

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 19 mg lactosemonohydraat en 33.3 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Harde capsule met een lichtgroene romp en een olijfgroen kapje, die een wasachtige wit-beige massa en een tablet bevat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pravafenix is geïndiceerd als een aanvulling op dieet en andere niet-farmacologische behandeling (bv. lichaamsbeweging, gewichtsverlies) voor de behandeling van gecombineerde hyperlipidemie bij volwassen patiënten met een hoog cardiovasculair risico ter verlaging van triglyceriden en verhoging van de HDL-C bij voldoende gereguleerde concentraties LDL-C tijdens behandeling met pravastatine 40 mg monotherapie of een ander matig-intensief statineschema.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voordat behandeling met Pravafenix wordt gestart, dienen secundaire oorzaken van gecombineerde dyslipidemie te worden uitgesloten en moeten patiënten op een standaard cholesterol- en triglyceridenverlagend dieet worden gezet, dat gedurende de behandeling moet worden volgehouden.

Dosering

De aanbevolen dosering is één capsule per dag. Dieetbeperkingen die voorafgaand aan de behandeling zijn ingesteld, moeten worden voortgezet.

De reactie op behandeling dient te worden gecontroleerd door bepaling van de lipidenwaarden in serum. Meestal treedt bij een behandeling met Pravafenix snel een verlaging van lipidenwaarden in serum op, maar als na drie maanden geen afdoende respons is bereikt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Speciale populaties

Oudere patiënten (≥ 65 jaar)

Tot instelling van behandeling met Pravafenix mag pas worden besloten na evaluatie van de nierfunctie (zie rubriek 4.4 Nier- en urinewegaandoeningen).

Nierfunctiestoornis

Pravafenix is gecontra-indiceerd voor patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (gedefinieerd als een creatinineklaring < 60 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Er is gewoonlijk geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten met een licht gestoorde nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Pravafenix wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matig gestoorde leverfunctie en is gecontra-indiceerd voor patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten met een licht gestoorde leverfunctie.

Pediatrische patiënten (< 18 jaar)

Er is geen relevante toepassing van Pravafenix bij pediatrische patiënten (< 18 jaar oud) voor de indicatie gemengde dyslipidemie (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De aanbevolen dosering is één capsule die dagelijks bij de avondmaaltijd wordt ingenomen. Omdat Pravafenix op een lege maag minder goed wordt geabsorbeerd, moet het middel altijd met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, zoals biliaire cirrose of actieve leveraandoening, waaronder onverklaarde en aanhoudende verhoogde waarden bij leverfunctietests (bv. verhoogde serumtransaminasen) van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) (zie rubriek 4.4).
- Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar).
- Matige tot ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min).
- Bekende fotoallergie of fototoxische reactie tijdens behandeling met fibraten of ketoprofen.
- Galblaasaandoening (zie rubriek 4.4).
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Myopathie en/of rabdomyolyse met statinen en/of fibraten in de persoonlijke anamnese of bevestigde verhoogde creatinekinase (CK) van meer dan vijfmaal de ULN bij eerdere statinebehandeling (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De farmacokinetische eigenschappen van Pravafenix zijn niet volledig identiek aan die van de gelijktijdig toegediende afzonderlijke werkzame bestanddelen bij inname met vet voedsel of op de nuchtere maag. Patiënten mogen niet van een vrije gelijktijdige toediening van fenofibraat en een pravastatinepreparaat worden overgezet op Pravafenix (zie rubriek 5.2).

Zenuwstelselaandoeningen

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Pravafenix moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Net als andere lipidenverlagende middelen zijn pravastatine en fenofibraat in verband gebracht met het ontstaan van myalgie, myopathie en in zeer zeldzame gevallen rabdomyolyse met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rabdomyolyse is een acute, mogelijk fatale aandoening van de skeletspieren, die op elk moment tijdens de behandeling kan ontstaan en wordt gekenmerkt door

massale spierafbraak in samenhang met verhoging van CK (doorgaans > 30 of 40 maal de ULN), met als gevolg myoglobulinurie.

Het risico op spiertoxiciteit is verhoogd wanneer een fibraat en een 3-hydroxy-3-methyl-glutarylco-enzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmer samen worden toegediend. Myopathie moet worden overwogen bij elke patiënt die zich presenteert met onverklaarde spierklachten als pijn of gevoeligheid, spierzwakte of spierkrampen. In dergelijke gevallen dienen de CK-concentraties te worden gemeten (zie hierna).

