

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pravafenix 40 mg/160 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrija sāls (*Pravastatin sodium*) un 160 mg fenofibrāta (*Fenofibrate*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra cietā kapsula satur 19 mg laktozes monohidrāta un 33,3 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Cieta kapsula ar gaiši zaļu korpusu un olīvkrašas vāciņu, kas satur vaskam līdzīgu balti bēšu masu un tableti.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pravafenix indicēts kā piedeva diētai un citām nefarmakoloģiskām ārstēšanas metodēm (piem., vingrošana, svara samazināšana), pieaugušajiem pacientiem ar augstu kardiovaskulāru risku, lai ārstētu jauktu dislipidēmiju, mazinātu triglicerīdu, paaugstinātu ABL holesterīna līmeni, ja ZBL holesterīna līmenis tika kontrolēts ar 40 mg pravastatīna monoterapiju vai ar citu vidējas intensitātes statīnu shēmu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms *Pravafenix* lietošanas uzsākšanas nepieciešams izslēgt sekundāros kombinētas dislipidēmijas cēloņus, un pacientiem jāsāk ievērot standarta holesterīna un triglicerīdu līmeni pazeminošā diēta, kas jāturpina ārstēšanas laikā.

Devas

Ieteicamā deva ir viena kapsula dienā. Jāturpina pirms terapijas uzsāktie diētas ierobežojumi.

Atbildes reakcija uz terapiju jāuzrauga, nosakot lipīdu līmeni serumā. *Pravafenix* terapijai bieži seko strauja seruma lipīdu līmeņa pazemināšanās, taču terapija jāpārtrauc, ja atbilstoša atbildes reakcija nav parādīta trīs mēnešu laikā.

Īpašās populācijas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

Lēmums par *Pravafenix* terapijas uzsākšanu jāpieņem pēc nieru funkcijas izvērtēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi).

Nieru darbības traucējumi

Pravafenix ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, ko definē kā kreatinīna klīrensu < 60 ml/min (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem devas piemērošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pravafenix neiesaka pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, un tas ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija (< 18 gadus veci)

Pravafenix nav piemērots lietošanai pediatrikajā populācijā (< 18 gadus veciem) jauktas dislipidēmijas indikācijas gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamā deva ir viena kapsula dienā vakara maltītes laikā. Tā kā zāles ne tik labi uzsūcas tukšā dūšā, *Pravafenix* vienmēr jāieņem kopā ar ēdienu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smagi aknu darbības traucējumi, tostarp biliārā ciroze vai aknu slimība aktīvā fāzē, ieskaitot neizskaidrotus paaugstinātus aknu funkcijas testu rezultātus (ieskaitot seruma transamināzes paaugstināšanos), kas trīskārtīgi pārsniedz augstāko normas robežu (ANR) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Bērni un pusaudži (jaunāki par 18 gadiem).
- Vidēji smagi līdz smagi nieru darbības traucējumi (ko definē kā aprēķināto kreatīna klīrensa < 60 ml/min).
- Zināma fotoalerģija vai fototoksiska reakcija ar fibrātiem vai ketoprofēnu ārstēšanas laikā.
- Žultspūšļa slimība (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Hronisks vai akūts pankreatīts, izņemot akūtu pankreatītu, ko izraisa smaga hipertrigliceridēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Grūtniecība un zīdīšana (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Miopātijas un/ vai rabdomiolīzes gadījumi anamnēzē ar statīnu un/ vai fibrātu vai apstiprinātu kreatīna fosfokināzes (KK) paaugstināšanos, pārsniedzot ANR vairāk kā 5 reizes, iepriekšējas statīna terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pravafenix farmakokinētiskās īpašības nav pilnībā identiskas pastāvošo monoterapiju vienlaicīgai lietošanai, lietojot ar treknu pārtiku vai tukšā dūšā. Pacienti nedrīkst pāriet no fenofibrāta un pravastatīna vienlaicīgas lietošanas uz *Pravafenix* (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nervu sistēmas traucējumi

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *Myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). *Pravafenix* lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Pravastatīns vai fenofibrāts, tāpat kā citas lipīdu līmeni samazinošās vielas, var izraisīt mialģiju, miopātiju un ļoti retos gadījumos rabdomiolīzi ar sekundāru nieru mazspēju vai bez tās. Rabdomiolīze ir akūts iespējami dzīvību apdraudošs skeleta muskulatūras stāvoklis, kas var attīstīties jebkurā brīdī terapijas laikā, un kam raksturīga plaša muskuļu sabrukšana ar ievērojamu KK līmeņa paaugstināšanos (parasti > 30 vai 40 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), kas izraisa mioglobinūriju.

Muskuļu toksiskuma risks paaugstinās, ja vienlaicīgi lieto fibrātu un 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīma A (HMG-CoA) reduktāzes inhibitoru. Miopātijas iespējamība jāapsver visiem pacientiem,

kas sūdzas par neizskaidrotiem muskuļu simptomiem, piemēram, sāpēm vai jutīgumu, muskuļu vājumu vai muskuļu krampjiem. Šādos gadījumos jānosaka KK līmenis (skatīt turpmāk tekstā).

Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē potenciālā *Pravafenix* ieguvumu/ riska attiecība, un jāuzrauga, vai pacientiem neparādās muskuļu toksicitātes pazīmes. Muskuļu toksicitātes risku var paaugstināt noteikti predispozīcijas faktori, piemēram, vecums > 70, nieru darbības traucējumi, aknu darbības traucējumi, hipotireoze, muskuļu toksicitāte, lietojot statīnus vai fibrātus anamnēzē, iedzimti muskuļu traucējumi personiskajā vai ģimenes anamnēzē vai alkoholisms, un tāpēc šiem pacientiem pirms kombinētās terapijas uzsākšanas jānosaka kreatīnkināzes (KK) līmenis (skatīt turpmāk tekstā).

Statīnus, tostarp pravastatīnu, nedrīkst lietot vienlaicīgi ar sistēmiski pielietojamiem fuzidīnskābes preparātiem vai 7 dienas pēc ārstēšanas ar fuzidīnskābi pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem sistēmiska fuzidīnskābes lietošana ir būtiski nepieciešama, ārstēšanas ar fuzidīnskābi laikā nepieciešams pārtraukt ārstēšanu ar statīniem. Ziņots par rabdomiolīzi (ieskaitot dažus letālus gadījumus) pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma fuzidīnskābes un statīnu kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt ārsta palīdzību, ja viņam rodas jebkādi muskuļu bojājumu simptomi – vājums, sāpes vai jutīgums.

Ārstēšanu ar statīniem var atsākt 7 dienas pēc pēdējās fuzidīnskābes devas ievadīšanas.

Izņēmuma gadījumos, kad nepieciešama ilgstoša ārstēšana ar fuzidīnskābi, piemēram, smagu infekciju ārstēšanai, vienlaicīga *Pravafenix* un fuzidīnskābes lietošana apsverama, izvērtējot katru atsevišķu gadījumu, un tā veicama stingrā medicīnas darbinieku uzraudzībā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas

Pirms terapijas uzsākšanas jānosaka KK līmenis. Sākotnējais KK līmenis var būt noderīgs kā atsauce tādā gadījumā, ja vēlāk kombinētās terapijas laikā tas paaugstinās. Pēc KK līmeņa noteikšanas rezultāti jāinterpretē kontekstā ar citiem potenciālajiem faktoriem, kas var izraisīt pārejošus muskuļu bojājumus, piemēram, lielas slodzes treniņi vai muskuļu traumas, un nepieciešamības gadījumā KK līmenis jānosaka atkārtoti.

Ja KK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (> 5 reizes pārsniedzot ANR), tas atkārtoti jānosaka pēc 5–7 dienām, lai kontrolētu rezultātus. Ja negatīvi rezultāti apstiprinās, ārstēšanu noteikti nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā

Rekomendē veikt sistemātisku KK līmeņa uzraudzību reizi 3 mēnešos kombinētās terapijas pirmo 12 mēnešu laikā un pēc ārstējošā ārsta ieskatiem pēc šī sākotnējā perioda.

Pacientiem jālūdz nekavējoties ziņot par neizskaidrojamām muskuļu sāpēm, jutīgumu, vājumu vai krampjiem. Šādos gadījumos jānosaka KK līmenis.

Ja tiek konstatēts un apstiprināts ievērojami paaugstināts KK līmenis (> 5 reizes pārsniedzot ANR), *Pravafenix* terapija jāpārtrauc. Terapijas pārtraukšana jāapsver arī tādā gadījumā, ja muskuļu simptomi ir smagi un rada diskomfortu ikdienā (neatkarīgi no KK līmeņa). Ja attiecībā uz šādiem pacientiem ir aizdomas par iedzimtu muskuļu slimību, *Pravafenix* terapijas atsākšanu neiesaka.

