivoja

- käytät tai olet seitsemän viimeisen päivän aikana käyttänyt fusidiinihappoa (bakteeri-infektioiden hoitoon käytetty lääke) suun kautta tai pistoksena; fusidiinihapon ja Pravafenix-valmisteen käyttö yhdessä voi johtaa vakaviin lihasongelmiin (rabdomyolyysi)
- sinulla tai lähisukulaisellasi on jokin perinnöllinen lihassairaus
- käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia

Kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, ennen kuin alat ottaa Pravafenix-kapseleita, jos sinulla on vaikea keuhkosairaus (esimerkiksi hengitysvaikeuksia mukaan lukien jatkuva kuiva yskä, yleisen terveydentilan heikentymistä kuten väsymystä, painonlaskua ja/tai hengenahdistusta tai kuumetta). Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, lopeta Pravafenix-kapselien käyttö ja kerro oireista lääkärille.

Tämän lääkityksen aikana lääkäri seuraa vointiasi tarkasti, jos sinulla on diabetes tai sinulla on diabeteksen puhkeamisen riski. Sinulla on todennäköisesti riski sairastua diabetekseen, jos verensokeri- ja rasva-arvosi ovat korkeat, olet ylipainoinen ja sinulla on korkea verenpaine.

Lapset ja nuoret

Älä käytä Pravafenixia, jos olet alle 18-vuotias.

Muut lääkevalmisteet ja Pravafenix-kapselit

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- Sappihappoja sitova resiini kuten kolestyramiini/kolestipoli (kolesterolia alentava lääkeaine), sillä se vaikuttaa Pravafenix-kapselien tehoon.
- Siklosporiini (eräs lääkeaine, jota annetaan usein elinsiirtopotilaille).
- Veritukoksia estävät lääkkeet, esimerkiksi varfariini, fluindioni, fenprokumoni tai asenokumaroli (verenohennuslääkkeitä)
- Antibiootti, esimerkiksi erytromysiini tai klaritromysiini, jota käytetään bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon.
- Fusidiinihappo: Jos sinun on käytettävä suun kautta otettavaa fusidiinihappoa bakteeri-infektion hoitoon, sinun on lopetettava tilapäisesti tämän lääkkeen käyttö. Lääkärisi kertoo sinulle, milloin on turvallista aloittaa Pravafenix-valmisteen käyttö uudelleen. Pravafenix-valmisteen käyttö yhdessä fusidiinihapon kanssa voi johtaa harvoissa tapauksissa lihasheikkouteen, -arkuuteen tai -kipuun (rabdomyolyysi). Ks. lisätietoja rabdomyolyysistä kohdasta 4.
- Glekapreviiri/pibrentasviiri (hepatiitti C -virustartunnan hoitoon käytetty lääke), koska se voi lisätä joitakin haittatapahtumia, myös lihasongelmia.
- tietty diabeteslääkkeiden luokka (kuten rosiglitatsoni, pioglitatsoni).

Pravafenix-kapselit ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Ota Pravafenix-kapselit aina ruuan kanssa, koska lääkeaine (fenofibraatti) imeytyy huonommin, jos Pravafenix-kapselit otetaan tyhjään mahaan.
- Käytä alkoholia hoidon aikana mahdollisimman vähän. Jos olet huolestunut siitä, miten paljon voit nauttia alkoholia hoidon aikana, keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Jos olet epävarma, noudata lääkärin ohjeita.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Pravafenix-kapseleita, jos olet raskaana, suunnittelet raskautta tai arvelet olevasi raskaana. Jos suunnittelet raskautta tai tulet raskaaksi, kerro siitä heti lääkärille. Lääkehoito täytyy keskeyttää, koska siitä voi olla haittaa sikiölle.

Älä ota Pravafenix-kapseleita, jos imetät.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pravafenix-hoito ei yleensä vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Jos hoidon aikana ilmenee huimausta, näön hämärtymistä tai kaksoiskuvia, varmistu etukäteen siitä, että kykenet ajamaan tai käyttämään konetta.

Pravafenix sisältää laktoosia ja natrium

Pravafenix-kapselit sisältävät laktoosi-nimistä sokeria. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 33,3 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per kapseli (apuaineet ja vaikuttava aine). Tämä vastaa 1,7 %suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. MITEN PRAVAFENIX-KAPSELEITA OTETAAN

Ota Pravafenix-kapseleita juuri sen verran kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Ennen Pravafenix-hoidon aloittamista sinun on aloitettava kolesterolia alentava ruokavalio.
- Jatka ruokavalion noudattamista Pravafenix-hoidon aikana.