Daarom dient de mogelijke baten-risicoverhouding van Pravafenix zorgvuldig te worden beoordeeld voordat behandeling wordt ingesteld, en moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van spiertoxiciteit. Bepaalde predisponerende factoren, zoals leeftijd > 70, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis, hypothyreoïdie, spiertoxiciteit met een statine of fibraat in de persoonlijke anamnese, erfelijke spierziekten in de persoonlijke anamnese of de familieanamnese of alcoholmisbruik, kunnen het risico op spiertoxiciteit verhogen en daarom is een CK-bepaling geïndiceerd voordat bij deze patiënten de combinatietherapie wordt gestart (zie hierna).

Statinen, waaronder pravastatine, dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur als essentieel wordt beschouwd, dient de statinebehandeling te worden gestaakt tijdens de duur van de fusidinezuurbehandeling. Er zijn meldingen gemaakt van rabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statinen kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij of zij symptomen als spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid ervaart.

De statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langdurig gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van pravastatine en fusidinezuur uitsluitend worden overwogen per individueel geval en onder strikt medisch toezicht.

Voor aanvang van de behandeling

Voor aanvang van de behandeling dienen de CK-concentraties te worden gemeten. De baseline CK-concentraties kunnen ook nuttig zijn als referentie in het geval van een latere verhoging tijdens de combinatietherapie. De gemeten CK-concentraties moeten worden geïnterpreteerd in de context van andere mogelijke factoren die tijdelijke spierschade kunnen veroorzaken, zoals zware inspanning of spiertrauma, en zo nodig moet de bepaling worden herhaald.

Als de CK-concentraties op de baseline in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 maal de ULN), moeten de uitslagen na 5-7 dagen worden gecontroleerd. Als de waarden worden bevestigd, mag de behandeling definitief niet worden gestart (zie rubriek 4.3).

Tijdens de behandeling

Aanbevolen wordt gedurende de eerste 12 maanden van de combinatietherapie systematisch elke 3 maanden een standaardcontrole van CK uit te voeren. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

Patiënten moet worden aangeraden onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen onmiddellijk te melden. In dergelijke gevallen dienen de CK-concentraties te worden gemeten.

Als een duidelijk verhoogde CK-concentratie (> 5 maal de ULN) wordt gevonden en bevestigd, moet de behandeling met Pravafenix worden gestaakt. Stopzetting van de behandeling moet ook worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (ongeacht de CK-concentratie). Als bij dergelijke patiënten een erfelijke spierziekte wordt vermoed, wordt opnieuw starten met de Pravafenix-behandeling ontraden.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statinen. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Lever- en galaandoeningen

Net als bij andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn matig verhoogde transaminasewaarden gemeld bij sommige met pravastatine of fenofibraat behandelde patiënten. In het merendeel van de gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar de baseline zonder dat de behandeling hoefde te worden gestaakt.

Aanbevolen wordt gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling elke 3 maanden de transaminasewaarden te controleren. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

Extra aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie een verhoging van transaminasewaarden optreedt. De behandeling moet worden gestaakt als aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) hoger worden dan 3 maal de ULN en dat blijven.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Pravafenix wordt toegediend aan patiënten met een leveraandoening of zwaar alcoholgebruik in de anamnese.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die fenofibraat of pravastatine gebruiken (zie rubriek 4.3). Dit kan wijzen op een falende werkzaamheid bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie, een direct effect van het geneesmiddel of een secundair verschijnsel dat wordt gemedieerd via de vorming van galstenen of sludge, wat leidt tot obstructie van de ductus choledochus.

Nier- en urinewegaandoeningen

Pravafenix is gecontra-indiceerd bij een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (rubriek 4.3).

Aanbevolen wordt bij aanvang van de behandeling en vervolgens gedurende de eerste 12 maanden van de combinatietherapie elke 3 maanden systematisch de geschatte creatinineklaring te bepalen. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

De behandeling moet worden gestaakt in geval van een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min.

Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld met sommige statinen, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Gepresenteerde kenmerken kunnen onder andere bestaan uit dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met Pravafenix worden gestaakt.

Cholelithiase

Fenofibraat kan de uitscheiding van cholesterol in de gal verhogen, wat kan leiden tot cholelithiase.

Bij een vermoeden van cholelithiase is galblaasonderzoek geïndiceerd. Pravafenix moet worden gestaakt als galstenen worden aangetroffen.