Ļoti reti dažu statīnu terapijas laikā vai pēc to terapijas ziņots par imūnmediētas nekrotizējošas miopātijas (*IMNM*) gadījumiem. *IMNM* klīniski izpaužas kā pastāvīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, kas saglabājas arī pēc statīnu terapijas pārtraukšanas.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Tāpat kā lietojot citas zāles, kuras pazemina lipīdu līmeni, ziņots, ka dažiem ar pravastatīnu vai fenofibrātu ārstētiem pacientiem nedaudz paaugstinājies transamināžu līmenis. Lielākajā daļā gadījumu aknu transamināžu līmenis atgriezies normas robežās, neizraisot nepieciešamību pārtraukt ārstēšanu.

Rekomendē veikt transamināžu līmeņa uzraudzību reizi 3 mēnešos terapijas pirmo 12 mēnešu laikā un pēc ārstējošā ārsta ieskatiem pēc šī sākotnējā perioda.

Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem, kuriem paaugstinās transamināžu līmenis, un terapija jāpārtrauc, ja aspartāta aminotransferāzes (ASAT) un alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis vairāk kā 3 reizes pārsniedz ANR un ir pastāvīgs.

Jāievēro piesardzība, lietojot *Pravafenix* pacientiem ar aknu slimību vai pārmērīgu alkohola lietošanu anamnēzē.

Pankreatīts

Ziņots par pankreatītu pacientiem, kas lietojuši fenofibrātu vai pravastīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Šādi gadījumi var norādīt uz neiedarbīgumu pacientiem ar smagu hipertrigliceridēmiju, kas ir tieša zāļu iedarbība, vai arī sekundāru parādību, kas izpaužas kā žultsceļu akmeņu vai nogulšņu veidošanās, izraisot žultsvada aizsprostojanos.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Pravafenix ir kontrindicēts vidēju smagu un smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rekomendē veikt sistemātisku kreatinīna klīrensa noteikšanu ārstēšanas sākumā un reizi 3 mēnešos kombinētās terapijas pirmo 12 mēnešu laikā un pēc ārstējošā ārsta ieskatiem pēc šī sākotnējā perioda.

Terapija jāpārtrauc, ja noteiktais kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min.

Intersticiāla plaušu slimība

Pēc dažu statīnu lietošanas ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem, it īpaši pēc ilgstošas ārstēšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novērojamie simptomi var būt aizdusa, neproduktīvs

klepus un kopējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, *Pravafenix* terapija jāpārtrauc.

Holelitiāze

Fenofibrāts var palielināt holesterīna izdalīšanos žultī, kas var izraisīt holelitiāzi. Ja ir aizdomas par holelitiāzi, indicēta žultspūšļa izmeklēšana. *Pravafenix* lietošana jāpārtrauc, ja tiek konstatēti žultsakmeņi.

Venozas izcelsmes tromboemboliski notikumi

Pētījumā *FIELD* tika ziņots par statistiski nozīmīgu plaušu embolijas gadījumu skaita palielināšanos (0,7% placebo grupā salīdzinājumā ar 1,1% fenofibrāta grupā; $p=0,022$) un statistiski nenozīmīgu dziļo vēnu trombozes gadījumu skaita palielināšanos (placebo 1,0% 48/4900 pacienti) salīdzinājumā ar fenofibrātu 1,4% (67/4895); $p=0,074$). Palielināts vēnu trombozes gadījumu risks var būt saistīts ar paaugstinātu homocisteīna līmeni, kas ir trombozes riska faktors, un citiem nenoteiktiem faktoriem. Šo gadījumu klīniskais nozīmīgums nav skaidrs. Tāpēc jāievēro piesardzība pacientiem ar plaušu emboliju anamnēzē.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles paaugstina glikozes līmeni asinīs, un dažiem pacientiem, ar augstu diabēta attīstības risku, nākotnē tie var izraisīt hiperglikēmiju, kad jāpiemēro atbilstoša diabēta aprūpe. Tomēr šo risku atsver vaskulārā riska samazinājums statīnu lietošanas gadījumā un tādēļ tam nevajadzētu būt par iemeslu pārtraukt ārstēšanu ar statīniem. Riskam pakļautiem pacientiem (glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā 5,6 līdz 6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāveic klīniska un bioķīmiska novērošana saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Vienlaicīga lietošana ar glekaprevīru/pibrentasvīru

Pravafenix lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri tiek ārstēti ar glekaprevīr/pibrentasvīru.

Pravastatīna un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana var palielināt pravastatīna koncentrāciju plazmā un izraisīt no devas atkarīgu nevēlamus notikumus, tostarp miopātijas, riska pieaugumu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar glekaprevīru/pibrentasvīru, nedrīkst lietot vairāk par 20 mg pravastatīna dienā.

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, kopā laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Nātrijs

Šīs zāles satur 33,3 mg nātrija vienā kapsulā (palīgviela un aktīvā viela), kas atbilst 1,7% no PVO ieteiktās maksimālās dienas devas 2 g nātrija pieaugušajam.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Attiecībā uz *Pravafenix* nav veikti formāli mijiedarbības pētījumi; taču vienlaicīga aktīvo vielu lietošana pacientiem klīniskajos pētījumos nav izraisījusi nekādu neparedzētu mijiedarbību. Šeit norādītie apgalvojumi atspoguļo pieejamo informāciju par atsevišķajām aktīvajām vielām (fenofibrātu un pravastatīnu).

Uz pravastatīnu attiecināma mijiedarbība

Holestiramīns/Holestipols

Vienlaicīga lietošana izraisa pravastatīna bioloģiskās pieejamības samazināšanos par aptuveni 40 līdz 50%. Lietojot pravastatīnu vienu stundu pirms vai četras stundas pēc holestiramīna vai vienu stundu pirms holestipola, nenotika klīniski nozīmīga bioloģiskās pieejamības vai terapeitiskās iedarbības samazināšanās.

Ciklosporīns

Vienlaicīga pravastatīna un ciklosporīna lietošana izraisa aptuveni četrkārtīgu pravastatīna sistēmiskās iedarbības paaugstināšanos. Tomēr dažiem pacientiem pravastatīna iedarbības paaugstināšanās var būt lielāka. Rekomendē veikt pacientu, kas saņem šādu kombināciju, klīnisko un bioķīmisko uzraudzību.

Citohroma P450 metabolizētās zāles

Pravastatīnu līdz klīniski nozīmīgam līmenim nemetabolizē citohroma P450 sistēma. Tāpēc zāles, ko metabolizē citohroma P450 sistēma vai kas ir tās inhibitori, var pievienot pravastatīna uzturošajai devai, neizraisot būtiskas pravastatīna līmeņa plazmā izmaiņas, kā tas novērots ar citiem statīniem. Būtiskas farmakokinētiskās mijiedarbības ar pravastatīnu neesamība ir īpaši pierādīta attiecībā uz vairākām zālēm, jo īpaši tām, kas ir CYP3A4 substrāti/ inhibitori, piemēram, diltiazemu, verapamilu, itrakonazolu, ketokonazolu, proteāzes inhibitoriem, greipfrūtu sulu un CYP2C9 inhibitoriem (piemēram, flukonazolu).

Vienā no diviem mijiedarbības pētījumiem ar pravastatīnu un eritromicīnu tika novērots statistiski nozīmīgs pravastatīna pieaugums laukumam zem līknes (*AUC*) (70%) un *C_{max}* (121%). Līdzīgā pētījumā ar klaritromicīnu tika novērots statistiski nozīmīgs *AUC* (110%) un *C_{max}* (127%) pieaugums. Kaut gan šīs izmaiņas bija nelielas, jāievēro piesardzība, lietojot pravastatīnu vienlaicīgi ar eritromicīnu vai klaritromicīnu.

Fuzidīnskābe

Miopātijas, tostarp rabdomiolīzes, risku var palielināt vienlaicīga sistēmiskās fuzidīnskābes un statīnu ievadīšana. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks, farmakokinētisks vai abējāds) pagaidām nav zināms. Ziņots par rabdomiolīzi (ieskaitot dažus letālus gadījumus) pacientiem, kuri saņēma šādu kombināciju.

Ja nepieciešama ārstēšana ar sistēmisko fuzidīnskābi, visā fuzidīnskābes ārstēšanas laikā jāpārtrauc ārstēšana ar pravastatīnu. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

Glekaprevīrs/pibrentasvīrs

Pravastatīna un glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana var palielināt pravastatīna koncentrāciju plazmā un izraisīt no devas atkarīgu nevēlamu notikumu, tostarp miopātijas, riska

pieaugumu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar glekaprevīru/pibrentasvīru, nedrīkst lietot vairāk par 20 mg pravastatīna dienā. Tādēļ *Pravafenix* nav ieteicams šiem pacientiem.

