

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg pravastatín natríum og 160 mg fenófíbrat.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hart hylki inniheldur 19 mg af laktósaeinhýdrat og 33.3 mg af natrín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hart hylki, með ljósgrænum meginhluta og ólífugrænu loki, sem inniheldur hvítan og drapplitan, vaxkenndan massa og töflu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pravafenix er ætlað sem viðbót við mataræði og aðra meðferð án lyfjagjafar (t.d. líkamsrækt, og að léttast) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með blandaða blóðfituaukningu, sem eru í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóma, í því skyni að draga úr magni þríglýseríða og til að auka HDL-kólesterólgildi, þegar tekist hefur að halda LDL-kólesterólgildum í skefjum með einlyfjameðferð með pravastatíni 40 mg eða með annarri miðlungs-styrkri statínmeðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Áður en meðferð hefst með Pravafenix skal útiloka aðrar hugsanlegar ástæður fyrir blandaðri blóðfituöskun og hefja staðlað matarræði sem lækkar kólesteról og þríglýseríð og halda því áfram meðan á meðferð stendur.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er hylki á dag. Halda skal áfram þeirri mataræðisráðgjöf sem hafin var fyrir meðferð.

Fylgjast skal með svörun við meðferð með því að mæla blóðfitur. Venjulega dregur snögglega úr fitugildum í sermi í kjölfar meðferðar með Pravafenix, en hætta skal meðferð ef nægileg svörun kemur ekki fram innan þriggja mánaða.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ákvörðunin um að hefja meðferð með Pravafenix skal tekin þegar búið er að meta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 Nýru og þvagfæri).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki skal gefa Pravafenix sjúklingum með miðlungs mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Sjá kafla 4.3.)

Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með að gefa Pravafenix sjúklingum með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og ekki skal gefa það sjúklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3.). Ekki er þörf á að breyta skömmtum hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi.

Börn (< 18 ára)

Notkun Pravafenix á ekki við hjá börnum (< 18 ára) við ábendingunni blandaðri blóðfituröskun (sjá kafla 4.3.).

Lyfjagjöf

Inntaka

Ráðlagður skammtur er eitt hylki tekið daglega með kvöldmat. Þar sem Pravafenix frásogast síður á tóman maga skal ávallt taka það með mat (sjá kafla 4.5. og 5.2.).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi, svo sem gallskorpulífur, eða virkur lifrarsjúkdómur, svo sem óútskýrð viðvarandi hækkun á lifrarprófum (svo sem hækkun transamínasa í sermi) sem nemur meira en 3 sinnum eðlilegum efri mörkum (ULN) (sjá kafla 4.4).
- Börn og unglingar (yngri en 18 ára).
- Miðlungs mikil eða alvarleg skerðing á nýrnastarfsemi (skilgreind sem áætluð kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín.).
- Þekkt ljósofnæmi eða ljósofnæmisviðbrögð eftir meðferð með fibrötum eða ketóprófeni.
- Sjúkdómur í gallblöðru (sjá kafla 4.4).
- Langvinn eða bráð brisbólga, nema bráð brisbólga af völdum alvarlegrar þríglýseríðhækkunar í blóði (sjá kafla 4.4).
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).
- Saga um vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu í tengslum við statín og/eða fibröt, eða staðfest hækkun kreatínínasa (CK) sem nemur meira en 5 sinnum ULN við fyrri meðferð með statínum (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lyfjahvarfaeiginleikar Pravafenix eru ekki nákvæmlega þeir sömu og við samhliða lyfjagjöf fyrirbyggjandi einlyfjameðferða, þegar það er tekið með fituríkri máltíð eða á fastandi maga. Ekki skal skipta úr samtímis lyfjagjöf með lyfjum sem innihalda fenófíbrat og pravastatín yfir í Pravafenix (sjá kafla 5.2.).

Taugakerfi

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Pravafenix ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkennum komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Stoðkerfi og stoðvefur

Eins og á við um önnur efni sem draga úr fitugildum hafa pravastatín eða fenófíbrat verið sett í samhengi við vöðvaverki, vöðvakvilla og örsjaldan rákvöðvalýsu ásamt eða án afleiðdrar nýrnabilunar. Rákvöðvalýsa er bráður og hugsanlega banvænn sjúkdómur í beinagrindarvöðvum sem kann að þróast hvenær sem er meðan á meðferð stendur og lýsir sér í viðamikilli eyðingu vöðva ásamt mikilli aukningu kreatínínasa (yfirleitt > 30 eða 40 sinnum ULN) sem leiða til vöðvarauðamigu.

Hættan á eiturverkunum á vöðva eykst þegar fibrat og 3-hýdroxý-3-metýl-glútarýl-kóenzím A (HMG CoA) redúktasahemill eru gefin saman. Íhuga skal vöðvakvilla hjá öllum sjúklingum með óútskýrð

vöðvaeinkenni svo sem verk eða eymsli, slappleika í vöðvum eða krampa í vöðvum. Í slíkum tilvikum skal mæla gildi kreatínínasa (sjá hér á eftir).

Því skal meta hugsanlegt ávinnings-/áhættuhlutfall Pravafenix vandlega áður en meðferð er hafin og fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar merki um eiturvekanir á vöðva. Tilteknir áhættuþættir, svo sem aldur > 70, skert nýrnastarfsemi, skert lifrarástarfsemi, skjaldvakabrestur, saga um eiturvekanir á vöðva vegna statíns eða fibrats, eigin eða fjölskyldusaga um arfgengar vöðvaraskanir eða misnotkun áfengis, kunna að auka hættu á eiturvekunum á vöðva og því skal mæla kreatínínasa áður en samhliða meðferð er hafin hjá þessum sjúklingum (sjá hér á eftir).

Ekki má gefa statín, þar með talið pravastatín, samhliða samsetningum af fúsidínsýru til altækrar notkunar (systemic) eða innan 7 daga frá því meðferð með fúsidínsýru var hætt. Þegar nauðsynlegt er að nota fúsidínsýru til altækrar notkunar hjá sjúklingum skal hætta statínmeðferð meðan á fúsidínsýrumeðferð stendur. Tilkynnt hefur verið um tilvik rákvöðvalýsu (banvæn tilvik þar með talin) hjá sjúklingum sem fengu fúsidínsýru og statín samhliða (sjá kafla 4.5). Ráðleggja skal sjúklingi að leita tafarlaust ráða hjá lækni ef vart verður við einkenni um þróttleysi vöðva, verk eða eymsli. Statínmeðferð má hefja aftur sjö dögum eftir síðasta skammt af fúsidínsýru. Við sérstakar aðstæður þegar þörf er á langvarandi meðferð með fúsidínsýru til altækrar notkunar, t.d. í meðferð við alvarlegum sýkingum, á eingöngu að velja fyrir sér samhliða gjöf Pravafenix og fúsidínsýru til altækrar notkunar út frá einstaklingsbundnum tilfellum og undir nákvæmu eftirliti læknis.

Áður en meðferð er hafin

Mæla skal gildi kreatínínasa áður en meðferð er hafin. Grunnigildi kreatínínasa geta einnig reynst nytsamleg sem viðmiðun ef gildin aukast síðar í samsettu meðferðinni. Við mælingu skal túlka gildi kreatínínasa í samhengi við aðra mögulega þætti sem geta valdið skammvinnum vöðvaskaða, svo sem erfiða þjálfun eða áverka á vöðva og endurtaka skal mælingu ef á þarf að halda.

Ef gildi kreatínínasa eru verulega hækkuð eða sem nemur > 5 sinnum ULN við grunnigildi skal framkvæma aðra mælingu eftir 5-7 daga. Ef gildin eru staðfest skal alls ekki hefja meðferð (sjá kafla 4.3).

Meðan á meðferð stendur

Mælt er með reglulegu eftirliti með kreatínínasa á 3 mánaða fresti meðan á fyrstu 12 mánuðum samsettrar meðferðar stendur og samkvæmt álitum læknis að þessu upphafstímabili loknu. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna strax um óútskýrða vöðvaverki, eymsli, slappleika eða krampa. Ef slíkt kemur fram skal mæla gildi kreatínínasa.

Ef veruleg hækking (> 5 sinnum ULN) á gildi kreatínínasa er greind og staðfest verður að hætta meðferð með Pravafenix. Einnig skal íhuga að hætta meðferð ef vöðvaeinkenni reynast alvarleg og valda óþægindum í daglegu lífi (burtséð frá gildi kreatínínasa). Ef grunur leikur á um arfgengan vöðvasjúkdóm hjá þessum sjúklingum er ekki mælt með að hefja meðferð með Pravafenix á ný.