Tavanomainen annos on yksi kapseli kerran päivässä, illalla aterian yhteydessä. Niele kapseli kokonaisuena veden kera. On tärkeätä, että otat kapselin aterian yhteydessä, sillä sen teho heikkenee, jos se otetaan tyhjään vatsaan.

Jos käytät samanaikaisesti kolestyramiinia tai jotakin muuta sappihappoja sitovaa resiniä (kolesterolia vähentävää lääkeainetta), ota Pravafenix-kapseli ainakin tunti ennen resiniä valmistetta tai 4–6 tuntia sen jälkeen. Kolestyramiini ja muut resiniä valmistet heikentävät usein muiden lääkkeiden imeytymistä, jos lääkkeet otetaan liian lähekkäin, ja siten ne saattavat heikentää Pravafenix-kapselien imeytymistä. Jos käytät jotakin ruuansulatuslääkettä (vatsahappoja neutralisoivaa lääkettä), ota Pravafenix-kapseli tunti sen jälkeen.

Jos otat enemmän Pravafenix-kapseleita kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin tai apteekkiin.

Jos unohdat ottaa Pravafenix-kapseleita

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava Pravafenix-annos tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Jos lopetat Pravafenix-kapseleiden käytön

Keskustele ensin lääkärin kanssa, ennen kuin lopetat Pravafenix-kapseleiden käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tärkeitä ja vaativat välitöntä hoitoa.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla ilmenee selittämättömiä lihaskipuja tai kramppeja, lihasarkuutta tai -heikkoutta. Hyvin harvoissa tapauksissa (1 käyttäjällä 10 000:sta) lihasoireet voivat olla vakavia, ja niihin saattaa liittyä lihaskudoksen hajoamista, mikä voi johtaa munuaisvaurioihin. Hyvin harvoissa tapauksissa nämä oireet ovat johtaneet potilaan kuolemaan.

Äkillisiä allergisia reaktioita ovat kasvojen ihon, huulten, kielen tai nielun turvotus, mikä voi vaikeuttaa hengittämistä. Nämä reaktiot ovat erittäin harvinaisia, mutta ne voivat olla vakavia. Jos näitä oireita ilmenee, kerro niistä heti lääkärille.

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 100:sta):

- Ruuansulatusongelmat: maha- tai suolistovaivat (vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja ilmavaivat, ummetus, suun kuivuminen sekä ylävatsakivut, joihin liittyy turvotusta, ja röyhtäily).
- Maksavaikutukset: seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- Epänormaali sydämensyke (sydämentykytys), verihyytymien muodostuminen laskimoihin (syvä laskimotukos) ja veritulppien aiheuttama keuhkovaltimoiden tukkeutuminen (keuhkoveritulppa).
- Ihottumat, kutina, nokkosihottuma tai herkistyminen auringonvalolle tai UV-valolle (valoherkkyysreaktiot), päänanhan tai hiusten ongelmat (myös hiustenlähtö).
- Hermostoon kohdistuvat vaikutukset: huimaus, päänsärky, unihäiriöt (kuten unettomuus ja painajaiset), pistely ja puutumisen (tuntoharhat).
- Lihäs- ja nivelkipu, selkäkipu, muutokset lihasten toiminnasta kertovien verikokeiden tuloksissa.
- Näköhäiriöt, esimerkiksi näön hämärtyminen tai kaksoiskuvat.
- Munuaisongelmat (myös verikokeissa havaittava elimistön eräiden entsyymien pitoisuuden suureneminen tai pieneneminen), virtsarakko-ongelmat (kivulias tai tihentynyt virtsaaminen, yönaikainen virtsaamisen tarve), seksuaaliset toimintahäiriöt.
- Väsymys, heikkous, influenssan kaltainen sairaus.
- Yliherkkyys.
- Veren kolesterolipitoisuuden suureneminen, veren triglyseridipitoisuuden suureneminen, LDL-kolesterolin pitoisuuden suureneminen, gamma-glutamyyli-transferraasin aktiivisuuden suureneminen (maksaehtyymi), maksakivut (ylävatsakivut vatsan oikealla puolella ja samaan aikaan mahdollisesti selkäkipu), painon nousu.
- Lihavuus.
- Lihastulehdukset ja -krampit sekä lihasheikkous.

Harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Hemoglobiinin (hapetta sitova osa veressä) aleneminen ja veren valkosolujen väheneminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (harvemmalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- Maksatulehdus, jonka oireita voivat olla ihon ja silmänvalkuaisten lievä keltaisuus, vatsakipu ja kutina.
- Lihaskudoksen hajoaminen (rabdomyolyysi), joissakin tapauksissa jänneaurio, johon voi liittyä repeämä.
- Sairaus, jonka oireena on lihas- ja ihotulehdus (dermatomyosiitti).
- Ihottuma, johon mahdollisesti liittyy nivelkipuja (punahukan kaltainen oireyhtymä).
- Pistely ja tunnottomuus (perifeerinen polyneuropatia).

Sivuvaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella):

- Jatkuva lihasheikkous.
- Lihastrepeämä.
- Ihottuma (jäkälätaudin kaltainen).
- Myasthenia gravis (sairaus, joka aiheuttaa yleistä lihasheikkoutta, joissakin tapauksissa myös hengitysilhaksissa).
- Silmämyastenia (silman lihasten heikkoutta aiheuttava sairaus)

Keskustele lääkärin kanssa, jos käsivarsissasi tai jaloissasi ilmenee heikkoutta, joka pahenee liikkumisjaksojen jälkeen, näet kahtena tai silmäluomesi roikkuu tai sinulla on nielemisvaikeuksia tai hengenahdistusta.

Joidenkin statiinien (pravastatiinin kaltaiset kolesterolilääkkeet) käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia

- Muistinmenetys
- Masennus
- Hengitysvaikeudet, mukaan lukien pitkäaikainen yskä/hengästyminen tai kuume.

- Diabetes: Tämä on todennäköisempää, jos verensokeri- ja rasva-arvosi ovat korkeat, olet ylipainoinen ja sinulla on korkea verenpaine. Lääkäri seuraa voitiasi kun käytät tätä lääkettä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. PRAVAFENIX-KAPSELEIDEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa/pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. PAKKAUKSEN SISÄLTÖ JA MUUTA TIETOA

Mitä Pravafenix sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat fenofibraatti ja pravastatiinatrium. Yksi kova kapseli sisältää 40 milligrammaa pravastatiinatriumia ja 160 milligrammaa fenofibraattia.
- Muut aineet ovat:
 - *kapselin sisältö*: laktoosimonohydraatti, mikrokiteinen selluloosa, askorbyylipalmiitti, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, talkki, triasetiini, natriumvetykarbonaatti, lauroyylimakrogoliglyseridit, hydroksipropyyliselluloosa, makrogoli 20 000.
 - *kapselin kuori*: gelatiini, indigokarmiini (E132), musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kapselit ovat kovia gelatiinikapseleita, joissa on oliivinvihreä yläosa ja vaaleanvihreä alaosa. Ne sisältävät vahamaista valkoista ja vaaleanruskeaa massaa ja tablettin. Kapselit on pakattu polyamidi-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaukseen, jossa on 30, 60 tai 90 kapselia, sekä läpinäkymättömään valkoiseen muovipulloon, jossa on 14, 30, 60 tai 90 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

Thea Pharma Ltd
Тел.: +359.2.444.24.66

Česká republika

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

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

Latvija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {pvm}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta:
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUVAN (-LUIPIEN) EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon fenofibraattia / pravastatiinia koskevaa PSUR-arviointikertomusta koskevan PRAC:n arviointikertomuksen PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot lihasrepeämistä, mukaan lukien 62 tapauksessa läheinen ajallinen yhteys, haitan väistyminen lääkityksen keskeyttämisen jälkeen (14 tapausta) ja/tai uusiutuminen uudelleen lääkitystä jatkettaessa (2 tapausta), ja kun otetaan huomioon uskottava vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että pravastatiinin ja lihasrepeämän välinen syy-yhteys on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus. PRAC päätteli, että fenofibraattia/pravastatiinia sisältävien valmisteiden tuotetietoja olisi muutettava vastaavasti.

Tarkasteltuaan PRAC:n suositusta CHMP yhtyy PRAC:n yleisiin päätelmiin ja suosituksen perusteisiin.

Perustelut myyntiluvan (myyntilupien) ehtojen muuttamiselle

Fenofibraattia / pravastatiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CHMP katsoo, että fenofibraattia / pravastatiinia sisältävän lääkkeen (sisältävien lääkkeiden) hyöty-riskisuhde säilyy ennallaan, jos valmisteyhteenvetoon ehdotetaan muutoksia.

CHMP suosittelee, että myyntiluvan (myyntilupien) ehtoja muutetaan.