Citas zāles

Mijiedarbības pētījumos netika novērotas statistiski nozīmīgas biopieejamības izmaiņas, lietojot pravastatīnu kopā ar acetilsalicilskābi, antacīdiem (lietojot vienu stundu pirms pravastatīna), nikotīnskābi vai probukolu.

Uz fenofibrātu attiecināma mijiedarbība

Žultsskābes sveķvielas

Žultsskābes saistošās sveķvielas bieži samazina zāļu absorbciju, un, ja vienlaicīgi lieto sveķvielas, fenofibrāts jāņem 1 stundu pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc sveķvielām, lai nekavētu fenofibrāta absorbciju.

Perorālie antikoagulanti

Fenofibrāts pastiprina perorālo antikoagulantu iedarbību un var paaugstināt asiņošanas risku. Ieteicams antikoagulantu devu samazināt par aptuveni trešdaļu terapijas sākumā un pēc tam nepieciešamības gadījumā pakāpeniski pielāgot atbilstoši *INR* (Starptautiskais normalizētais koeficients) uzraudzībai. Tāpēc šādu kombināciju neiesaka.

Ciklosporīns

Ir ziņots par atsevišķiem smagiem atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem vienlaicīgas fenofibrāta un ciklosporīna lietošanas laikā. Tāpēc jāveic rūpīga šādu pacientu nieru darbības uzraudzība un ārstēšana ar fenofibrātu jāpārtrauc, konstatējot būtiskas laboratorijas rādītāju izmaiņas.

Glitazoni

Ziņots par dažiem atgriezeniskiem paradoksālas ABL-holesterīna līmeņa pazemināšanās gadījumiem, lietojot vienlaicīgi fenofibrātu un glitazonus. Tādēļ, ja *Pravafenix* lieto vienlaicīgi ar glitazonu, ieteicams kontrolēt ABL holesterīna līmeni un pārtraukt vienu no divām terapijām, ja ABL holesterīna līmenis ir pārāk zems.

Mijiedarbība ar ēdienu

Pravafenix jālieto ar ēdienu, jo ēdiens paaugstina fenofibrāta biopieejamību (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos pacientiem tika norādīts ieņemt *Pravafenix* katru dienu vakara maltītes laikā un turpināt ievērot pirms terapijas uzsāktos diētas ierobežojumus. Tā kā pašreizējie drošības un iedarbīguma dati ir balstīti uz lietošanu kopā ar ēdienu un ievērojot diētas ierobežojumus, ieteicams *Pravafenix* lietot kopā ar ēdienu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pravafenix

Dati par pravastatīna un fenofibrātu kombinētu lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Nav veikta šīs kombinācijas testēšana reproduktīvās toksicitātes pētījumos. Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Tāpēc, ņemot vērā, ka pravastatīns ir kontrindicēts (skatīt turpmāk tekstā), *Pravafenix* ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pravastatīna nātrījs

Pravastatīns ir kontrindicēts grūtniecības laikā, un to var lietot sievietēm reproduktīvā vecumā tikai tad, ja šīm pacientēm visdrīzāk neiestāsies grūtniecība un viņas ir informētas par potenciālo risku. Ieteicams ievērot īpašu piesardzību attiecībā uz sievietēm reproduktīvajā vecumā, lai nodrošinātu pienācīgu izpratni par potenciālo risku, kas saistīts ar pravastatīna terapiju grūtniecības laikā. Ja paciente plāno grūtniecību vai grūtniecība iestājas, nekavējoties jāinformē ārsts un pravastatīna lietošana jāpārtrauc, jo pastāv potenciāls risks auglim.

Fenofibrāts

Dati par fenofibrāta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nav konstatēta teratogēniska iedarbība. Embriotoksiska iedarbība ir novērota pie devām, kas atbilst toksicitātes mātei līmenim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

Barošana ar krūti

Pravafenix

Nav veikti *Pravafenix* pētījumi ar dzīvniekiem laktācija periodā. Tāpēc, ņemot vērā pravastatīna kontraindikāciju laktācijas periodā, *Pravafenix* ir kontraindicēts krūts barošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pravastatīna nātrijs

Neliels daudzums pravastatīna izdalās mātes pienā cilvēkiem; tāpēc pravastatīns ir kontraindicēts zīdīšanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fenofibrāts

Fenofibrāts izdalās mātes pienā žurkām.

Dati par fenofibrāta un/vai tā metabolītu izdalīšanos mātes pienā cilvēkiem nav pieejami.

Fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar fenofibrātu un pravastatīnu nav novērota ietekme uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu)

Dati par kombinētas fenofibrāta un pravastatīna lietošanas ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pravafenix neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ārstēšanas laikā var rasties reiboņi un redzes traucējumi.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības *Pravafenix* terapijas laikā bija palielināts transamināzes līmenis un kuņģa-zarnu darbības traucējumi.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā. Klīniskajos pētījumos *Pravafenix* saņēma vairāk kā 1566 pacienti. Nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas un pārejošas.

Nevēlamo reakciju biežums ir norādīts atbilstoši šādiem apzīmējumiem: Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā reakcija	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstinātas jutības reakcijas	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Cukura diabēta paasinājums, aptaukošanās	Retāk
Psihiskie traucējumi	Miega traucējumi, tostarp bezmiegs un nakts murgi	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis, galvassāpes, parestēzija	Retāk
Sirds funkcijas traucējumi	Paātrināta sirdsdarbība	Retāk

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vēdera pūšanās, sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā, aizcietējumi, caureja, sausuma sajūta mutē, dispepsija, atraugas, flatulence, nelabums, diskomforta sajūta vēderā, vemšana.	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts transamināžu līmenis.	Bieži
	Sāpes, kas ir saistītas ar aknu traucējumiem, paaugstināts gamma glutamīltransferāzes līmenis.	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze, nātrene	Retāk
Skeleta-muskuļu, saistaudu un kaulu sistēmas bojājumi	Artalģija, sāpes mugurā, paaugstināta kreatīna fosfokināzes koncentrācija asinīs, muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu sāpes, mialģija, sāpes ekstremitātēs	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pazemināts kreatinīna nieru klīrenss, paaugstināts kreatinīna nieru klīrenss, nieru mazspēja	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija, nogurums, gripai līdzīga saslimšana	Retāk
Izmeklējumi	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis, svara pieaugums.	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Skeleta-muskuļu sistēma: Reti ziņots par ievērojamu un pastāvīgu kreatīna fosfokināzes (KK) koncentrācijas paaugstināšanos. Klīniskajos pētījumos būtiskas kreatīna fosfokināzes koncentrācijas paaugstināšanās (KK ≥ 3 reizes ANR, ≤ 5 reizes ANR) gadījumu daudzums bija 1,92% pacientiem, kas tika ārstēti ar *Pravafenix*. Klīniski būtiska kreatīna fosfokināzes koncentrācijas paaugstināšanās (KK ≥ 5 reizes ANR, ≤ 10 reizes ANR bez muskuļu simptomiem) tika novērota 0,38% pacientu, kas tika ārstēti ar *Pravafenix*. Klīniski būtiska paaugstināšanās (KK ≥ 10 reizes ANR bez muskuļu simptomiem) tika novērota 0,06% pacientu, kas tika ārstēti ar *Pravafenix*. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu reakcijas: Reti ziņots par ievērojamu un pastāvīgu seruma transamināžu paaugstināšanos. Klīniskajos pētījumos būtiskas seruma transamināžu paaugstināšanās (ALT un/vai AST ≥ 3 reizes ANR, ≤ 5 reizes ANR) gadījumu skaits bija 0,83% pacientiem, kas ārstēti ar *Pravafenix*. Klīniski būtiska seruma transamināžu paaugstināšanās (ALT un/vai AST ≥ 5 reizes ANR) tika novērota 0,38% pacientu, kas ārstēti ar *Pravafenix*. (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Papildu informācija par fiksētās devas kombinācijas atsevišķajām aktīvajām vielām

Pravafenix satur pravastatīnu un fenofibrātu. Šeit norādītas papildu nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar zāļu, kas satur pravastatīnu vai fenofibrātu, lietošanu un novērotas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē, un kas, iespējams, var notikt, lietojot *Pravafenix*. Biežuma kategorijas ir balstītas uz pieejamo informāciju no pravastatīna un fenofibrāta zāļu aprakstiem, kas pieejami Eiropas Savienībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā reakcija (fenofibrāts)	Nevēlamā reakcija (Pravastatīns)	Biežums
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Pazemināts hemoglobīna līmenis, samazināts balto asinsķermenīšu daudzums		Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Nogurums un reibonis		Reti
		Perifērā polineuropātija	Ļoti reti
		Myasthenia gravis	Nav zināmi
Acu bojājumi		Redzes traucējumi (tostarp neskaidra redze un dubultošanās)	Retāk
		Acu miastēnija	Nav zināmi