Greint hefur verið frá tilvikum um ónæmismiðlaðan vöðvakvilla með drepri (immune-mediated necrotizing myopathy) sem kemur örsjaldan fyrir. Einkenni ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepri eru þrálátur nærlægur vöðvaslappleiki og hækkuð sermisgildi kreatínínasa, sem ganga ekki greiðlega til baka þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt.

Lifur og gall

Eins og á við um önnur efni sem draga úr fitugildum hefur verið tilkynnt um miðlungs mikla aukningu á transamínasagildum hjá sumum sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með pravastatíni eða fenófibrati. Í flestum tilvikum hafa transamínasagildi náð grunnigildi á ný án þess að þörf reyndist á að hætta meðferð.

Mælt er með því að fylgjast með transamínasagildum á 3 mánaða fresti á fyrstu 12 mánuðum meðferðar og samkvæmt álitum læknis að þessu upphafstímabili loknu.

Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum sem sýna hækkuð transamínasagildi og hætta skal meðferð ef aukning aspartat amínótransferasa (AST) og alanín amínótransferasa (ALT) er meiri en sem nemur 3 sinnum ULN og er viðvarandi.

Sýna skal aðgát þegar Pravafenix er gefið sjúklingum með sögu um lifrarsjúkdóm eða mikla áfengisneyslu.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem taka fenófíbrat eða pravastatín (sjá kafla 4.3). Þetta kann að tákna skort á verkun hjá sjúklingum með alvarlega þríglýseríðhækkun, bein áhrif lyfs eða afleitt fyrirbæri vegna myndunar steins eða eðju í gallrás sem veldur stíflu í gallrásinni.

Nýru og þvagfæri

Pravafenix skal ekki nota ef um er að ræða miðlungs mikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (kafla 4.3).

Mælt er með að meta áætlaða kreatínínúthreinsun á kerfisbundinn hátt við upphaf meðferðar og á 3 mánaða fresti á fyrstu 12 mánuðum samsettu meðferðarinnar og samkvæmt áliti læknis að þessu tímabili loknu.

Hætta skal meðferð ef áætluð kreatínínúthreinsun reynist < 60 ml/mín.

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um einstaka tilvik millivefslungnasjúkdóms í tengslum við sum statín, einkum við langtíma meðferð (sjá kafla 4.8). Fyrstu einkennin geta verið mæði, þurr hósti og almenn versnun heilsu (þreyta, þyngdartap og hiti). Ef grunur leikur á um að sjúklingur sé kominn með millivefslungnasjúkdóm skal hætta meðferð með Pravafenix.

Gallsteinar

Fenófíbrat kann að auka útskilnað kólesteróls í galli, sem kann að valda myndun gallsteina. Ef grunur leikur á um gallsteina á að rannsaka starfsemi gallblöðru. Hætta skal notkun Pravafenix ef gallsteinar finnast.

Bláæðasegarek

Í FIELD rannsókninni var tilkynnt um tölfræðilega marktæka aukningu á nýgengi lungnasegareks (0,7% í lyfleysuhópnum samanborið við 1,1% í fenófíbrat hópnum; $p=0,022$) og tölfræðilega ómarktæka aukningu á segamyndun í djúpbláðum (lyfleysa 1,0% 48/4900 sjúklingar) samanborið við fenófíbrat 1,4% (67/4895); $p=0,074$. Aukin hætta á bláæðasegareki kann að tengjast hækkuðu hómósysteín gildi, sem er áhættuþáttur hvað varðar segamyndun, og öðrum óþekktum þáttum. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljós. Því skal sýna aðgát hvað varðar sjúklinga með sögu um lungnasegarek.

Sykursýki

Vísbendingar eru fyrir því að flokkur statína hækki glúkósa í blóði og geti hjá sumum sjúklingum, sem eiga á hættu að fá sykursýki síðar á ævinni, valdið svo mikilli blóðsykurshækkun að þörf reynist á formlegri meðferð við sykursýki. Þyngra vegur hins vegar sú staðreynd að statín draga úr hættu á æðasjúkdómum og því ætti ekki að vera ástæða til að hætta meðferð með statínum. Fylgjast skal með sjúklingum í áhættuhóp (glúkósi á fastandi maga 5,6 til 6,9 mmól/L, BMI > 30 kg/m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur), bæði í klínísku og lífefnafræðilegu tilliti, í samræmi við landlæg tilmæli.

Samhliða notkun glecaprevírs/pibrentasvírs

Ekki er mælt með notkun Pravafenix hjá sjúklingum sem fá meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri. Samhliða notkun pravastatíns og glecaprevírs/pibrentasvírs getur aukið plasmabéttni pravastatíns og getur valdið aukningu á skammtaháðum aukaverkunum, þ.m.t. hættu á vöðvakvilla. Sjúklingar sem fá meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri skulu ekki fá meira en 20 mg á dag af pravastatíni.

Laktósi

Þetta lyf inniheldur laktósa. Sjúklingar með mjög sjaldgæfa arfgenga kvilla svo sem galaktósaóþol, heildar laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog eiga ekki að taka þetta lyf.

Natrín

Þetta lækningalyf inniheldur 33.3 mg af natrín á hvert hylki (burðarefni og virkt efni), sem jafngildir 1,7% af ráðlagðri hámarks daglegar inntöku af 2 g natrín fyrir fullorðinn einstakling samkvæmt Alþjóðaheilbrigðisstofnuninni (WBO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum fyrir Pravafenix; hins vegar hefur samhliða notkun virku efnanna hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum ekki leitt í ljós neinar óvæntar milliverkanir. Eftirfarandi lýsingar endurspeglar þær upplýsingar sem fyrir liggja um hvort virkt innihaldsefni (fenófíbrat og pravastatín).

Milliverkanir sem tengjast pravastatíni

Kólestryramín/Kólestípól

Samhliða lyfjagjöf olli u.þ.b. 40 til 50% minnkun á aðgengi pravastatíns. Ekki varð nein klínískt marktæk minnkun á aðgengi né meðferðarvirkni þegar pravastatín var gefið einni klukkustund á undan eða fjórum klukkustundum á eftir kólestryramíni eða einni klukkustund á undan kólestípóli.

Cíklósporín

Samhliða lyfjagjöf pravastatíns og cíklósporíns veldur u.þ.b. 4-faldri aukningu á útsetningu fyrir pravastatíni í blóðrásinni. Hjá sumum sjúklingum er hins vegar hugsanlegt að aukning útsetningar fyrir pravastatíni sé meiri. Mælt er með klínísku og lífefnafræðilegu eftirliti með sjúklingum sem fá þessa samsetningu.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróms P450

Pravastatín umbrotnar ekki klínískt marktækt fyrir tilstilli cýtókróms P450 kerfisins. Því má bæta lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli eða hamla cýtókróms P450 kerfinu við stöðuga meðferð með pravastatíni án þess að valda verulegum breytingum á gildum pravastatíns í blóðvökva, eins og fram hefur komið með önnur statín. Sérstaklega hefur verið sýnt fram á að ekki eru milliverkanir milli pravastatíns og tiltekinna lyfja, aðallega hvarfefni/hemlar CYP3A4 t.d. diltiazem, verapamíl, ítrakónasól, ketókonasól, próteasahemlar, greipaldinsafi og CYP2C9 hemlar (t.d. flúkónasól).

Í annarri af tveimur milliverkanarannsóknum á pravastatíni og erytrómycíni varð vart við tölfraðilega marktæka aukningu á flatarmáli undir blóðþéttniferli (AUC) (70%) og C_{max} (121%) hvað varðar pravastatín. Í svipaðri rannsókn á claritrómycíni varð vart við tölfraðilega marktæka aukningu á AUC (110%) og C_{max} (127%). Þrátt fyrir að þetta væru minniháttar breytingar skal sýna aðgát þegar pravastatín er notað ásamt erytrómycíni eða claritrómycíni.

Fúsidínsýra

Hættan á vöðvakvilla að rákvöðvalýsu meðtalinni getur aukist við samhliðagjöf fúsidínsýru til altækrar notkunar með statínum. Verkunarháttur þessarar milliverkunar (hvort sem er vegna lyfhrifa eða lyfjahvarfa eða hvort tveggja) er enn ekki þekktur. Tilkynnt hefur verið um rákvöðvalýsu (þ.m.t. nokkur dauðsföll) hjá sjúklingum sem fá þessi lyf samhliða. Ef meðferð með fúsidínsýru er nauðsynleg, skal stöðva pravastatínmeðferð meðan á meðferð með fúsidínsýru til altækrar notkunar stendur. Sjá einnig kafla 4.4.