Veneuze trombo-embolische voorvallen

In het FIELD-onderzoek is een statistisch significante stijging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7 % in de placebogroep versus 1,1 % in de fenofibraatgroep; $p = 0,022$), evenals een statistisch niet-significante stijging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0 % [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1,4 % [67/4895]; $p = 0,074$). Het verhoogde risico op veneuze trombotische gebeurtenissen kan verband houden met een verhoogde homocysteïnespiegel, een risicofactor voor trombose en andere niet-geïdentificeerde factoren. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk.

Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met longembolie in de anamnese.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statinen als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en bij sommige patiënten, met een verhoogd risico op het verkrijgen van diabetes, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken dat formele diabetische zorg noodzakelijk maakt. Dit risico veroorzaakt door statinen wordt echter gecompenseerd door de vermindering van vasculaire risicofactoren en dient daarom geen reden te zijn voor het stoppen van een behandeling met een statine. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogd triglyceridgehalte, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gecontroleerd volgens nationale richtlijnen.

Gelijktijdig gebruik met glecaprevir/pibrentasvir

Het gebruik van Pravafenix wordt niet aanbevolen bij patiënten die behandeld worden met glecaprevir/pibrentasvir.

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en glecaprevir/pibrentasvir kan de plasmaconcentratie van pravastatine verhogen en kan leiden tot een toename van dosis-afhankelijke bijwerkingen waaronder het risico op myopathie.

Patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir dienen niet meer dan 20 mg pravastatine per dag te gebruiken.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucoselactosemalabsorptie.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 33,3 mg natrium per capsule (hulpstoffen en werkzame stof), overeenkomend met 1,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen officieel interactieonderzoek voor Pravafenix uitgevoerd. Het gelijktijdig gebruik van de werkzame stoffen bij patiënten in klinische onderzoeken heeft echter niet tot onverwachte interacties geleid. De volgende verklaringen bevatten de informatie die over de afzonderlijke werkzame bestanddelen (fenofibraat en pravastatine) beschikbaar is.

Interacties relevant voor pravastatine

Colestyramine/colestipol

Gelijktijdige toediening leidde tot een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine met ongeveer 40 tot 50%. Er was geen klinisch significante afname van de biologische beschikbaarheid of het therapeutisch effect wanneer pravastatine één uur vóór of vier uur na colestyramine of één uur vóór colestipol werd toegediend.

Ciclosporine

Gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer viervoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de blootstelling aan pravastatine echter nog meer toenemen. Klinische en biochemische controle van patiënten die deze combinatie ontvangen, wordt aanbevolen.

Geneesmiddelen die worden omgezet door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate omgezet door het cytochroom P450-systeem. Daarom kunnen geneesmiddelen die worden omgezet door of remmers zijn van het cytochroom P450-systeem aan een stabiel schema met pravastatine worden toegevoegd zonder dat dit significante veranderingen in de plasmaspiegels van pravastatine tot gevolg heeft, zoals bij andere statinen is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor diverse geneesmiddelen, in het bijzonder voor substraten/remmers van CYP3A4, bv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9-remmers (bv. fluconazol).

In een van twee interactieonderzoeken met pravastatine en erytromycine werd een statistisch significante toename van de oppervlakte onder de curve (AUC) (70 %) en $C_{\max}$ (121 %) van pravastatine waargenomen. In een vergelijkbaar onderzoek met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110 %) en $C_{\max}$ (127 %) waargenomen. Hoewel deze veranderingen gering waren, is voorzichtigheid geboden wanneer pravastatine wordt gecombineerd met erytromycine of claritromycine.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan toenemen door gelijktijdig gebruik van systemisch fusidinezuur en statinen. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch of farmacokinetisch, of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen geweest van rabdomyolyse (waaronder enkele met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen. Indien de behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, dient de pravastatinebehandeling te worden gestaakt tijdens de duur van de fusidinebehandeling. Zie tevens rubriek 4.4.

Glecaprevir/pibrentasvir

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en glecaprevir/pibrentasvir kan de plasmaconcentratie van pravastatine verhogen en kan leiden tot een toename van dosis-afhankelijke bijwerkingen waaronder het risico op myopathie. Patiënten behandeld met glecaprevir/pibrentasvir dienen niet meer dan 20 mg pravastatine per dag te gebruiken. Pravafenix wordt daarom niet aanbevolen voor deze patiënten.

Andere geneesmiddelen

In interactieonderzoeken werden geen statistisch significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen wanneer pravastatine werd toegediend in combinatie met acetylsalicylzuur, antacida (bij gebruik één uur vóór pravastatine), nicotinezuur of probucol.