Asinsvadu sistēmas traucējumi	Trombembolija (plaušu embolija, dziļo vēnu tromboze)*		Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Intersticiālā pneimonija		Nav zināmi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Holelitiāze		Retāk
		Dzelte, fulminanta aknu nekroze, hepatīts	Ļoti reti
	Dzelte, holelitiāzes komplikācijas (piemēram, holecistīts, holangīts, biliāra kolika, u.c.).		Nav zināmi
Ādas un zemādas audu bojājumi		Ādas izsitumi, galvas matainās daļas / matu bojājumi (tostarp alopēcija)	Retāk
		Dermatomiozīts	Ļoti reti
	Alopēcija, fotosensibilizācijas reakcijas		Reti
		Lihenoīdi izsitumi	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu bojājumi (piemēram, miozīts, muskuļu vājums)		Retāk
		Muskuļu plīsums	Nav zināmi
		Rabdomiolīze, kas var būt saistīta ar akūtu nieru mazspēju, kas ir sekundāra mioglobīnūrijai, miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu); miozīts, polimiozīts. Atsevišķi cīpslu bojājumu gadījumi, kam kā komplikācija dažreiz pievienojas plīsums. Sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms.	Ļoti reti
	Rabdomiolīze	Imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu).	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:		Urīnēšanas traucējumi (tostarp dizūrija, bieža urinēšana, niktūrija)	Retāk
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Seksuāla disfunkcija	Seksuāla disfunkcija	Retāk
Vispārēji traucējumi:		Nogurums	Retāk
Izmeklējumi	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs		Reti

*Pētījumā *FIELD* (fenofibrāta pētījumā), kas bija randomizēts placebo kontrolēts pētījums, kas tika veikts 9795 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu; pacientiem, kas saņēma fenofibrātu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas saņēma placebo, novēroja statistiski nozīmīgas pankreatīta paaugstināšanās gadījumus (0,8% salīdzinājumā ar 0,5%; $p = 0,031$). Tajā pat pētījumā tika ziņots par statistiski nozīmīgu plaušu embolijas gadījumu skaita palielināšanos (0,7% placebo grupā salīdzinājumā ar 1,1% fenofibrāta

grupā; $p = 0,022$) un statistiski nenožīmīgu dziļo vēnu trombozes gadījumu skaita palielināšanos (placebo: 1,0% [48/4900 pacienti] salīdzinājumā ar fenofibrātu 1,4% [67/4895 pacienti]; $p = 0,074$).

Saistībā ar dažiem statistiskiem ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām:

- Nakts murgi
- Atmiņas zudums
- Depresija
- Atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, jo īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Cukura diabēts. Biežums būs atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiska ārstēšana un atbalstoši pasākumi.

Pravastatīns

Ziņotie pārdozēšanas gadījumi bija asimptomātiski un neizraisīja laboratorijas testu rādītāju izmaiņas. Specifisks antidots nav zināms. Ja pastāv bažas par pārdozēšanu, jāveic simptomātiska ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk atbilstoši uzturoši pasākumi.

Fenofibrāts

Specifisks antidots nav zināms. Ja pastāv bažas par pārdozēšanu, jāveic simptomātiska ārstēšana un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk atbilstoši uzturoši pasākumi. Fenofibrātu nevar izdalīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: lipīdu līmeni modificējoši līdzekļi, *HMG CoA* reduktāzes inhibitori kombinācijā ar citiem lipīdu līmeni modificējošiem līdzekļiem, ATĶ kods: C10BA03

Farmakodinamiskā iedarbība

Pravafenix satur fenofibrātu un pravastatīnu, kam ir atšķirīgi iedarbības veidi un kas uzrāda papildinošu iedarbību attiecībā uz lipīdu līmeņa serumā samazināšanu. Šeit norādītie apgalvojumi atspoguļo *Pravafenix* atsevišķo aktīvo vielu farmakodinamiskās/ farmakokinētiskās īpašības.

Fenofibrāts

Fenofibrāts fibrīnskābes atvasinājums, kura lipīdu līmeni modificējošo iedarbību, par kuru ziņo attiecībā uz cilvēkiem, nodrošina ar peroksisomas proliferatoru aktivēto receptoru tipa alfa ($\text{PPAR}\alpha$) aktivizēšanu. Pētījumos ar fenofibrātu uz lipoproteīnu daļiņām konstatēta ZBL un L₁ZBL holesterīna līmeņa samazināšanās. ABL holesterīna līmenis bieži ir paaugstināts. ZBL un L₁ZBL triglicerīdu līmenis ir pazemināts. Vispārējā iedarbība ir zema un ļoti zema blīvuma lipoproteīnu attiecības pret augsta blīvuma lipoproteīniem samazināšanās.

Fenofibrāta lipīdu līmeni modificējošās īpašības, kas novērotas klīniskajā praksē, ir izskaidrotas *in vivo* ar transgēniskām pelēm un cilvēku hepatocītu kultūru, aktivējot peroksisomas proliferatoru

aktivēto receptoru tipu alfa α (PPAR α). Ar šo mehānismu fenofibrāts paaugstina lipolīzi un daļiņu ar augstu triglicerīdu saturu izdalīšanu no plazmas, aktivējot lipoproteīnu lipāzi un samazinot apoproteīna C-III veidošanos. PPAR α aktivēšana izraisa arī apoproteīnu A-I, A-II un ABL holesterīna sintēzes palielināšanos.

Pierādīts, ka ārstēšana ar fibrātiem var samazināt koronārās sirds slimības notikumu skaitu, bet nav pierādīts, ka tie var samazināt jebkāda cēloņa mirstību kardiovaskulāras slimības primārā vai sekundārā profilaksē. Lipīdu pētījums Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) bija randomizēts, placebo kontrolēts pētījums, kur bija iekļauti 5518 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar simvastatīnu, ko papildināja ar fenofibrātu. Fenofibrāta plus simvastatīna terapija neuzrādīja nekādu atšķirību salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju jauktajā primārajā galarezultātā attiecībā uz miokarda infarktu bez letāla iznākuma, insultu bez letāla iznākuma un kardiovaskulāru nāvi (risks koeficients [HR] 0,92; 95% TI 0,79–1,08; $p=0,32$; absolūtā riska samazinājums: 0,74%). Iepriekš precizētā dislipidēmijas pacientu apakšgrupā, kas šādi tika definēti ABL-H zemākajā tercīlē (≤ 34 mg/dl vai 0,88 mmol/l) un TG augstākajā tercīlē (≥ 204 mg/dl vai 2,3 mmol/l) sākotnējā stāvoklī, fenofibrāta plus simvastatīna terapija uzrādīja 31% relatīvo samazinājumu, salīdzinot ar simvastatīna monoterapiju, jauktajā primārajā galarezultātā (risks koeficients [HR] 0,69; 95% TI 0,49–0,97; $p=0,03$; absolūtā riska samazinājums: 4,95%). Citas iepriekš noteiktās apakšgrupas analizē konstatēta statistiski nozīmīga no dzimuma atkarīga mijiedarbība ($p=0,01$), kas liecināja par iespējamu kombinētas terapijas ieguvumu vīriešiem ($p=0,037$) un iespējami augstāku risku attiecībā uz primāro galarezultātu sievietēm, kuras tika ārstētas ar kombinētu terapiju, salīdzinājumā ar simvastatīna monoterapiju ($p=0,069$). Tas netika konstatēts iepriekšminētajā dislipidēmijas pacientu apakšgrupā, bet nav arī skaidru pierādījumu par ieguvumu sievietēm ar dislipidēmiju, kas tika ārstētas ar fenofibrātu plus simvastatīnu, un nevar izslēgt iespējamu kaitīgu ietekmi uz šo apakšgrupu.

Aptuveni 20% hiperlipidēmijas pacientu, jo īpaši tiem, kuriem ir IV tipa slimība, urīnskābes līmenis plazmā ir paaugstināts. Fenofibrātam piemīt urīkozūriskā iedarbība, un tāpēc šādiem pacientiem tas sniedz papildus ieguvumu.

Pravastatīns

Pravastatīns ir konkurējošs 3-hidroksi-3-metilglutarila-koenzīma (HMG CoA) reduktāzes inhibitors, enzīms, kas iedarbojas kā holesterīna biosintēzes agras pakāpes ierobežošanas katalizators un nodrošina lipīdu līmeņa samazinošo iedarbību divos veidos. Pirmkārt, ar atgriezenisku un specifisku konkurējoša HMG-CoA reduktāzes inhibitora iedarbību tas nedaudz samazina intracelulārā holesterīna sintēzi. Tā rezultātā palielinās ZBL receptoru skaits uz šūnu virsmas un paaugstinās receptoru pastarpinātais katabolisms un cirkulējošā ZBL holesterīna klīrenss.