Glecaprevír/pibrentasvír

Samhliða notkun pravastatíns og glecaprevírs/pibrentasvírs getur aukið plasmabéttni pravastatíns og getur valdið aukningu á skammtaháðum aukaverkunum, þ.m.t. hættu á vöðvakvilla. Sjúklingar sem fá meðferð með glecaprevíri/pibrentasvíri skulu ekki fá meira en 20 mg á dag af pravastatíni. Því er ekki mælt með notkun Pravafenix hjá þessum sjúklingum.

Önnur lyf

Í rannsóknum á milliverkunum varð ekki vart við neinn klínískt marktækan mun á aðgengi þegar pravastatín var gefið ásamt asetýlsalisýlsýru, sýrubindandi lyfjum (ef gefið einni klukkustund fyrir

gjöf pravastatíns), níkótínsýru eða probucol.

Milliverkanir sem tengjast fenófibrati

Gallsýruresín

Resín sem binda gallsýru draga oft úr frásogi lyfja og ef resín eru gefin samhliða skal taka fenófíbrat 1 klukkustund á undan eða 4 til 6 klukkustundum á eftir resíninu til þess að það trufli ekki frásog fenófíbrats.

Blóðþynningarlyf til inntöku

Fenófíbrat eykur áhrif blóðþynningarlyfs til inntöku og kann að auka hættu á blæðingu. Mælt er með að minnka skammt blóðþynningarlyfs sem nemur einum þriðja við upphaf meðferðar og aðlaga svo smátt og smátt ef þörf er á samkvæmt INR (*International Normalised Ratio*) eftirliti. Því er ekki mælt með þessari samsetningu.

Cíklósporín

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik afturkræfrar skerðingar á nýrnastarfsemi við samhliða lyfjagjöf fenófíbrats og cíklósporíns. Því þarf að hafa náið eftirlit með nýrnastarfsemi þessara sjúklinga og hætta meðferð með fenófibrati ef alvarlegar breytingar verða á rannsóknabreytum.

Glítazón

Nokkur tilfelli hafa verið tilkynnt um afturkræfar þverkenndar lækkanir á HDL-kólesteróli samhliðagjöf með fenófíbrats og glítazón. Þar af leiðandi er mælt með að fylgjast með HDL-kólesteróli ef Pravafenix er tekið samhliða glítazón og hætta annarri hvorri meðferð ef HDL-kólesteról er of lágt.

Milliverkanir við fæðu

Pravafenix verður að taka með fæðu þar sem fæða eykur aðgengi fenófíbrats (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Í öllum klínískum rannsóknum var sjúklingum fyrirskipað að taka Pravafenix daglega með kvöldmáltíð og ströngu matarræði var komið á fót áður en meðferð var haldið áfram. Þar sem fyrirbyggjandi upplýsingar um öryggi og verkun byggjast á lyfjagjöf með fæðu og ströngu matarræði er mælt með að gefa Pravafenix með fæðu. (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Pravafenix

Engar upplýsingar liggja fyrir um samsetta notkun pravastatíns og fenófíbrats á meðgöngu. Þessi samsetning hefur ekki verið prófuð í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Ef ekki má nota pravastatín (sjá hér á eftir), má því ekki nota Pravafenix á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Pravastatín natriúm

Ekki má nota pravastatín á meðgöngu og aðeins skal gefa það konum á barneignaraldri ef ólíklegt er að viðkomandi sjúklingar geti orðið þungaðir og þeir hafa verið fræddir um áhættuna. Sérstaka aðgát skal sýna varðandi konur á barneignaraldri til að tryggja að þær skilji vel hugsanlega áhættu tengda meðferð með pravastatíni á meðgöngu. Ef sjúklingur ætlar sér að verða þungaður skal gera læknum tafarlaust kunnugt um það og hætta notkun pravastatíns vegna hugsanlegrar áhættu fyrir fóstur.

Fenófíbrat

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun fenófíbrats á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa ekki sýnt nein vanskapandi áhrif. Sýnt hefur verið fram á eiturverkanir á fósturvísu við skammta á því bili sem olli eiturverkunum hjá mæðrum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Brjóstagjöf

Pravafenix

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á mjólkandi dýrum með Pravafenix. Þar sem ekki má nota pravastatín við brjóstagjöf mega konur sem hafa barn á brjósti því ekki nota Pravafenix (sjá kafla 4.3).

Pravastatín natrium

Lítið magn pravastatíns skilst út í brjóstamjólk; því mega konur sem hafa barn á brjósti ekki nota pravastatín (sjá kafla 4.3).

Fenófíbrat

Fenófíbrat skilst út í mjólk hjá kvenkyns rottum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað fenófíbrats og/eða umbrotsefni þess í brjóstamjólk manna.

Frjósemi

Ekki varð vart við nein áhrif á frjósemi í rannsóknum á eiturvekunum á æxlun hvað varðar bæði fenófíbrat og pravastatín (sjá kafla 5.3)

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hvað varðar samsetta notkun fenófíbrats og pravastatíns

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Pravafenix hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Við akstur eða notkun véla skal hins vegar hafa í huga að svimi og sjóntruflanir kunna að koma fram meðan á meðferð stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingu

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt var um meðan á meðferð með Pravafenix stóð voru aukning transamínasa og röskun í meltingarfærum.

Töfluskra yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum fengu fleiri en 1.566 sjúklingar Pravafenix. Aukaverkanir voru venjulega vægar og skammvinnar.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Versnun sykursýki, Offita	Sjaldgæfar
Geðræn vandamál	Svefntruflanir, svo sem svefnleysi og martröð	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Svimi, höfuðverkur, náladofi	Sjaldgæfar
Hjarta	Hjartsláttarónot	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Þaninn kviður, kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar, hægðatregða, niðurgangur, munnþurrkur, meltingarónot, ropi, vindgangur, ógleði, ónot í kvið, uppköst.	Algengar
Lifur og gall	Aukning transamínasa.	Algengar
	Verkur í lifur, aukning gammaglútamýl transferasa.	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði, ofsakláði	Sjaldgæfar

Stoðkerfi, stoðvefur og bein	Liðverkir, bakverkir, aukning kreatínínasa, vöðvakippir, verkir í vöðvum og beinum, vöðvaverkir, verkir í útlimum	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Aukning kreatíníns í blóði, minnkuð úthreinsun kreatíníns um nýru, aukin úthreinsun kreatíníns um nýru, nýrnabilun	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi, þreyta, influensulíkur sjúkdómur	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Aukning kólesteróls í blóði, aukning þríglýseríða, aukning kólesteróls með lágan eðlismassa (LDL), þyngdaraukning.	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Beinagrindarvöðvar: Í nokkrum tilfellum var tilkynnt um verulega og viðvarandi aukningu kreatínínasa (CK). Í klínískum rannsóknum reyndist nýgengi marktækrar aukningar kreatínínasa ($CK \geq 3$ sinnum ULN, ≤ 5 sinnum ULN) vera 1,92% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Pravafenix. Klínískt mikilvæg aukning kreatínínasa ($CK \geq 5$ sinnum ULN, ≤ 10 sinnum ULN án vöðvaeinkenna) kom fram hjá 0,38% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Pravafenix. Klínískt mikilvæg aukning ($CK \geq 10$ sinnum ULN án vöðvaeinkenna) kom fram hjá 0,06% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Pravafenix. (sjá kafla 4.4).

Svörun í lifur: Í nokkrum tilfellum var tilkynnt um verulega og viðvarandi aukningu transamínasa í sermi. Í klínískum rannsóknum reyndist nýgengi verulegrar aukningar transamínasa í sermi (ALT og/eða AST ≥ 3 sinnum ULN, ≤ 5 sinnum ULN) vera 0,83% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Pravafenix. Klínískt mikilvæg aukning transamínasa í sermi (ALT and/or AST ≥ 5 sinnum ULN) kom fram hjá 0,38% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Pravafenix. (sjá kafla 4.4).

Frekari upplýsingar um hvort innihaldsefni fastrar skammtasamsetningar

Pravafenix inniheldur pravastatín og fenófíbrat. Frekari aukaverkanir í tengslum við notkun lyfja sem innihalda pravastatín eða fenófíbrat, sem komu fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu og kunna hugsanlega að koma fram við notkun Pravafenix eru taldar upp hér á eftir. Tíðniflokkar byggjast á upplýsingum sem liggja fyrir í Samantektum á eiginleikum lyfs fyrir pravastatín og fenófíbrat, sem eru fáanlegar í löndum Evrópusambandsins.