Interacties relevant voor fenofibraat

Galzuurbindende hars

Galzuurbindende harsen verminderen vaak de absorptie van geneesmiddelen en bij gelijktijdige toediening moet fenofibraat 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na de hars worden ingenomen om de absorptie van fenofibraat niet te belemmeren.

Orale antistollingsmiddelen

Fenofibraat versterkt het effect van orale antistollingsmiddelen en kan het risico op bloedingen vergroten. Aanbevolen wordt de dosis van antistollingsmiddelen bij aanvang van de behandeling met ongeveer een derde te verlagen en vervolgens zo nodig geleidelijk aan te passen op basis van controle van de INR (International Normalised Ratio). Deze combinatie wordt derhalve niet aanbevolen.

Ciclosporine

Er zijn enkele ernstige gevallen van reversibele nierfunctiestoornis gemeld tijdens gelijktijdige toediening van fenofibraat en ciclosporine. Daarom moet de nierfunctie van deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd en de behandeling met fenofibraat worden gestaakt in geval van een sterke verandering in laboratoriumparameters.

Glitazonen

Sommige gevallen van omkeerbare paradoxale reducties van HDL-cholesterol werden gemeld tijdens de gelijktijdige toediening van fenofibraat en glitazonen. Het is daarom aanbevolen HDL-cholesterol te monitoren indien Pravafenix samen met glitazone toegediend wordt en één van beide behandelingen te staken indien HDL-cholesterol te laag is.

Interactie met voedsel

Pravafenix moet met voedsel worden ingenomen, omdat voedsel de biologische beschikbaarheid van fenofibraat verbetert (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

In alle klinische onderzoeken werden patiënten geïnstrueerd om Pravafenix dagelijks bij de avondmaaltijd in te nemen en vóór de behandeling ingestelde dieetbeperkingen voort te zetten. Omdat actuele veiligheids- en werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op toediening met voedsel en met dieetbeperkingen, wordt aanbevolen Pravafenix met voedsel toe te dienen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pravafenix

Er zijn geen gegevens over het gecombineerde gebruik van pravastatine en fenofibraat bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet getest in onderzoek naar reproductietoxiciteit. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Voor zover pravastatine gecontra-indiceerd is (zie hierna), is Pravafenix daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Pravastatinenatrium

Pravastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden toegediend wanneer het onwaarschijnlijk is dat ze zwanger worden en wanneer ze zijn geïnformeerd over het mogelijke risico. Aanbevolen wordt vrouwen die zwanger kunnen worden, extra te waarschuwen om te zorgen dat ze goed doordrongen zijn van het mogelijke risico van behandeling met pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een patiënte zwanger wordt of wil worden, moet de arts hiervan onmiddellijk op de hoogte worden gesteld en moet het gebruik van pravastatine worden gestaakt vanwege het mogelijke risico voor de foetus.

Fenofibraat

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Embryotoxische effecten zijn gebleken bij doses die toxisch waren voor het moederdier (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Pravafenix

Er is met Pravafenix geen onderzoek onder zogende dieren uitgevoerd. Gezien de contra-indicatie voor pravastatine tijdens borstvoeding is Pravafenix daarom gecontra-indiceerd tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

Pravastatinenatrium

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is pravastatine gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Fenofibraat

Fenofibraat wordt uitgescheiden in de melk van vrouwtjesratten.

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van fenofibraat en/of metabolieten in humane moedermelk.

Vruchtbaarheid

In onderzoek naar reproductietoxiciteit zijn voor fenofibraat noch voor pravastatine effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij het gecombineerde gebruik van fenofibraat en pravastatine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pravafenix heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines moet er echter wel rekening mee worden gehouden dat tijdens de behandeling duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen (ADR's) tijdens behandeling met Pravafenix zijn verhoogde transaminase en maag- en darmstoornissen.