Otrkārt, pravastatīns kavē ZBL veidošanos, kavējot Δ^5 ZBL holesterīna, kas ir ZBL holesterīna prekursors, sintēzi aknās.

Gan veseliem cilvēkiem, gan pacientiem ar hiperholesterolēmiju pravastatīns samazina šādu lipīdu līmeni: kopējais holesterīns, ZBL holesterīns, apolipoproteīns B, Δ^5 ZBL holesterīns un triglicerīdi; bet ABL holesterīna un apolipoproteīna A līmenis tiek paaugstināts.

Pravafenix

Pravastatīna un fenofibrāta attiecīgā iedarbība ir savstarpēji papildinoša. Pravastatīna iedarbība ir efektīvāka ZBL-H un kopējā holesterīna līmeņa samazināšanā, bet tā ir ļoti neliela attiecībā uz TG un ABL-H, bet fenofibrāts ir ļoti iedarbīgs attiecībā uz TG līmeņa samazināšanu un ABL-H līmeņa paaugstināšanu, taču ar nelielu iedarbību uz ZBL-H.

Turklāt, fibrātiem piemīt spēja mainīt ZBL-H daļiņu izmēru un blīvumu, lai padarītu tās mazāk aterogēnas.

Ir arī pierādīts, ka fibrāti un statīni apvienojumā sinerģiski pastiprina PPAR α receptoru transkripcijas aktivitāti.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Tika veikti četri multicentru pētījumi ar vai nu *Pravafenix* 40 mg/160 mg vai *Pravastatin* 40 mg, vai *Simvastatin* 20 mg: 3 pētījumi ietvēra 12 nedēļu randomizētu dubultaklu aktīvi kontrolētu periodu ar atvērtu paplašinātu fāzi, un viens bija 24 nedēļu atvērts paplašināts pētījums. Kopā šie pētījumi aptvēra 1637 pacientus, kuriem nebija bijusi pietiekama atbildes reakcija uz pravastatīna 40 mg monoterapiju vai simvastatīna 20 mg monoterapiju, Eiropā un ASV.

Pivotālā Eiropas multicentru 64 nedēļu klīniskā pētījumā, kas ietvēra 12 nedēļu randomizētu, dubultaklu, dubultmaskētu, 2 paralēlu terapijas grupu pētījumu periodu, 248 pacienti ar augstu vaskulāro risku tika randomizēti vienā no divām terapijas grupām: *Pravafenix* 40 mg/160 mg vai *Pravastatin* 40 mg. Randomizēti tika tikai tie pacienti, kuri pēc 8 nedēļu *Pravastatin* 40 mg (1 tablete vienu reizi dienā) terapijas nebija sasnieguši NCEP ATP III mērķa ZBL-H un triglicerīda līmeņa mērķus (ZBL >100 mg/dl un TG >150 mg/dl). Pacienti, kas saņēma *Pravafenix* 40 mg/160 mg, tika salīdzināti ar pacientiem, kas saņēma *Pravastatin* 40 mg: *Pravafenix* ievērojami pazemināja ne-ABL-H, ZBL-H, TG un ievērojami paaugstināja ABL-H lielākā mērā nekā *Pravastatin* 40 mg (skatīt tabulu).

Vidējās procentuālās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 12. nedēļai pacientiem, kas saņēmuši *Pravafenix* 40 mg/160 mg vai *Pravastatin* 40 mg devu katru dienu

	<i>Pravafenix</i> 40 mg/160 mg N ^a = 120 Vidējais (%)± SE ^b	<i>PRAVASTATIN</i> 40 mg N ^a = 119 Vidējais (%)± SE ^b	<i>Pravafenix</i> pret <i>PRAVASTATIN</i> p-vērtība ^c
Ne-ABL-H (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
ZBL-H (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
ABL-H (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A _I (g/L)	+5,5 ± 0,99	+2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/L)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A _I	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogēns (g/L)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
Aj-CRO (mg/L)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Pacientu skaits

^b Vidējās procentuālās izmaiņas (vidējā vērtība pēc mazāko kvadrātu metodes ± standarta kļūda) sākotnējā stāvoklī, kas noteikta pēc 8 nedēļu *Pravastatin* 40 mg devas un papildus 12 nedēļu *Pravafenix* 40 mg/160 mg devas vai *Pravastatin* 40 mg devas

^c Pāru ziņā p-vērtība ir nozīmīga, ja <0,05

Pravafenix 40 mg/160 mg iedarbība tika apstiprināta līdzīgā multicentru 64 nedēļu pētījumā, kas iekļāva 12 nedēļu randomizētu dubultaklu fāzi pētījumā, kas tika veikts ASV, un salīdzināja *Pravafenix* 40 mg/160 mg ar *Fenofibrate* 160 mg monoterapiju un *Pravastatin* 40 mg monoterapiju pacientiem ar jauktu dislipidēmiju. Tika konstatēts arī papildus *Pravafenix* 40 mg/160 mg ieguvums attiecībā uz lipīdu parametriem salīdzinājumā ar *Pravastatin* 40 mg un *Fenofibrate* 160 mg monoterapiju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījuma rezultātus par *Pravafenix* visās pediatriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz lipoproteīnu metabolisma traucējumiem un citiem hiperlipidēmijas gadījumiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Netika novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība, lietojot Fenofibrātu vienlaicīgi ar pravastatīnu.

Uzsūkšanās

Pravafenix ir bioekvivalents vienlaicīgi lietotam fenofibrātam un pravastatīnam vienas devas pētījumā. Vairāku devu pētījumā rezultāti liecināja, ka zāles nav bioekivalentas, jo to bioloģiskā pieejamība pēc vairākām devām attiecībā uz kombinācijas fenofibrāta komponentu ir par 20% zemāka. To izraisa maltītes tauku saturs.

Tāpēc fiksētu devu kombināciju (*Pravafenix*) nevar uzskatīt par savstarpēji aizvietojamu ar brīvu vienlaicīgu fenofibrāta un pravastatīna mono komponenta zāļu lietošanu.

Ir veikts farmakokinētiskais pētījums pēc vienas *Pravafenix* devas lietošanas pēc ēšanas apstākļos un tukšā dūšā. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka pārtika ietekmē fiksētu devu kombinācijas absorbcijas ātrumu un apmēru. Fenofibrīnskābes bioloģiskā pieejamība ir zemāka tukšā dūšā pēc fenofibrāta – pravastatīna vienas devas 160/40 mg kombinācijas lietošanas. Fenofibrīnskābes AUC_t , AUC_∞ un C_{max} samazināšanās (punkta aprēķins) ir attiecīgi 30,94%, 10,9% un 68,71%.

Pravastatīna bioloģiskā pieejamība ir augstāka pēc testa zāļu fenofibrāta/pravastatīna vienas devas 160/40 mg lietošanas tukšā dūšā salīdzinājumā ar vienu zāļu devu pēc ēšanas. AUC_∞ , AUC_t , un C_{max} paaugstināšanās ir attiecīgi 111,88%, 114,06%, un 115,28%. Atbilstoši vairākiem fenofibrāta sastāviem fiksēto kombināciju iesaka lietot kopā ar pārtiku, jo fenofibrāta bioloģiskā pieejamība palielinājas, lietojot kopā ar pārtiku, un pravastatīna lipīdu līmeni samazinošā iedarbība netiek izmainīta.

Pravastatīns

Pravastatin lieto perorāli aktīvā formā. Tas tiek absorbēts ātri; maksimālais seruma līmenis tiek sasniegts 1 līdz 1,5 stundu laikā pēc lietošanas. Vidēji tiek absorbēti 34% no perorāli lietošanas devas, absolūtā biopieejamība ir 17%.

Pārtikas klātbūtne kuņģa-zarnu traktā samazina biopieejamību, bet pravastatīna holesterīna līmeni samazinošā iedarbība ir vienāda, lietojot to ar pārtiku vai bez tās.

Pēc uzsūkšanās 66% pravastatīna tiek pakļauts pirmā loka ekstrakcijai aknās. Aknas ir aktīvās formas primārā darbības vieta, kā arī primārā holesterīna sintēzes un ZBL holesterīna klīrensa vieta. *In vitro* pētījumi parādīja, ka pravastatīns nonāk hepatocītos un ievērojami mazākā daudzumā citās šūnās. Ņemot vērā plašu pirmā loka zāļu ekstrakciju aknās, pravastatīna koncentrācija plazmā nav nozīmīgs rādītājs lipīdu līmeni samazinošās iedarbības noteikšanai.