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun (fenófíbrat)	Aukaverkun (Pravastatín)	Tíðni
Blóð og eitlar	Lækkun blóðrauða, fækkun hvítra blóðkorna		Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Þreyta og svimi		Mjög sjaldgæfar
		Fjöлтаugakvilli í úttaugakerfi	Mjög sjaldgæfar
		Vöðvaslensfár	Tíðni ekki þekkt
Augu		Sjóntruflanir (svo sem þokusýn og tvísýni)	Sjaldgæfar
		Augneinkenni vöðvaslensfárs	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Segarek (lungnasegarek, segamyndun í djúpláæðum)*		Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Millivefjarlungnakvillar		Tíðni ekki þekkt

Lifur og gall	Gallsteinar		Sjaldgæfar
		Gula, svæsið lifrardrep, lifrabólga	Koma örsjaldan fyrir
	Gula, fylgikvillar gallsteina (t.d. gallblöðrubólga, gallrásabólga, gallkveisa, o.s.frv.).		Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð		Húðútbrot, óeðlilegur hársvörður/hár (þ.á m. skalli)	Sjaldgæfar
		Húð- og vöðvabólga	Koma örsjaldan fyrir
	Skalli, ljósnæmiviðbrögð		Mjög sjaldgæfar
		Húðskæningur	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi, stoðvefur og bein	Vöðvakvillar (t.d. vöðvabólga, minnkaður vöðvastyrkur)		Sjaldgæfar
		Vöðvarof	Tíðni ekki þekkt
		Rákvöðvalýsa, kann að tengjast bráðri nýrnabilun sem fylgikvilla vöðvarauðamigu, vöðvakvilli (sjá kafla 4.4); vöðvabólga, fjölvöðvabólga. Einstök tilvik veiklun sína, stundum ásamt sliti. Heilkenni sem líkist rauðum úlfum.	Koma örsjaldan fyrir
	Rákvöðvalýsa	Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepri (sjá kafla 4.4).	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri:		Afbrigðileg þvaglát (svo sem sársaukafull þvaglát, tíð þvaglát, þvaglát að næturlagi)	Sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Kynlífstruflun	Kynlífstruflun	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir:		Preyta	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Aukið þvagefni í blóði		Mjög sjaldgæfar

* Í FIELD-rannsókninni (fenófíbrat rannsókn), sem var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu og framkvæmd hjá 9795 sjúklingum með sykursýki af gerð 2, kom fram tölfræðilega marktæk aukning á brisbólguþilvikum hjá sjúklingum sem fengu fenófíbrat samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,8% samanborið við 0,5%; $p = 0,031$). Í sömu rannsókn var tilkynnt um tölfræðilega marktæka aukningu á nýgengi lungnasegareks (0,7% í lyfleysuhópnum samanborið við 1,1% í fenófíbrat hópnum; $p = 0,022$) tölfræðilega ómarktæka aukningu á segamyndun í djúpbláæðum (lyfleysa: 1,0 % [48/4900 sjúklingar] samanborið við fenófíbrat 1,4% [67/4895 sjúklingar]; $p = 0,074$).

Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við tiltekin statín:

- Martröð
- Minnistap
- Þunglyndi
- Einstök tilvik millivefslungnasjúkdóms, einkum við langtíma meðferð (sjá kafla 4.4).
- Sykursýki: Tíðni fer eftir því hvort áhættuþættir eru fyrir hendi eða ekki (glúkósi í blóði á fastandi maga $\geq 5,6$ mmól/L, BMI >30 kg/m², hækkuð þriglýseríð, saga um háþrýsting).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Við ofskömmtnun skal beita einkennamiðuðum stuðningsaðgerðum.

Pravastatín

Í þeim tilvikum þar sem tilkynnt var um ofskömmtnun komu engin einkenni fram og ekki varð vart við afbrigðileg rannsóknarpróf. Ekkert sérstakt mótefni er þekkt. Ef grunur leikur á um ofskömmtnun skal veita einkennamiðaða meðferð og nota viðeigandi stuðningsaðgerðir eftir þörfum.

Fenófíbrat

Ekkert sérstakt mótefni er þekkt. Ef grunur leikur á um ofskömmtnun skal veita einkennamiðaða meðferð og nota viðeigandi stuðningsaðgerðir eftir þörfum. Fenófíbrat hverfur ekki brott með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, HMG-CoA-redúktasahemlar í blöndu með öðrum blóðfitulækkandi lyfjum, ATC flokkur: C10BA03

Lyfhrif

Pravafenix inniheldur fenófíbrat og pravastatín, sem hafa ólíka virknihætti og sýna saman fram á samleggjandi áhrif við að draga úr fitu í sermi. Eftirfarandi staðhæfingar endurspeglar lyfhrifa-/lyfjahvarfaeiginleika hvors innihaldsefnis.

Fenófíbrat

Fenófíbrat er afleiða fibrínsýru og fitulækkandi áhrif þess hjá mönnum verða fyrir áhrif virkjunar efna sem örva sértæka kjarnaviðtaka af gerðinni alfa (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha*, PPAR α). Rannsóknir á fenófíbrati í lípóprótínhlutum sýna fram á lækkuð gildi LDL og VLDL kólesteróls. HDL kólesteról gildi aukast oft. Gildi LDL og VLDL þríglýseríða lækka. Heildaráhrifin eru lækun á hlutfalli LDL og VLDL miðað við HDL.

Fitulækkandi áhrif fenófíbrats sem koma fram við klíníska notkun hafa verið útskýrð *in vivo* hjá genskeyttum músum og í ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum með virkjun efna sem örva sértæka kjarnaviðtaka af gerðinni α (PPAR α). Með þessum hætti eykur fenófíbrat fitusundrun og brotthvarf agna sem innihalda mikið magn þríglýseríða úr blóðvökva með því að virkja lípóprótín lípasa og draga úr framleiðslu apóprótíns C III. Virkjun PPAR α örvar einnig og eykur nýmyndun apóprótíns A-I, A II og HDL kólesteróls.

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með fíbrötum geti fækkað kransæðasjúkdómstilvikum en ekki hefur verið sýnt fram á að þau fækki dauðsföllum af hvaða orsök sem er, hjá þeim sem eru á fyrsta eða annars stigs forvörnum við hjarta- og æðasjúkdómum.

ACCORD rannsóknin (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) á lípíðum var slembiröðuð samanburðarrannsókn með lyfleysu sem tók til 5.518 sjúklinga með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með fenófíbrati til viðbótar við simvastatín. Enginn marktækur munur

var á meðferð með fenófíbrati ásamt simvastatíni og meðferð með simvastatíni einu sér með tilliti til samsetta aðalendapunktsins, hjartadreps sem leiddi ekki til dauða, heilaslags sem leiddi ekki til dauða og dauðsfalls vegna hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; heildarminnkun áhættu: 0,74%). Í fyrirfram tilgreindum undirhópi sjúklinga með blóðfituröskun, sem voru skilgreindir sem þeir sem höfðu HDL kólesteról í lægsta fjórðungi (≤ 34 mg/dl eða 0,88 mmól/l) og þríglýseríð í hæsta fjórðungi (≥ 204 mg/dl eða 2,3 mmól/l) í upphafi, leiddi meðferð með fenófíbrati ásamt simvastatíni til 31% hlutfallslegrar lækkunar í samanburði við meðferð með simvastatíni einu sér fyrir samsetta aðalendapunktinn (hlutfallsleg áhætta [HR] 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; heildarminnkun áhættu: 4,95%). Greining á öðrum tilgreindum undirhópi sýndi tölfræðilega marktæka milliverkun milli meðferðar og kyns ($p = 0,01$) sem bendir til hugsanlegs ávinnings af samsettri meðferð hjá körlum ($p = 0,037$) en hugsanlega meiri hættu á fyrsta endapunkti hjá konum sem fá samsetta meðferð samanborið við meðferð með simvastatíni einu sér ($p = 0,069$). Þetta kom ekki fram hjá fyrrgreindum undirhópi sjúklinga með blóðfituröskun en það var heldur ekkert sem benti til ávinnings af meðferð með fenófíbrati ásamt simvastatíni hjá konum með blóðfituröskun og ekki var hægt að útiloka hugsanleg skaðleg áhrif hjá þessum undirhópi.

Þvagsýra í blóðvökva eykst hjá u.þ.b. 20% sjúklinga með óhóflega blóðfituhækkun, einkum hjá þeim sem eru með sjúkdóm af gerð IV. Fenófíbrat hefur þvagsýrulosandi áhrif og veitir því enn frekari ávinning hjá þessum sjúklingum.