Tabel met bijwerkingen

In klinische onderzoeken hebben meer dan 1566 patiënten Pravafenix ontvangen. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en voorbijgaand van aard.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt geordend: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Diabetes mellitus verergerd, obesitas	Soms
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen waaronder slapeloosheid en nachtmerries	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Opgezette buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, obstipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, oprispingen, flatulentie, misselijkheid, abdominaal ongemak, braken	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Vaak
	Leverpijn, gammaglutamyltransferase verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Artralgie, rugpijn, creatinekinase in bloed verhoogd, spierspasmen, skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloedcreatinine verhoogd, renale creatinineklaring verlaagd, renale creatinineklaring verhoogd, nierfalen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte	Soms
Onderzoeken	Bloedcholesterol verhoogd, bloedtriglyceriden verhoogd, low-density-lipoproteïne verhoogd, gewicht verhoogd	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Skeletspieren: Opvallende en aanhoudende verhogingen van creatinekinase (CK) zijn zelden gemeld. In klinisch onderzoek was de incidentie van belangrijke verhogingen van creatinekinase ($CK \geq 3$ maal de ULN, ≤ 5 maal de ULN) 1,92 % voor patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Klinisch belangrijke verhogingen van creatinekinase ($CK \geq 5$ maal de ULN, ≤ 10 maal de ULN zonder spiersymptomen) werden gezien bij 0,38 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Een klinisch belangrijke verhoging ($CK \geq 10$ maal de ULN zonder spiersymptomen) werd gezien bij 0,06 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. (Zie rubriek 4.4.)

Leverreacties: Opvallende en aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen zijn zelden gemeld. In klinisch onderzoek was de incidentie van belangrijke verhogingen van serumtransaminasen (ALAT

en/of ASAT ≥ 3 maal de ULN, ≤ 5 maal de ULN) 0,83 % voor patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Klinisch belangrijke verhogingen van serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT ≥ 5 maal de ULN) werden gezien bij 0,38 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. (Zie rubriek 4.4.)

Aanvullende informatie over de afzonderlijke werkzame bestanddelen van de vaste dosiscombinatie
Pravafenix bevat pravastatine en fenofibraat. Hieronder staan aanvullende bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van geneesmiddelen die pravastatine of fenofibraat bevatten en tijdens klinische onderzoeken of postmarketingervaring zijn waargenomen. Deze bijwerkingen kunnen mogelijk optreden bij gebruik van Pravafenix. De frequentie categorieën zijn gebaseerd op informatie uit de samenvattingen van de productkenmerken voor pravastatine en fenofibraat die in de EU beschikbaar zijn.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking (fenofibraat)	Bijwerking (pravastatine)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Hemoglobine verlaagd, aantal wittebloedcellen verlaagd		Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Vermoeidheid en vertigo		Zelden
		Perifere polyneuropathie	Zeer zelden
		Myasthenia gravis	Niet bekend
Oogaandoeningen		Visuele stoornis (waaronder wazig zien en dubbelzien)	Soms
		Oculaire myasthenie	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)*		Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Interstitiële longziekte		Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase		Soms
		Geelzucht, fulminante hepatische necrose, hepatitis	Zeer zelden
	Geelzucht, complicaties van cholelithiase (bv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.)		Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, hoofdhuid-/haarafwijkingen (waaronder alopecia)	Soms
		Dermatomyositis	Zeer zelden
	Alopecia, fotosensibiliteitsreacties		Zelden
		Lichenoïde eruptie	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spieraandoening (bv. myositis, spierzwakte)		Soms
		Spierruptuur	Niet bekend

		Rabdomyolyse, wat gepaard kan gaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4); myositis, polymyositis. Op zichzelf staande gevallen van peesaandoeningen, soms gecompliceerd door scheuring. Lupus erythematodes-achtig syndroom.	Zeer zelden
	Rabdomyolyse	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen		Abnormale urinelozing (waaronder dysurie, frequentie, nycturie)	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie	Seksuele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Soms
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd		Zelden

* In het FIELD-onderzoek (fenofibraatonderzoek), een gerandomiseerde placebogecontroleerde proef onder 9795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante stijging van het aantal gevallen van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat ontvingen ten opzichte van patiënten die placebo ontvingen (0,8 % versus 0,5 %; $p = 0,031$). In hetzelfde onderzoek is een statistisch significante stijging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7 % in de placebogroep versus 1,1 % in de fenofibraatgroep; $p = 0,022$), evenals een statistisch niet-significante stijging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0 % [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1,4 % [67/4895 patiënten]; $p = 0,074$).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij sommige statinen:

- nachtmerries;
- geheugenverlies;
- depressie;
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- diabetes mellitus: het ontstaan van diabetes mellitus is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloed glucosegehalte $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², verhoogd triglyceridegehalte, een voorgeschiedenis van hypertensie)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van een overdosis moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden getroffen.

Pravastatine

Gemelde gevallen van overdosering waren asymptomatisch en leidden niet tot afwijkende laboratoriumuitslagen. Er is geen specifiek tegengif bekend. Bij een vermoeden van een overdosis

moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten zo nodig de juiste ondersteunende maatregelen worden getroffen.