Koncentrācijas līmenis plazmā ir proporcionāls lietošanas devām.

Fenofibrāts

Maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 4 līdz 5 stundu laikā pēc ievadīšanas perorāli. Koncentrācija plazmā ilgstošas ārstēšanās laikā ir stabila visiem pacientiem.

Fenofibrāta absorbcija palielinās, to lietojot kopā ar ēdienu. Pārtikas efekts palielinās ar tauku saturu: jo augstāks lipīdu saturs, jo augstāka fenofibrāta biopieejamība.

Izkliede

Pravastatīns

Aptuveni 50% no cirkulācijā esošā pravastatīna daudzuma piesaistās plazmas olbaltumvielām. Izklijes tilpums ir aptuveni 0,5 l/kg. Neliels daudzums pravastatīna nonāk mātes pienā.

Fenofibrāts

Fenofibrīnskābe izteikti saistītās ar plazmas albumīnu (vairāk nekā 99%).

Biotransformācija un eliminācija

Pravastatīns

Pravastatīnu būtiski nemetabolizē citohroms P450, un tas nav P-glikoproteīna substrāts vai inhibitors, bet drīzāk citu transporta proteīnu substrāts.

Pēc iekšķīgas lietošanas, 20% no sākotnējās devas izdalās ar urīnu un 70% ar fēcēm. Iekšķīgi lietojama pravastatīna plazmas eliminācijas pusperiods ir 1,5 līdz 2 stundas.

Pēc intravenozas ievadīšanas 47% no devas izdalās ar urīnu un 53% ar žults un biotransformācijas ceļā. Pravastatīna galvenais sadalīšanās produkts ir 3- α -hidroksi izomēra metabolīts. Šim metabolītam ir viena desmitā daļa līdz vienai četrdesmitajai daļai pamatkomponenta HMG-CoA reduktāzes inhibitora aktivitātes.

Pravastatīna sistēmiskais klīrenss ir 0,81 l/h/kg un nieru klīrenss ir 0,38 l/h/kg, kas norāda uz tubulāro sekrēciju.

Fenofibrāts

Plazmā, kur galvenais metabolīts fenofibrīnskābe, nav konstatējams neizmainīts fenofibrāts. Zāles izdalās galvenokārt ar urīnu. Praktiski visas zāles izdalās 6 dienu laikā. Fenofibrāts izdalās galvenokārt fenofibrīnskābes un tā glikuronīdu konjugātu veidā. Gados vecākiem pacientiem fenofibrīnskābes šķīstamais kopējais klīrenss plazmā nav izmainīts. Fenofibrīnskābes eliminācijas pusperiods ir aptuveni 20 stundas.

Kinētiskie pētījumi pēc vienas devas lietošanas un ilgstošas ārstēšanas ir pierādījuši, ka zāles neuzkrājas. Fenofibrīnskābi nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Vienlaicīgas pravastatīna un fenofibrāta lietošanas drošība tika izvērtēta pētījumos ar žurkām. Toksikoloģijas konstatējumi šajos vienlaicīgas lietošanas pētījumos bija atbilstoši konstatējumiem attiecībā uz pravastatīna un fenofibrāta atsevišķu lietošanu.

Pravastatīns

Standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par citiem riskiem pacientam, kā vien tiem, kas saistīti ar iedarbības farmakoloģisko mehānismu.

Atkārtotas devas pētījumi liecina, ka pravastatīns var izraisīt dažādas pakāpes hepatoksicitāti un miopātiju; vispārēji, būtiska ietekme uz šiem audiem bija redzama tikai devās, kas 50 un vairāk reizi pārsniedza maksimālo mg/kg devu cilvēkam. *In vitro* un *in vivo* ģenētiskās toksicitātes pētījumi neliecina par mutagēnisko potenciālu. Pelēm 2-gadīgā karcinogenitātes pētījumā ar pravastatīnu devās 250 un 500 mg/kg/dienā (> 310 reizes lielāka par maksimālo mg/kg devu cilvēkam) konstatēja statistiski nozīmīgu paaugstinātu hepatocelulāras karcinomas gadījumu biežumu tēviņiem un mātītēm un plaušu adenomu gadījumu biežumu tikai mātītēm. Žurkām 2-gadīgā karcinogenitātes pētījumā devās 100 mg/kg/dienā (125 reizes lielāka par maksimālo mg/kg devu cilvēkam) reģistrēja statistiski nozīmīgu paaugstinātu hepatocelulāras karcinomas gadījumu biežumu tikai tēviņiem.

Fenofibrāts

Hroniskās toksicitātes pētījumi nav snieguši nozīmīgu informāciju par fenofibrāta specifisku toksicitāti. Fenofibrāta mutagenitātes pētījumi ir bijuši negatīvi. Žurkām un pelēm ir konstatēti aknu audzēji, lietojot lielās devās, kas ir attiecināmi uz peroksisomu proliferāciju. Šīs izmaiņas ir raksturīgas mazajiem graužējiem un nav novērotas citām dzīvnieku sugām. Tas nav būtiski terapeitiskai lietošanai cilvēkiem.

Pētījumos ar pelēm, žurkām un trušiem netika konstatēta teratogēna iedarbība. Embriotoksiska iedarbība bija novērota devās, kas atbilst toksicitātes mātei devām. Lielās devās tika novērota grūsnības perioda pagarināšanās un grūtniecības dzemdību laikā. Nav atklāta nekāda ietekme uz auglību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Askorbila palmitāts
Povidons K29-32
Nātrijas cietes glikolāts
Magnija stearāts
Talks
Triacetīns
Nātrija hidroģēnkarbonāts
Lauroila makrogolģlicerīdi (1500 tips)
Hidroksipropilceluloze
Makrogols 20 000

Kapsulas apvalks

Želatīns
Indigokarmīns
Melnais dzelzs oksīds
Titāna dioksīds
Dzeltenais dzelzs oksīds

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama

6.3 Uzglabāšanas laiks

Poliamīda-alumīnija-PVH/alumīnija blistera paciņas
2 gadi.

ABPE flakoni
3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda-alumīnija-PVH/alumīnija blistera paciņas, kas satur 30, 60 un 90 cietās kapsulas.
Necaurspīdīgi balti ABPE flakoni, kas satur 14, 30, 60 un 90 cietās kapsulas.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28

B-1080 Brussels
Beļģija
Tālr. +32 (2) 411 48 28
Fakss +32 (2) 411 28 28

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/679/001-007

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2011. gada 14. aprīlis.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese:

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERIEM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pravafenix 40 mg/160 mg cietās kapsulas
pravastatin sodium /fenofibrate

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrija sāls un 160 mg fenofibrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LABORATOIRES SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/679/001 30 cietās kapsulas
EU/1/11/679/002 60 cietās kapsulas
EU/1/11/679/003 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pravafenix

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pravafenix 40 mg/160 mg cietās kapsulas
pravastatin sodium/fenofibrate

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

SMB

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTES FLAKONIEM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pravafenix 40 mg/160 mg cietās kapsulas
pravastatin sodium/fenofibrate

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrija un 160 mg fenofibrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas
60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

LABORATOIRES SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussels
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pravafenix

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONS 14 UN 30 CIETAJĀM KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pravafenix 40 mg/160 mg, cietās kapsulas
pravastatin sodium /fenofibrate

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrija un 160 mg fenofibrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un nātriju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas
30 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/679/007 14 cietās kapsulas
EU/1/11/679/004 30 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**FLAKONI 60 UN 90 CIETAJĀM KAPSULĀM****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Pravafenix 40 mg/160 mg cietās kapsulas
pravastatin sodium /fenofibrate

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrija un 160 mg fenofibrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu un nātriju. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/11/679/005 60 cietās kapsulas
EU/1/11/679/006 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Pravafenix 40 mg/160 mg, cietās kapsulas pravastatin sodium/fenofibrate

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir *Pravafenix* un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms *Pravafenix* lietošanas
3. Kā lietot *Pravafenix*
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt *Pravafenix*
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir *Pravafenix* un kādam nolūkam to lieto

Pravafenix satur divas aktīvās vielas: pravastatīnu un fenofibrātu. Abas ir zāles, kas ietekmē holesterīna/ lipīdu līmeni.

***Pravafenix* lieto pieaugušajiem papildus zema tauku satura diētai,**

- lai pazeminātu „sliktā” holesterīna (ZBL holesterīna) līmeni. To panāk ar kopējā holesterīna un taukaino vielu, ko dēvē par triglicerīdiem, līmeņa pazemināšanu asinīs.
- lai paaugstinātu „labā” holesterīna (ABL holesterīna) līmeni.

Kas Jums būtu jāzina par holesterīnu un triglicerīdiem?

Holesterīns ir viena no vairākām asinīs esošajām taukvielām. Kopējo holesterīnu veido galvenokārt ZBL un ABL holesterīns.