Pravastatín

Pravastatín er samkeppnishemill 3-hýdroxý-3-metýlgútaráyl-kóensíms A (HMG CoA) redúktasa, sem er ensímið sem hvatar fyrsta hraðatemprandi skrefið í framleiðslu kólesteróls og veldur fitulækkandi áhrifum á tvennan hátt. Til að byrja með hefur afturkræf og sértæk samkeppnishemilun HMG CoA redúktasa áhrif þannig að nokkuð dregur úr nýmyndun kólesteróls innan frumna. Þetta eykur fjölda LDL viðtaka á yfirborði frumna og örvar viðtakamiðluð sundrunarefnaskipti og úthreinsun LDL-kólesteróls úr blóðrás.

Í öðru lagi, hemlar pravastatín framleiðslu LDL með því að hamla nýmyndun VLDL-kólesteróls, forefnis LDL-kólesteróls, í lifur.

Hjá bæði heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með of mikið kólesteról í blóðinu lækkar pravastatín eftirfarandi fitugildi: heildarkólesteról, LDL-kólesteról, apólípóprótín B, VLDL-kólesteról og þríglýseríð; um leið hækka HDL-kólesteról og apólípóprótín A.

Pravafenix

Áhrif pravastatíns og fenófíbrats, hvors um sig, bæta hvort annað upp. Pravastatín virkar betur við að lækka LDL-kólesteról og heildarkólesteról en hefur aðeins væg áhrif á þríglýseríð og HDL-kólesteról á meðan fenófíbrat virkar vel til að draga úr þríglýseríðum og auka HDL-kólesteról en hefur lítil áhrif á LDL-kólesteról.

Auk þess geta fíbröt breytt stærð og þéttni LDL-kólesteról agna og dregið úr uppsöfnun þeirra innan slagæða.

Samsetning fibrata og statína hefur einnig reynst auka umritunarvirkni PPAR α viðtaka á samvirkandi hátt.

Verkun og öryggi

Fjórar fjölsetra rannsóknir voru framkvæmdar, ýmist á Pravafenix 40 mg/160 mg eða Pravastatíni 40 mg eða Simvastatíni 20 mg: 3 rannsóknir fólu í sér 12 vikna slembiraðað, tvíblint tímabil með virkum samanburði og opnu framlengingartímabili og ein var 24 vikna opin rannsókn. Í heild tóku 1637 sjúklinga þátt í þessum rannsóknum sem ekki höfðu fengið nægilega svörun við einlyfjameðferð með pravastatíni 40 mg eða simvastatíni 20 mg í Evrópu og Bandaríkjunum.

Í lykilrannsókninni, evrópskri, fjölsetra, 64 vikna klínískri rannsókn sem fól í sér 12 vikna slembiraðað, tvíblint, tvílyfleysu, 2-arma, samhliða rannsóknartímabil, var 248 sjúklingum með blandaða blóðfituröskun sem voru í mikilli hættu á að fá æðasjúkdóma slembiraðað í einn af

meðferðarhópunum tveimur: Pravafenix 40 mg/160 mg eða pravastatín 40 mg. Aðeins sjúklingum sem náðu ekki tilsettu NCEP ATP III marki hvað varðar LDL-kólesteról og þríglýseríð (LDL >100 mg/dl og þríglýseríð >150 mg/dl) eftir 8 vikur á pravastatíni 40 mg (1 tafla, einu sinni á dag) var slembiræðið. Sjúklingar sem fengu Pravafenix 40 mg/160 mg voru bornir saman við þá sem fengu pravastatín 40 mg: Pravafenix lækkaði verulega gildi annars kólesteróls en HDL, LDL-kólesteróls og þríglýseríða og hækkaði gildi HDL-kólesteróls mun meira en pravastatín 40 mg (tafla).

**Meðal prósentubreytingar frá grunnildi fram að viku 12
hvað varðar sjúklinga sem fengu Pravafenix 40 mg/160 mg eða Pravastatín 40 mg einu sinni á dag**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Meðal (%) ± SE ^b	PRAVASTATÍN 40 mg N ^a = 119 Meðal (%) ± SE ^b	Pravafenix samanborið við PRAVASTATÍN p-gildi ^c
Annað kólesteról en HDL (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-kólesteról (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-kólesteról (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
Þríglýseríð (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
Heildarkólesteról (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
Fibrínógen (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 Fjöldi sjúklinga

^b Meðal prósentubreyting (minnsta kvaðratameðaltal ± staðalskekkja) frá grunnildi sem mældist eftir 8 vikur á Pravastatíni 40 mg og þar til eftir 12 vikur í viðbót á Pravafenix 40 mg/160 mg eða Pravastatíni 40 mg

^c Parað p-gildi er marktækt ef <0,05

Áhrif Pravafenix 40 mg/160 mg voru staðfest í svipaðri fjölsetra, 64 vikna rannsókn með 12 vikna slembiræðið, tvíblindu tímabili í rannsókn sem var framkvæmd í Bandaríkjunum þar sem Pravafenix 40 mg/160 mg var borið saman við einlyfjameðferð með Fenófíbrati 160 mg og einlyfjameðferð með Pravastatíni 40 mg hjá sjúklingum með blandaða blóðfituröskun. Einnig var sýnt fram á vaxandi ávinning af Pravafenix 40 mg/160 mg hvað varðar fitubreytur samanborið við einlyfjameðferð með Pravastatíni 40 mg og Fenófíbrati 160 mg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Pravafenix hjá öllum undirhópum barna við röskunum á umbroti lípóprótína og annarri blóðfituhækkun (sjá kafla 4.2 hvað varðar upplýsingar um notkun fyrir börn).

5.2 Lyfjahvörf

Ekki varð vart við neinar marktækar lyfjahvarfamilliverkanir þegar fenófíbrat var gefið samhliða pravastatíni.

Frásög

Pravafenix var líffræðilega jafngilt fenófíbrati og pravastatíni sem gefið var samhliða í rannsókn á stökum skömmtum. Í rannsókn á mörgum skömmtum sýndu niðurstöðummar hins vegar að lyfið var ekki líffræðilega jafngilt þar sem aðgengi í kjölfar margra skammta var 20% lægra hvað varðar fenófíbrat hluta samsetningarinnar. Þetta er vegna fituinnihalds máltíðarinnar.

Því skal ekki líta sem svo á að skipta megi fastri skammtasamsetningu (Pravafenix) út fyrir samtímis lyfjagjöf lyfja sem innihalda aðeins fenófíbrat og pravastatín.

Rannsókn á lyfjahvörfum í kjölfar lyfjagjafar stakra skammta af Pravafenix var framkvæmd í kjölfar neyslu fæðu og á fastandi maga. Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að fæða hefur áhrif á hraða og vægi frásogs við fasta skammtasamsetningu. Aðgengi fenofibrínsýru er minna á fastandi maga í kjölfar lyfjagjafar stakra skammta af Fenófíbrat-Pravastatín 160/40 mg samsetningunni. Lækkun AUC_t, AUC_∞ og C_{max} fyrir fenofibrínsýru (punktamat) nemur 30,94%, 10,9% og 68,71% í þessari röð.

Aðgengi pravastatíns er meira í kjölfar lyfjagjafar rannsóknarlyfsins Fenófíbrats/Pravastatíns 160/40 mg á fastandi maga en í kjölfar staks skammts af lyfinu eftir að fæðu er neytt. Hækkun AUC_∞, AUC_t og C_{max} nemur 111,88%, 114,06% og 115,28% í þessari röð. Eins og á við um ýmsar samsetningar fenófíbrats er mælt með að taka föstu samsetninguna með fæðu þar sem aðgengi fenófíbrats eykst þegar það er gefið ásamt fæðu og fitulækkandi verkun pravastatíns breytist ekki.

Pravastatín

Pravastatín er gefið til inntöku í virku formi. Það frásogast hratt; hámarksgildi í sermi nást 1 til 1,5 klst eftir inntöku. Að meðaltali frásogast 34% af skammtinum sem tekinn er inn og heildar aðgengið er 17%.

Ef fæða er til staðar í meltingarvegi dregur það úr aðgengi en kólesteról lækkandi áhrif pravastatíns eru þau sömu hvort sem það er tekið með eða án fæðu.

Í kjölfar frásogs setjast 66% pravastatíns að við fyrstu umferð í lifur, sem er megin staðsetning virkni þess og megin staðsetning nýmyndunar kólesteróls og úthreinsunar LDL-kólesteróls. Rannsóknir *in vitro* sýndu að pravastatín flyst í lifrarfrumur og í nokkuð minna magni í aðrar frumur. Með hliðsjón af merkjanlegri fyrstu umferð í lifur hefur styrkur pravastatíns í blóðvökva aðeins takmarkað forspárgildi hvað varðar fitulækkandi áhrif.