Fenofibraat

Er is geen specifiek tegengif bekend. Bij een vermoeden van een overdosis moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten zo nodig de juiste ondersteunende maatregelen worden getroffen. Fenofibraat kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenwijzigende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidenwijzigende middelen, ATC-code: C10BA03

Farmacodynamische effecten

Pravafenix bevat fenofibraat en pravastatine, die verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten vertonen wat betreft reductie van serumlipiden. De volgende verklaringen beschrijven de farmacodynamische/farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke werkzame bestanddelen van Pravafenix.

Fenofibraat

Fenofibraat is een fibrinezuurderivaat waarvan de lipidenwijzigende effecten bij de mens worden gemedieerd door activering van de 'peroxisome proliferator activated receptor type alpha' (PPAR α). Onderzoek met fenofibraat naar lipoproteïne fracties laat dalen van de concentraties LDL- en VLDL-cholesterol zien. De concentraties HDL-cholesterol worden vaak verhoogd. LDL- en VLDL-triglyceriden worden verlaagd. Het totale effect is een verlaging van de verhouding tussen low- en very-low-density-lipoproteïnen enerzijds en high-density-lipoproteïnen anderzijds.

De lipidenverlagende eigenschappen van fenofibraat die in de klinische praktijk worden gezien, zijn verklaard in transgene muizen (in vivo) en in gekweekte humane hepatocyten door activering van de PPAR α . Via dit mechanisme verhoogt fenofibraat de lipolyse en eliminatie van triglyceridenrijke deeltjes uit plasma door activering van lipoproteïne lipase en verlaging van de aanmaak van apoproteïne C-III. Activering van PPAR α induceert ook een toename van de synthese van apoproteïne A-I en A-II en HDL-cholesterol.

Er is bewijs dat behandeling met fibraten voorvallen van coronaire hartziekte kan verminderen, maar er is niet van aangetoond dat ze de totale mortaliteit bij de primaire of secundaire preventie van hart- en vaatandoening doen afnemen.

Het lipidenonderzoek Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) was een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 5518 patiënten met type 2 diabetes mellitus die gelijktijdig werden behandeld met fenofibraat en simvastatine. Behandeling met fenofibraat en simvastatine liet geen significante verschillen zien vergeleken met simvastatine monotherapie in de samengestelde primaire uitkomst van niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale CVA en cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio [HR] 0,92, 95% BI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolute risicoreductie: 0,74%). In de vooraf gespecificeerde subgroep van dyslipidemische patiënten, gedefinieerd als die patiënten in het laagste tertiel van HDL-C (≤ 34 mg/dl of 0,88 mmol/l) en het hoogste tertiel van TG (≥ 204 mg/dl of 2,3 mmol/l) bij baseline, vertoonde behandeling met fenofibraat en simvastatine een relatieve reductie van 31% vergeleken met simvastatine monotherapie voor de samengestelde primaire uitkomst (hazard ratio [HR] 0,69, 95% BI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolute risicoreductie: 4,95%). In een andere vooraf gespecificeerde subgroepenanalyse werd een statistisch significante behandeling-per-geslacht-interactie geïdentificeerd ($p = 0,01$), die duidde op een mogelijk behandelvoordeel van combinatietherapie bij mannen ($p = 0,037$) maar een mogelijk hoger risico voor de primaire uitkomst bij vrouwen die werden behandeld met combinatietherapie vergeleken met simvastatine monotherapie ($p = 0,069$). Dit was in

de hiervoor vermelde subgroep van patiënten met dyslipidemie niet waargenomen, maar er waren bovendien geen duidelijke aanwijzingen van een voordeel voor dyslipidemische vrouwen die werden behandeld met fenofibraat en simvastatine, en een mogelijk schadelijk effect in deze subgroep kon niet worden uitgesloten.

Urinezuurspiegels in plasma zijn verhoogd bij ongeveer 20 % van de patiënten met hyperlipidemie, met name bij patiënten met type IV van deze aandoening. Fenofibraat heeft een uricosurisch effect, waardoor deze patiënten extra baat hebben bij dit middel.

Pravastatine

Pravastatine is een competitieve remmer van 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym-A (HMG-CoA)-reductase, het enzym dat de vroege snelheidsbepalende stap in de biosynthese van cholesterol katalyseert, en zorgt op twee manieren voor het lipidenverlagende effect. In de eerste plaats zorgt de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA-reductase voor een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit leidt tot een toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakken en een verhoogd receptorgemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol.