ZBL holesterīnu bieži dēvē par „slikto” holesterīnu, jo tas var uzkrāties uz artēriju sienām un veidot pangas. Laika gaitā pangas uzkrāšanās var izraisīt artēriju aizsprostošanos. Aizsprostošanās var palēnināt vai bloķēt asins pieplūdi dzīvībai svarīgiem orgāniem, piemēram, sirdij un smadzenēm. Kad asins pieplūde ir bloķēta, tā rezultātā var notikt sirdslēkme vai insults.

ABL holesterīnu bieži dēvē par „labo” holesterīnu, jo tas palīdz neļaut „sliktajam” holesterīnam uzkrāties artērijās un aizsargā pret sirds slimībām.

Triglicerīdi ir vēl viena asinīs esoša taukviela. Tie var paaugstināt sirds slimību risku.

Lielākajai daļai cilvēku sākumā nenovēro holesterīna līmeņa izmaiņas pazīmes. Ārsts var noteikt holesterīna līmeni ar vienkāršu asins analīzi. Regulāri apmeklējiet ārstu, lai sekotu savam holesterīna līmenim.

Pravafenix lieto, ja Jūs esat pieaugušais ar paaugstinātu sirds slimības risku un Jums nepieciešams uzlabot holesterīna un triglicerīdu taukvielu līmeni asinīs, kad „sliktā” holesterīna līmeni pienācīgi kontrolē, lietojot tikai pravastatīnu vai citu vidējas intensitātes statīnu (holesterīna līmeni pazeminošas zāles).

2. Kas Jums jāzina pirms *Pravafenix* lietošanas

Nelietojiet *Pravafenix* šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret fenofibrātu, pravastatīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja esat jaunāks par 18 gadiem;
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir bijusi fotoalerģija (alerģiska reakcija, ko izraisa saules gaismas vai UV staru iedarbība) vai fototoksiskas reakcijas (ādas bojājumi, ko izraisa saules gaismas vai UV staru iedarbība) ārstēšanas ar fibrātiem (lipīdus modificējošas zāles) vai ketoprofēnu (pretiekaisuma zāles, ko lieto iekšķīgi vai uz ādas muskuļu un kaulu bojājumu ārstēšanai vai iekšķīgi podagras un menstruālo sāpju ārstēšanai);
- ja Jums ir žultspūšļa slimība;
- ja Jums ir pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kas izraisa vēdera sāpes);
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir bijušas muskuļu slimības (piem., miopātija vai rabdomiolīze) ārstēšanas ar holesterīna līmeni pazeminošajām zālēm, ko dēvē par „statīniem” (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu vai rosuvastatīnu), vai fibrātiem (piemēram, fenofibrātu un bezafibrātu) laikā.

Ja kāds no minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, nelietojiet *Pravafenix*. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Pravafenix* lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms *Pravafenix* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pirms *Pravafenix* lietošanas, Jums jāinformē ārsts, ja Jums ir vai ir bijušas kādas medicīniska rakstura problēmas.

- Pastāstiet ārstam par visiem medicīniska rakstura apstākļiem, ieskaitot alerģijas.
- Pastāstiet ārstam, ja lietojat lielu daudzuma alkohola (ja Jūs lietojat vairāk par ieteicamo dienas devu; ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu) -vai Jums jebkad ir bijusi aknu slimība. Skatīt apakšpunktu „*Pravafenix* lietošana kopā ar pārtiku vai dzērieniem”.
- Ārstam ir jāveic asins analīzes, pirms Jūs sākat lietot *Pravafenix*. Tas ir nepieciešams, lai pārbaudītu, cik labi funkcionē aknas un nieres.
- Ārsts varētu vēlēties veikt arī asins analīzes, lai pārbaudītu aknu funkciju pēc tam, kad esat sācis lietot *Pravafenix*.
- Ja Jums ir vai ir bijusi miastēnija (slimība ar vispārēju muskuļu vājumu, tostarp dažos gadījumos muskuļos, kas tiek izmantoti elpojot) vai acu miastēnija (slimība, kas izraisa acu muskuļu vājumu), jo statīni dažkārt var pasliktināt slimību vai izraisīt miastēniju (skatīt 4. punktu).

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas neizskaidrojamas muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums. Tas ir tāpēc, ka ļoti retos gadījumos muskuļu darbības traucējumi var būt nopietnas, ieskaitot muskuļu sairšanu, kas izraisa nieru bojājumus, un ir bijuši ļoti reti nāves gadījumi.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums ir pastāvīgs muskuļu vājums. Šī stāvokļa diagnostikai un ārstēšanai var būt vajadzīgi papildu izmeklējumi un zāles.

Muskuļu sairšanas risks ir augstāks noteiktiem pacientiem. Informējiet ārstu, ja uz Jums attiecas kāds no šiem apstākļiem:

- aknu vai nieru slimības;
- vairogdziedzera darbības traucējumi;
- Jūsu vecums pārsniedz 70 gadus;
- Jums jebkad ir bijušas muskuļu funkcijas traucējumi ārstēšanas laikā ar holesterīna līmeni pazeminošajām zālēm, piemēram, statīnu vai fibrātu, laikā;
- ja Jūs perorāli vai injekciju veidā lietojat vai iepriekšējo 7 dienu laikā lietojāt zāles, ko sauc par fuzidīnskābi (zāles baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai). Fuzidīnskābes un *Pravafenix* kombinācija var izraisīt nopietnus muskuļu bojājumus (rabdomiolīzi);

- Jums vai tuviem Jūsu ģimenes locekļiem ir pārmantoti muskuļu bojājumi;
- Jums ir problēmas ar alkoholu (regulāra liela daudzuma alkohola lietošana);

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms *Pravafenix* lietošanas, ja Jums: ir bijusi smaga elpošanas mazspēja, piemēram, Jums ir apgrūtināta elpošana, tostarp pastāvīgs neproduktīvs klepus, vispārēja veselības stāvokļa pasliktināšanās, piemēram, nogurums, svara zudums un/ vai elpas trūkums vai drudzis.

Ja jūtat kādu no šiem simptomiem, Jums jāpārtrauc *Pravafenix* lietošana un jāinformē ārsts.

Lai konstatētu, vai Jūs neslimojat ar diabētu un vai Ja Jums ir diabēts vai pastāv diabēta attīstības risks, kamēr Jūs lietojat šīs zāles, ārsts Jūs rūpīgi novēros. Jums var pastāvēt diabēta attīstības risks, ja Jums ir augsts cukura un tauku līmenis asinīs, liekais svars un augsts asinsspiediens.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet *Pravafenix*, ja Jums ir mazāk par 18 gadiem.

Citas zāles un *Pravafenix*

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis. Ir svarīgi, ka Jūs informējat ārstu, ja jau esat saņēmis ārstēšanu ar kādām no šeit norādītajām zālēm:

- žultskābes sveķiem, piemēram, holestiramīnu/holestipolu (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai), jo tās ietekmē *Pravafenix* iedarbību;
- ciklosporīnus (zāles, ko bieži lieto orgānu transplantācijas pacientiem);
- zāles, kas kavē asins trombu veidošanos, piemēram, varfarīnu, fluindionu, fenprokumonu vai acenokumarolu (antikoagulantus);
- antibiotikas, piemēram, eritromicīnu vai klaritromicīnu, kas ārstē baktēriju izraisītas infekcijas;
- fuzidīnskābe: ja Jums perorāli jālieto fuzidīnskābe, lai ārstētu baktēriju izraisītu infekciju, Jums uz laiku būs jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Ārsts Jums pastāstīs, kad varēs droši atsākt *Pravafenix* lietošanu. *Pravafenix* lietošana kopā ar fuzidīnskābi var izraisīt muskuļu vājumu, jutīgumu vai sāpes (rabdomiolīzi). Plašāku informāciju par rabdomiolīzi skatīt 4. punktā: .
- Glekaprevīru/pibrentasvīru (lieto C hepatīta vīrusa infekcijas ārstēšanai), jo tās var palielināt nevēlamu notikumu, tostarp muskuļu problēmu, skaitu.
- noteikta zāļu grupa diabēta ārstēšanai (piemēram, rosiglitazons, pioglitazons).

***Pravafenix* kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

- Vienmēr lietojiet *Pravafenix* kopā ar pārtiku, jo *Pravafenix* sliktāk uzsūcas tukšā dūšā. Alkohola lietošana vienmēr jāsamazina līdz minimumam. Ja Jūs uztraucaties par to, cik daudz alkohola varat dzert, kamēr lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ja neesat par to pārliecināts, ievērojiet ārsta rekomendācijas.

Grūtniecība un krūts barošanas periods

Nelietojiet *Pravafenix*, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, vai domājat, ka varētu būt grūtniece.