Styrkur í blóðvökva er í hlutfalli við gefinn skammt.

Fenófíbrat

Hámarks styrkur í blóðvökva (C_{max}) kemur fram innan 4 til 5 klst. eftir inntöku. Styrkur í blóðvökva helst stöðugur meðan á samfelldri meðferð stendur hjá hverjum einstaklingi.

Frásog fenófíbrats eykst ef það er gefið með fæðu. Áhrif fæðu aukast eftir fituinnihaldi: eftir því sem fituinnihaldið er meira, þeim mun meira er aðgengi fenófíbrats.

Dreifing

Pravastatín

U.þ.b. 50% pravastatíns í blóðrás er bundið blóðvökvaprótínunum. Dreifingarrúmmálið er u.þ.b. 0,5 l/kg. Lítið magn pravastatíns berst í brjóstamjólk hjá mönnum.

Fenófíbrat

Fenofibrínsýra binst verulega blóðvökvaalbúmíni (meira en sem nemur 99%).

Umbrot og brotthvarf

Pravastatín

Pravastatín umbrotar ekki verulega fyrir tilstilli cýtókróms P450 og virðist ekki vera hvarfefni eða hemill P-glýkóprótíns heldur hvarfefni annarra flutningsprótína.

Í kjölfar inntöku hverfur 20% af upphaflegum skammti brott með þvagi og 70% með hægðum.

Helmingunartími pravastatíns til inntöku í blóðvökva er 1,5 til 2 klst.

Í kjölfar lyfjagjafar í bláæð hverfur 47% af skammtinum brott með útskilnaði um nýru og 53% með útskilnaði með galli og lífumbroti. Megin niðurbrotsefni pravastatíns er 3- α -hýdroxý ísómer umbrotsefnið. Þetta umbrotsefni hefur ein tíunda til einn fertugasta af HMG-CoA redúktasahemlavirkni móðurefnisins.

Kerfisbundin úthreinsun pravastatíns er 0,81 l/klst./kg og úthreinsun um nýru er 0,38 l/klst./kg sem gefur til kynna píplaseytingu.

Fenófíbrat

Greina má óbreytt fenófíbrat í blóðvökva ef megin umbrotsefnið er fenofibrínsýra. Lyfið skilst að mestu leyti út með þvagi. Nánast allt lyfið hverfur brott innan 6 daga. Fenófíbrat skilst að mestu leyti út í formi fenofibrínsýru og glúkúróníð samtengingar þess. Hjá öldruðum sjúklingum breytist greinanleg heildar úthreinsun fenofibrínsýru úr blóðvökva ekki. Helmingunartími fenofibrínsýru í blóðvökva er u.þ.b. 20 klst.

Hvarfafræðilegar rannsóknir í kjölfar lyfjagjafar með stökum skömmtum og stöðugrar meðferðar hafa sýnt að lyfið safnast ekki fyrir. Fenofibrínsýra hverfur ekki brott með blóðskilun.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggi samhliða lyfjagjafar pravastatíns og fenófíbrats var metið hjá rottum. Eiturefnafræðilegar niðurstöður í þessum rannsóknum á samhliða lyfjagjöf voru í samræmi við það sem fram kom þegar pravastatín og fenófíbrat voru gefin hvort í sínu lagi.

Pravastatín

Á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun, stafar engin önnur hættu að sjúklingi en þær sem búast má við vegna lyfjafræðilegs verkunarháttar.

Rannsóknir á endurteknum skömmtum gefa til kynna að pravastatín kunni að valda mismunandi stigum eiturverkana á lifur og vöðvakvilla; Almennt séð voru efnisleg áhrif á þessa vefi aðeins greinileg við skammta sem námu 50 sinnum hámarks skammti fyrir menn mg/kg eða meira.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni *in vitro* og *in vivo* sýndu engin merki um hættu á stökkbreytingum. Hjá músum sýndi 2 ára rannsókn á pravastatíni með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa, við skammta sem námu 250 og 500 mg/kg/dag (> 310 sinnum hámarks skammtur fyrir menn mg/kg), fram á marktæka aukningu á nýgengi þekjuvefsæxlis í lifrarfrumum hjá karlkyns og kvenkyns músum og kirtilæxli í lungum hjá kvenkyns eingöngu. Hjá rottum sýndi 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í skömmtum sem námu 100 mg/kg/dag (125 sinnum hámarks skammtur fyrir menn mg/kg) fram á tölfræðilega marktæka aukningu á nýgengi þekjuvefsæxlis í lifrarfrumum hjá karlkyns eingöngu.

Fenófíbrat

Rannsóknir á langvinnum eiturverkunum hafa ekki veitt neinar viðeigandi upplýsingar um sértækar eiturverkanir fenófíbrats. Rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum fenófíbrats hafa skilað neikvæðum niðurstöðum. Hjá rottum og músum hafa lifraræxli fundist við stóra skammta sem eru taldi stafa af fjölgun oxunarkorna. Þessar breytingar eiga sérstaklega við um nagdýr en hafa ekki komið fram hjá öðrum dýrategundum. Þetta hefur engin áhrif á meðferð hjá mönnum.

Rannsóknir á músum, rottum og kaninum leiddu engin frekari vanskapandi áhrif í ljós. Eiturverkanir á fösturvísa komu fram á því skammtabili sem olli eiturverkunum hjá mæðrum. Vart varð við lengri meðgöngu og erfiðleika við fæðingu við stóra skammta. Ekki varð vart við nein áhrif á frjósemi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Laktósaehýdrat

Örkristallaður sellúlósi

Askorbýlpalmitat

Póvidón K29-32

Natríumsterkjuglýkólat

Magnesíumsterat

Talkúm

Tríasetín

Natríumbíkarbónat

Láróýl makrógólglyseríð af gerð 1500

Hýdroxýprópýlsellúlósi

Makrógól 20 000

Hylkisskel

Gelatín

Indígókarmín

Svart járnoxíð

Títantvíoxíð

Gult járnoxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

Polýamíð-ál-PVC/ál þynnupakkningar
2 ár.

HDPE flöskur
3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Polýamíð-ál-PVC/ál þynnupakkningar með 30, 60 og 90 hörðum hylkjum.
Ógegnsæjar, hvítar HDPE flöskur með 14, 30, 60 og 90 hörðum hylkjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Laboratoires SMB s.a.

Rue de la Pastorale, 26-28

B-1080 Brussels

Belgía

sími +32 (2) 411 48 28

fax +32 (2) 411 28 28

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/679/001-007

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. apríl 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÞYNNUM****1. HEITI LYFS**

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki
pravastatín natrín/fenófíbrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg af pravastatín natríum og 160 mg af fenófíbrati

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og natrín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/679/001 30 hörð hylki
EU/1/11/679/002 60 hörð hylki
EU/1/11/679/003 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pravafenix

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki
pravastatín natrín/fenófíbrat

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

SMB

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lotunr.

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ASKJA MEÐ FLÖSKUM

1. HEITI LYFS

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki
pravastatín natrín/fenófíbrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg af pravastatín natríum og 160 mg af fenófíbrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat og natrín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki
30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Pravafenix

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**FLASKA MEÐ 14 OG 30 HÖRÐUM HYLKJUM****1. HEITI LYFS**

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki
pravastatín natrín/fenófíbrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg af pravastatín natríum og 160 mg af fenófíbrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og natrín.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki
30 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/679/007 14 hörð hylki
EU/1/11/679/004 30 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**FLÖSKUR MEÐ 60 OG 90 HÖRÐUM HYLKJUM****1. HEITI LYFS**

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki
pravastatín natrín/fenófíbrat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 40 mg af pravastatín natríum og 160 mg af fenófíbrati.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat og natrín. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/679/005 60 hörð hylki
EU/1/11/679/006 90 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEDILL

FYLGISEDILL: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Pravafenix 40 mg/160 mg hörð hylki pravastatín natrín/fenófíbrat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pravafenix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pravafenix
3. Hvernig nota á Pravafenix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pravafenix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pravafenix og við hverju það er notað

Pravafenix inniheldur tvö virk efni: pravastatín og fenófíbrat. Þau eru bæði lyf sem hafa temprandi áhrif á kólesteról/fitu.