In de tweede plaats verlaagt pravastatine de aanmaak van LDL door de hepatische synthese van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol, te remmen.

Bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatine de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden. HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

Pravafenix

De respectieve effecten van pravastatine en fenofibraat vullen elkaar aan. Pravastatine is effectiever in het verlagen van LDL-C en totaal cholesterol maar heeft slechts bescheiden effecten op triglyceriden (TG) en HDL-C, terwijl fenofibraat zeer effectief is in het verlagen van TG en het verhogen van HDL-C, maar weinig effect heeft op LDL-C.

Daarnaast hebben fibraten de eigenschap dat ze de grootte en dichtheid van LDL-C-deeltjes wijzigen, waardoor deze minder atherogeen worden.

Van fibraten en statinen in combinatie is ook aangetoond dat ze de transcriptionele activiteiten van PPAR α -receptoren synergistisch verhogen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn vier multicentrische onderzoeken met Pravafenix 40 mg/160 mg, pravastatine 40 mg of simvastatine 20 mg uitgevoerd: drie onderzoeken omvatten een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, actief-gecontroleerde periode met een open-label verlengingsfase en één onderzoek was een 24 weken durend open-label onderzoek.

In totaal werden in deze onderzoeken in Europa en de VS 1637 patiënten opgenomen die onvoldoende hadden gereageerd op monotherapie met pravastatine 40 mg of simvastatine 20 mg.

In de centrale, Europese, multicentrische, 64 weken durende klinische trial die een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, double-dummy, twee-armige, parallelle onderzoeksperiode omvatte, werden 248 patiënten met een hoog vasculair risico en gemengde dyslipidemie gerandomiseerd naar een van de twee behandelgroepen: Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg. Alleen patiënten die na 8 weken met pravastatine 40 mg (1 tablet eenmaal daags) niet hun NCEP ATP III-streefwaarde voor LDL-C en triglyceriden (LDL >2,6 mmol/l [100 mg/dl] en TG >1,7 mmol/l [150 mg/dl]) hadden bereikt, werden gerandomiseerd. Patiënten die Pravafenix 40 mg/160 mg ontvingen, werden vergeleken met patiënten die pravastatine 40 mg ontvingen: Pravafenix zorgde voor een significante verlaging van niet-HDL-C, LDL-C en TG en een significante verhoging van HDL-C, in grotere mate dan pravastatine 40 mg (tabel).

**Gemiddelde procentuele veranderingen vanaf de baseline tot week 12
voor patiënten behandeld met Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg eenmaal daags**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Gemiddelde (%)± SE ^b	Pravastatine 40 mg N ^a = 119 Gemiddelde (%)± SE ^b	Pravafenix versus pravastatine p-waarde ^c
Niet-HDL-C (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-C (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
Fibrinogeen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Aantal patiënten

^b Gemiddelde procentuele verandering (kleinste kwadratengemiddelde ± standaardfout) tussen baseline gemeten na 8 weken met pravastatine 40 mg en 12 extra weken met Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg

^c Paarsgewijze p-waarde is significant als <0,05

De effecten van Pravafenix 40 mg/160 mg werden bevestigd in een vergelijkbare multicentrische, 64 weken durende trial met een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde fase in een onderzoek dat in de VS werd uitgevoerd, waarbij Pravafenix 40 mg/160 mg werd vergeleken met fenofibraat 160 mg als monotherapie en pravastatine 40 mg als monotherapie bij patiënten met gemengde dyslipidemie. Het incrementele voordeel van Pravafenix 40 mg/160 mg wat betreft de belangrijkste lipidenparameters versus pravastatine 40 mg en fenofibraat 160 mg als monotherapie werd eveneens vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pravafenix in alle subgroepen van pediatrische patiënten met aandoeningen van het lipoproteïenmetabolisme en andere vormen van hyperlipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en pravastatine.

Absorptie

Pravafenix was bio-equivalent met gelijktijdig toegediend fenofibraat en pravastatine in een onderzoek naar een enkele dosis. Uit de resultaten van een onderzoek naar meerdere doses bleek echter dat het middel niet bio-equivalent is, omdat de biologische beschikbaarheid van de fenofibraatcomponent van de combinatie na meerdere toedieningen 20 % lager is. Dit is het gevolg van het vetbestanddeel van de maaltijd.

Daarom kon de vaste dosiscombinatie (Pravafenix) niet als uitwisselbaar met de vrije gelijktijdige toediening van de enkelvoudige middelen fenofibraat en pravastatine worden beschouwd.