Ja Jūs plānojat grūtniecību vai Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu. Šo zāļu lietošana ir jāpārtrauc dēļ potenciālā riska auglim.

Nelietojiet *Pravafenix*, ja barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pravafenix parasti neietekmē spēju vadīt transporta līdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja jūtat reiboni, Jums ir neskaidra redze vai dubultošanās, pārliecinieties, ka varat vadīt transporta līdzekli vai apkalpot mehānismus, pirms mēģiniet to darīt.

***Pravafenix* satur laktozi un nātriju**

Pravafenix satur cukuru, ko dēvē par laktozi. Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir kāda cukuru nepanesība, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

Šīs zāles satur 33,3 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās / vāramās sāls sastāvdaļa) katrā kapsulā (palīgviela un aktīvā viela). Tas ir līdzvērtīgi 1,7% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot *Pravafenix*

Vienmēr lietojiet *Pravafenix* tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- Pirms *Pravafenix* lietošanas uzsākšanas, jums jāievēro diēta, lai pazeminātu holesterīna līmeni.
- Jums jāturpina ievērot šī diēta *Pravafenix* lietošanas laikā.

Parastā deva ir viena kapsula dienā vakara maltītes laikā. Norijiet kapsulu ar ūdeni. Ir svarīgi lietot kapsulu kopā ar ēdienu, jo tās neiedarbojas tik labi, lietojot tukšā dūšā.

Ja ārsts Jums nozīmējis *Pravafenix* kopā ar holestīramīnu vai citiem žults skābi saistošiem preparātiem (zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai), ieņemiet *Pravafenix* 1 stundu pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc šī preparāta. Tas ir tāpēc, ka holestīramīns vai citi žults skābi saistošie preparāti bieži samazina zāļu uzsūkšanos, ja tās ieņem ar pārāk mazu laika intervālu, un līdz ar to var kavēt *Pravafenix* uzsūkšanos. Ja Jūs lietojat zāles gremošanas uzlabošanai (lieto, lai neitralizētu skābi kuņģī), ieņemiet *Pravafenix* 1 stundu pēc tām.

Ja esat lietojis *Pravafenix* vairāk nekā noteikts

Sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot *Pravafenix*

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, ieņemiet parasto *Pravafenix* daudzumu parastajā laikā nākamajā dienā.

Ja Jūs pārtraucat lietot *Pravafenix*

Nepārtraucat *Pravafenix* lietošanu, ja neesat vispirms to apspriedis ar ārstu.

Ja Jums ir papildus jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā citas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Turpmāk norādītās divas nevēlamās blakusparādības ir nozīmīgas un to gadījumā jārīkojas nekavējoties.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja jums ir neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai krampji, jutīgums vai vājums. Tas ir tāpēc, ka ļoti retos gadījumos (var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) muskuļu bojājumi var būt nopietni, ieskaitot muskuļu sairšanu, kas izraisa nieru bojājumus, un ir bijuši ļoti reti nāves gadījumi.

Pēkšņas smagas alerģiskas reakcijas, kas ietver sejas, lūpu, mēles vai balsenes pietūkumu, kas var nopietni apgrūtināt elpošanu. Tā ir ļoti reta reakcija, kas var būt nopietna, ja tāda parādās. Ja tas notiek, jums nekavējoties jāinformē ārsts.

Citas nevēlamās blakusparādības

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Gremošanas traucējumi: kuņģa un zarnu darbības traucējumi (sāpes vēderā, nelabums, vemšana, diareja un gāzu uzkrāšanās, aizcietējums, sausums mutē, sāpes vēdera augšdaļā ar pūšanos (dispepsija), atraugām.
- Iedarbība uz aknām: paaugstināta seruma transamināze.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Sirds ritma traucējumi (palpitācija), asins recekļu veidošanās vēnās (dziļo vēnu tromboze) un plaušu artēriju nosprostošanās ar asins trombiem (plaušu embolija).
- Izsitumi, ādas izsitumi, nieze, kņudēšana vai reakcija uz saules gaismu vai UV staru iedarbību (fotosensibilizācijas reakcijas), matu / galvas matainās daļas bojājumi (ieskaitot matu izkrišanu).

- Iedarbība uz nervu sistēmu: reibonis (nestabilitātes sajūta), galvassāpes, miega traucējumi, tostarp grūtības aizmigt un nakts murgi, kņudināšanas sajūta (parestēzija).
- Muskuļu un locītavu sāpes (mialģija, artralģija), muguras sāpes, izmaiņas atsevišķos laboratorijas asins analīžu rādītājos, ar ko nosaka muskuļu funkciju.
- Redzes traucējumi, piemēram, neskaidra redze vai dubultošanās.
- Nieru darbības traucējumi (paaugstināts vai pazemināts noteiktu enzīmu līmenis organismā, ko konstatē analīzēs), urīnpūšļa darbības traucējumi (sāpīga vai bieža urinēšana, nepieciešamība urinēt naktī), seksuāla disfunkcija.
- Nogurums, vājums, gripai līdzīga slimība.
- Paaugstināta jutība.
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts ZBL līmenis, paaugstināta gamma-glutamīltransferāze (dažādi aknu enzīmi), sāpes aknās (vēdera augšējā labajā daļā ar vai bez sāpēm mugurpusē), paaugstināts svars.
- Aptaukošanās.
- Muskuļu iekaisums (miozīts), muskuļu krampji un vājums.

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

- Hemoglobīna (skābekli nesošā asins pigmenta) un leikocītu (balto asins ķermeņi) līmeņa pazemināšanās.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10000 cilvēkiem)

- Aknu iekaisums (hepatīts), kura simptomi var būt viegla ādas un acu baltumu dzelte (dzeltenā kaite), sāpes vēderā un nieze.
- Muskuļu sabrukšana (rabdomiolīze), atsevišķi cīpslu problēmu gadījumi, kam dažreiz kā komplikācija seko plīsums.
- Stāvoklis, ko raksturo muskuļu un ādas iekaisums (dermatomiozīts).
- Ādas izsitumi, iespējams, ar locītavu sāpēm (sarkanajai vilkēdei līdzīgs sindroms).
- Tirpšana un nejutīgums (perifērā polineuropātija).

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nav iespējams noteikt no pieejamajiem datiem)

- Pastāvīgs muskuļu vājums.
- Muskuļu plīsums.
- Ādas izsitumi (lihenoidi izsitumi).
- Myasthenia gravis (slimība, kas izraisa vispārēju muskuļu vājumu, tostarp dažos gadījumos muskuļos, kas tiek izmantoti elpojot).
- Acu miastēnija (slimība, kas izraisa acu muskuļu vājumu).

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vājums rokās vai kājās, kas progresē pēc aktivitātes periodiem, redzes dubultošanās vai plakstiņu noslīdēšana, rīšanas grūtības vai elpas trūkums.

Dažu statīnu (tāda paša veida holesterīnu pazeminošas zāles kā pravastatīns) gadījumā iespējamās blakusparādības

- Atmiņas zudums.
- Depresija.
- Elpošanas traucējumi, tostarp stiprs klepus vai elpas trūkums, vai drudzis.
- Diabēts. Var būt lielāks diabēta attīstības risks, ja ir augsts cukuru un tauku līmenis asinīs, liekais svars un augsts asinsspiediens. Ārsts Jūs novēros, kamēr Jūs lietojat šīs zāles.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Pravafenix

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera/ pudeles aiz apzīmējuma Der. līdz. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko *Pravafenix* satur

- Aktīvās vielas ir fenofibrāts un pravastatīna nātrijs sāls. Katra kapsula satur 40 mg pravastatīna nātrijs sāls un 160 mg fenofibrāta.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - *kapsulas saturs*: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze, askorbila palmitāts, povidons, nātrijs cietes glikolāts, magnija stearāts, talks, triacetīns, nātrijs hidroģēnkarbonāts, lauroila makrogolģlicerīdi, hidroksipropilceluloze, makrogols 20 000.
 - *kapsulas apvalks*: želatīns, indigokarmīns (E132), melnais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Pravafenix ārējais izskats un iepakojuma saturs

Kapsulas ir cieta želatīna kapsula ar olīvkrašas vāciņu un gaiši zaļu korpusu, kas satur vaskam līdzīgu balti bēšu masu un tableti. Kapsulas tiek piegādātas poliamīda-alumīnija PVH/alumīnija blisteru pakās, kurās ir 30, 60 vai 90 kapsulas, un gaismas necaurlaidīgos baltos plastikāta flakonos, kuros ir 14, 30, 60 vai 90 kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország

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

Danmark

Laboratoires SMB S.A.

Malta

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.

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

Laboratoires SMB S.A.

Tlf: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>.