Pravafenix er notað samhliða fitusnauðu matarræði hjá fullorðnum

- Til þess að lækka gildi 'slæms' kólesteróls (LDL kólesteról). Þetta gerir það með því að lækka gildi heildarkólesteróls og fitu sem nefnist þríglýseríð í blóðinu.
- Til þess að hækka gildi 'góðs' kólesteróls (HDL kólesteról).

Hvað ætti ég að vita um kólesteról og þríglýseríð?

Kólesteról er ein af mörgum tegundum fitu sem er að finna í blóðinu. Heildarkólesteról er að mestu leyti byggt upp af LDL og HDL kólesteróli.

LDL kólesteról er oft nefnt 'slæmt' kólesteról þar sem það getur safnast upp í veggjum slagæða og myndað fituútfellingu. Með tímanum getur þessi uppsafnaða fituútfelling stíflað slagæðarnar. Þessi stífla getur hægt á eða stöðvað blóðrennsli til mikilvægra líffæra eins og hjarta og heila. Ef blóðrennslið stöðvast getur það valdið hjartaáfalli eða heilaslagi.

HDL kólesteról er oft nefnt 'gott' kólesteról þar sem það hjálpar til við að hindra 'slæma' kólesterólið í að safnast fyrir í slagæðunum og þar sem það veitir vörn gegn hjartasjúkdómum.

Þríglýseríð eru önnur fita í blóðinu. Þau geta aukið hættu á að þú fái hjartakvilla.

Hjá flestu fólki eru engin merki um vandamál í tengslum við kólesteról til að byrja með. Læknirinn getur mælt kólesteróli hjá þér með einfaldri blóðprufu. Farðu reglulega til læknisins til þess að fylgjast með kólesteról gildum.

Pravafenix er notað sért þú fullorðinn einstaklingur sem er með aukna hættu á hjartasjúkdómum og þarf að bæta gildi kólesteróls og þríglýseríða í blóðinu ef nægileg stjórn hefur náðst á gildum 'slæma' kólesterólsins með pravastatíni einu sér eða með öðru miðlungs-sterku statíni (lyf sem lækkar kólesteról).

2. Áður en byrjað er að nota Pravafenix

Ekki má nota Pravafenix

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fenófibrati, pravastatíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú þjáist af lifrarsjúkdómi.
- ef þú ert yngri en 18 ára.
- ef þú þjáist af nýrnasjúkdómi.
- ef þú hefur fengið ljósofnæmi (ofnæmisviðbrögð vegna sólarljóss eða útfjólublárra geisla) eða ljóseiturverkanir (skemmdir á húð vegna sólarljóss eða útfjólublárra geisla) við meðferð með fibrötum (fitutemprandi lyfjum) eða ketóprófeni (bólguþandi lyfi sem hægt er að taka inn eða bera á húð við vöðva- og beinaröskunum, og taka inn við þvagsýrugigt eða tíðaverkjum)
- ef þú þjáist af gallblöðrusjúkdómi.
- ef þú þjáist af brisbólgu (bólgu í brisi sem veldur kviðverk)
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.
- ef þú hefur sögu um vöðvakvilla (t.d. sjúkdóm í vöðvum eða rákvöðvaleysingu) við meðferð með lyfjum til að meðhöndla kólesteról sem kallast 'statín' (svo sem simvastatíni, atorvastatíni, pravastatíni eða rosuvastatíni) eða fibrötum (svo sem fenófibrati og bezafibrati).

Ekki taka Pravafenix ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Pravafenix.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Pravafenix er notað.

- Segðu læknum frá öllum sjúkdómum sem þú hefur, þar með talið ofnæmi.
- Segðu læknum frá því ef þú drekkur mikið magn af áfengi (ef þú drekkur meira en ráðlagt er á sólarhring; sértu óviss skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi) (sjá hér á eftir kaflann Ef Pravafenix er tekið með mat eða drykk) -eða ef þú hefur fengið lifrarsjúkdóm.
- Læknirinn ætti að taka blóðprufu áður en þú hefur töku Pravafenix. Þetta er til þess gert að athuga hversu vel lifrin og nýrun vinna.
- Einnig er hugsanlegt að læknirinn vilji taka blóðprufur til að fylgjast með því hversu vel lifrin vinnur eftir að þú hefur töku Pravafenix.
- Ef þú ert eða hefur verið með vöðvaslensfár (sjúkdóm með útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum) eða augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdóm sem veldur slappleika í augnvöðvum) þar sem statín geta í sumum tilvikum gert ástandið verra eða valdið því að vöðvaslensfár kemur fram (sjá kafla 4).

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir óútskýrðum verk, eymslum eða slappleika í vöðvum. Þetta er nauðsynlegt vegna þess að í mjög fáum tilvikum geta vöðvakvillar reynst alvarlegir, svo sem niðurbrot vöðva sem getur valdið nýrnaskemmdum og örsjaldan hafa orðið dauðsföll.

Segið læknum eða lyfjafræðingi einnig frá því ef fram kemur þrálátur vöðvaslappleiki. Vera má að gera þurfi viðbótarannsóknir og nota önnur lyf til að greina og meðhöndla þetta ástand.

Hættan á niðurbroti vöðva er meiri hjá tilteknum sjúklingum. Láttu lækinn vita ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Lifrar- eða nýrnakvillar
- Skjaldkirtilskvillar
- Ef þú ert eldri en 70 ára
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið vöðvakvilla við meðferð með lyfjum sem lækka kólesteról, svo sem statín eða fibrat
- Ef þú tekur eða hefur á síðustu 7 dögum tekið lyf sem nefnist fúsidínsýra (lyf við sýkingum af völdum sýkla) til inntöku eða með inndælingu. Samsetning fúsidínsýru og Pravafenix getur valdið alvarlegum vöðvakvillum (rákvöðvalýsu).
- Þú eða nánasta fjölskylda eruð með arfgenga vöðvasjúkdóma
- Þú átt við áfengisvanda að stríða (drekkur reglulega mikið magn af áfengi)

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Pravafenix ef þú ert með alvarlega öndunarbílun, t.d. ef þú ert með öndunarkvilla svo sem þrálátan þurran hósta, almenna versnun heilsu svo sem þreytu, þyngdartap og/eða mæði eða hita. Ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum skaltu hætta að taka Pravafenix og láta lækinn vita.

Meðan á notkun lyfsins stendur mun lækinn hafa náið eftirlit með þér ef þú ert með sykursýki eða átt hættu á að fá sykursýki. Líklegt er að þú eigir á hættu að fá sykursýki ef þú ert með hátt sykurog og fitumagn í blóðinu, ert í yfirþyngd og ert með háan blóðþrýsting.

Börn og unglingar

Ekki taka Pravafenix ef þú ert yngri en 18 ára

Notkun annarra lyfja samhliða Pravafenix

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, eða kynnu að verða notuð. Mikilvægt er að láta lækinn vita ef þú færð þegar meðferð við einhverju eftirfarandi:

- Gallsýruresín, svo sem kólestryramín/kolestípol (lyf til að lækka kólesteról), þar sem þau hafa áhrif á virkni Pravafenix.
- Cíklósporín (lyf sem oft er notað hjá líffæraþegum).
- Lyf sem koma í veg fyrir blóðsegamyndun, svo sem warfarín, flúindíón, fenprókúmon eða acenókúmaról (blóðþynningarlyf)
- Sýklalyf, svo sem erytrómycín eða claritrómycín til að meðhöndla sýkingar af völdum baktería.
- Fúsidínsýra: Ef þú þarft að taka fúsidínsýru til inntöku til að meðhöndla bakteríusýkingu, þarftu að hætta að nota lyfið tímabundið. Læknirinn mun segja þér hvenær óhætt sé að hefja aftur notkun Pravafenix. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur notkun Pravafenix samhliða fúsidínsýru valdið vöðvaslappleika, eymslum eða verkjum (rákvöðvalýsu). Sjá nánari upplýsingar um rákvöðvalýsu í kafla 4.
- Glecaprevír/pibrentasvír (notað til að meðhöndla sýkingu af völdum lifrabólguveiru C), þar sem það getur aukið tiltekna aukaverkanir, þar með talið vöðvakvilla.
- sérstakur lyfjaflokkur til meðferðar við sykursýki (svo sem rósíglítazón, píóglítazón).

Notkun Pravafenix með mat, drykk eða áfengi

- Taktu Pravafenix ávallt með mat þar sem Pravafenix frásogast síður á fastandi maga.
- Þú ættir alltaf að halda áfengisneyslu í lágmarki. Ef þú hefur áhyggjur af því áfengismagni sem þú drekkur á meðan þú tekur lyfið skaltu ræða það við lækinn.

Ef þú ert ekki viss skaltu fylgja ráðleggingu læknis þíns.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki taka Pravafenix ef þú ert þunguð, reynir að verða þunguð eða telur að þú gætir verið þunguð. Ef þú ætlar þér að verða þunguð eða verður þunguð skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Hætta verður notkun lyfsins vegna hugsanlegrar áhættu fyrir fóstur.

Ekki taka Pravafenix ef þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Pravafenix hefur venjulega ekki áhrif á hæfni þína til að aka eða stjórna vélum. Ef þú finnur fyrir svima, þokusýn eða tvísýni meðan á meðferð stendur skaltu ganga úr skugga um að þú getir ekið og notað vélar áður en þú reynir slíkt.

Pravafenix inniheldur laktósa og natrín

Pravafenix inniheldur sykurog sem nefnist laktósi. Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol gagnvart tilteknum tegundum sykurs skaltu hafa samband við lækinn áður en þú tekur Lækningalyf. Þetta lyf inniheldur 33.3 mg af natrín (aðal innihald matar/borð salts) í hverju hylki (burðarefni og virkt efni). Þetta jafngildir 1.7% af ráðlagðri hámarks dagleggrar inntöku af natrín fyrir fullorðinn einstakling.

3. Hvernig nota á Pravafenix

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Aður en þú byrjar að taka Pravafenix, ættir þú að neyta matarræðis sem lækkar kólesteról.
- Þú skalt halda þessu matarræði áfram meðan þú tekur Pravafenix

Venjulegur skammtur er eitt hylki tekið daglega með kvöldmat. Gleypu hylkið með vatni. Mikilvægt er að taka hylkin með mat þar sem þau virka ekki eins vel ef þau eru tekin á fastandi maga.

Þegar læknirinn hefur ávísað Pravafenix ásamt kólestryramíni eða öðrum sýrubindandi resínum (lyf sem lækka kólesteról), skal taka Pravafenix 1 klukkustund á undan eða 4 til 6 klukkustundum á eftir resíninu. Þetta er vegna þess að kólestryramín eða önnur sýrubindandi resín draga oft úr frásogi lyfja þegar þau eru tekin með of stuttu millibili og geta því truflað frásog Pravafenix. Ef þú tekur lyf gegn meltingartruflunum (notuð til að hlutleysa magasýru) skaltu taka Pravafenix 1 klukkustund síðar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Pravafenix

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka, heldur skal taka venjulegan skammt af Pravafenix á venjulegum tíma næsta dag.

Ef hætt er að taka Pravafenix

Ekki hætta að taka Pravafenix nema ræða það við læknum fyrst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirfarandi tvennar aukaverkanir eru mikilvægar og kalla á tafarlaugar aðgerðir.

Láttu læknum vita tafarlaust ef þú finnur fyrir óútskýrðum verk eða kippum, eymslum eða slappleika í vöðvum. Þetta er nauðsynlegt vegna þess að örsjaldan (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), geta vöðvakvillar reynst alvarlegir, svo sem niðurbrot vöðva sem getur valdið nýrnaskemmdum og örsjaldan hafa orðið dauðsföll.

Skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð, svo sem þroti í andliti, vörum, tungu eða vélinda sem geta valdið miklum öndunarerfiðleikum. Þessar aukaverkanir koma örsjaldan fyrir en geta verið alvarlegar ef þær koma fram. Þú skalt láta læknum vita tafarlaust ef þetta gerist.

Aðrar aukaverkanir

.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Áhrif á meltingu: maga- eða garnaraskanir (kviðverkur, ógleði, uppköst, niðurgangur og vindgangur, hægðatregða, munnþurrkur, verkur í efri hluta kviðar ásamt uppþembu (meltingarónot), ropi).
- Áhrif á lifur: hækkun transamínasa í sermi.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Afbrigðilegur hjartsláttur (hjartsláttarónot), blóðsegamyndun í bláæðum (segamyndun í djúpbláæðum) og stífla í lungnaslagæðum vegna segamyndunar (lungnasegarek)
- Útbrot, húðútbrot, kláði, ofsakláði eða viðbrögð við sólarljósi eða útsetningu fyrir útfjólubláu ljósi (ljósnæmiviðbrögð), óeðlilegur hársvörður eða hár (svo sem hárlos)

- Áhrif á taugakerfi: svimi (óstöðugleikatilfinning), höfuðverkur, svefntruflanir (svo sem svefnerfiðleikar og martröð), smástingir og dofi (náladofi).
- Verkir í vöðvum og liðum (vöðvaverkir, liðverkir), bakverkir, breytingar á sumum blóðprufum á rannsóknarstofu sem varða vöðvastarfsemi.
- Sjóntruflanir, svo sem þokusýn eða tvísýni.
- Nýrnakvillar (hækkuð eða lækkuð gild tiltekinna ensíma í blóðinu, sem koma fram á prófi) blöðrukvillar (sársaukafull eða tíð þvaglát, þörf fyrir þvaglát að næturlagi), kynlífstruflun.
- Þreyta, slappleiki, inflúensulíkur sjúkdómur.
- Ofnæmi.
- Hækkað kólesteról í blóði, hækkuð þríglýseríð í blóði, hækkað LDL, hækkaður gamma-glútamýl transferasi (ýmis lifrarsím), verkur í lifur (verkur hægra megin í efri hluta kviðar, ásamt eða án verkjar í baki), aukin þyngd.
- Offita.
- Bólga í vöðvum (vöðvabólga), krampar og slappleiki í vöðvum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Minnkun blóðrauða (litarefnis í blóðinu sem flytur súrefni) og fækkun hvítkorna (hvíttra blóðfrumna).

Koma örsjaldan fyrir aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Bólga í lifur (lifrabólga), einkenni svo sem örlítill gul sliki á húð og augnhvítu (gula), kviðverkur og kláði.
- Vöðvaniðurbrot (rákvöðvalýsa), nokkur tilvik um sinavandamál, stundum ásamt sliti.
- Kvilli sem einkennist af bólgu í vöðvum og húð (húð- og vöðvabólga).
- Útbrot í húð, hugsanlega með verkjum í liðum (heilkenni sem líkist rauðum úlfum).
- Stingir og dofi (fjöltaugkvilli í úttaugakerfi).

Aukaverkanir af óþekktri tíðni (tíðni verður ekki áætluð á grundvelli fyrirbyggjandi gagna)

- Þrálátur vöðvaslappleiki.
- Vöðvarof
- Útbrot í húð (húðskæningur)
- Vöðvaslensfár (sjúkdómur sem veldur útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum).
- Augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdómur sem veldur slappleika í augnvöðvum).

Leitaðu til læknisins ef þú finnur fyrir máttleysi í hand- og fótleggjum sem versnar við endurtekna hreyfingu, færð tvísýni eða augnlok síga, átt erfitt með að kyngja eða færð mæði.

Hugsanlegar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í tengslum við tiltekin statín (sama gerð kólesteról lækandi lyfja og pravastatín)

- Minnistap
- Þunglyndi
- Öndunarvandamál, svo sem þrálátur hósti/mæði eða hiti.
- Sykursýki: Meiri hætta er á slíku ef þú ert með hátt sykur- og fitumagn í blóðinu, ert í yfirþyngd og með háan blóðþrýsting. Læknirinn mun fylgjast með þér meðan þú tekur þetta lyf.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pravafenix

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni/flöskunni á eftir Fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pravafenix inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru fenófíbrat and pravastatín natrín. Hvert hart hylki inniheldur 40 mg pravastatín natríum og 160 mg fenófíbrat.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - *innihald hylkis*: laktósaeinhýdrat, örkristallaður sellúlósi, askorbýlpalmitat, póvidón, natríumsterkjuglýkólat, magnesíumsterat, talkúm, tríasetín, natríumbíkarbónat, láróýl makróglýseríð, hýdroxýprópýlsellúlósi, makrógól 20 000.
 - *hylkisskel*: gelatín, Indígókarmín (E132), svart járnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Pravafenix og pakkingastærðir

Hylkin eru hörð gelatín hylki með ólífugrænni hettu og ljósgrænum meginhluta og þau innihalda hvítan og drapplitan vaxkenndan massa og töflu. Hylkin fást í pólýamíð-ál-PVC/ál þynnupakkingum með 30, 60 eða 90 hylkjum og í ógegnsæjum, hvítum plastflöskum með 14, 30, 60 eða 90 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað.

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.

Magyarország

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

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

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Κύπρος

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

Latvija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Tel.: + 32.2.411.48.28.

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..
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.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.