Een farmacokinetisch onderzoek naar toediening van een enkele dosis Pravafenix is uitgevoerd in gevoede en nuchtere toestand. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat voedsel gevolgen heeft voor de snelheid en mate van absorptie van de vaste dosiscombinatie. De biologische beschikbaarheid van fenofibrinezuur na toediening van een enkele dosis van de combinatie fenofibraat-pravastatine 160/40 mg is in nuchtere toestand lager. De daling van de AUC_t, AUC_∞ en C_{max} van fenofibrinezuur (puntschatting) bedraagt respectievelijk 30,94 %, 10,9 % en 68,71 %.

De biologische beschikbaarheid van pravastatine na toediening van een enkele dosis van het testmiddel fenofibraat-pravastatine 160/40 mg in nuchtere toestand is hoger dan na een enkele dosis van het middel in gevoede toestand. De toename van de AUC_{∞} , AUC_t en C_{max} bedraagt respectievelijk 111,88 %, 114,06 % en 115,28 %. Aanbevolen wordt de vaste combinatie, net als diverse formuleringen van fenofibraat, met voedsel in te nemen, omdat de biologische beschikbaarheid van fenofibraat bij toediening met voedsel wordt verhoogd en de lipidenverlagende werkzaamheid van pravastatine hierdoor niet wordt gewijzigd.

Pravastatine

Pravastatine wordt oraal in de werkzame vorm toegediend. Het middel wordt snel geabsorbeerd; de piekserumconcentratie wordt 1 tot 1,5 uur na inname bereikt. Gemiddeld wordt 34 % van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd, met een absolute biologische beschikbaarheid van 17 %.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal leidt tot een verminderde biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagende effect van pravastatine is bij inname met of zonder voedsel gelijk.

Na absorptie ondergaat 66 % van de pravastatine een *first-pass*-extractie door de lever, de belangrijkste werkingsplaats van het middel en ook de belangrijkste plaats waar cholesterol synthese en klaring van LDL-cholesterol plaatsvinden. Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat pravastatine naar de hepatocyten wordt getransporteerd en beduidend minder door andere cellen wordt opgenomen. Gezien deze aanzienlijke *first pass* door de lever hebben de plasmaconcentraties van pravastatine slechts een beperkte waarde bij het voorspellen van het lipidenverlagende effect. De plasmaconcentraties zijn recht evenredig met de toegediende doses.

Fenofibraat

De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) treden binnen 4 tot 5 uur na orale toediening op. De plasmaconcentraties zijn bij continue behandeling bij elke willekeurige persoon stabiel. De absorptie van fenofibraat neemt toe bij toediening met voedsel. Het effect van voedsel neemt toe naarmate het voedsel meer vet bevat: hoe meer lipiden in het voedsel, hoe groter de biologische beschikbaarheid van fenofibraat.

Distributie

Pravastatine

Ongeveer 50 % van de circulerende pravastatine is gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg. Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt in de moedermelk uitgescheiden.

Fenofibraat

Fenofibrinezuur wordt sterk gebonden aan plasma-albumine (meer dan 99 %).

Biotransformatie en eliminatie

Pravastatine

Pravastatine wordt niet significant door cytochroom P450 gemetaboliseerd en lijkt ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne te zijn, maar veeleer een substraat van andere transporteiwitten. Na orale toediening wordt 20 % van de aanvankelijke dosis uitgescheiden in de urine en 70 % in de feces. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van orale pravastatine bedraagt 1,5 tot 2 uur. Na intraveneuze toediening wordt 47 % van de dosis via de renale excretie geëlimineerd en 53 % door biliaire excretie en biotransformatie. Het belangrijkste afbraakproduct van pravastatine is de 3- α -hydroxy-isomere metaboliet. De remmingsactiviteit van deze metaboliet op HMG-CoA-reductase is een factor tien tot veertig lager dan die van pravastatine. De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, wat wijst op tubulaire secretie.

Fenofibraat

In het plasma kan geen ongewijzigd fenofibraat worden gevonden, terwijl de belangrijkste metaboliet fenofibrinezuur is. Het middel wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden. Binnen 6 dagen vindt vrijwel volledige eliminatie plaats. Fenofibraat wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur en het glucuronideconjugaat ervan. Bij oudere patiënten is de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur ongewijzigd. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

In kinetisch onderzoek na toediening van een enkele dosis en continue behandeling is aangetoond dat het middel niet accumuleert. Fenofibraat wordt niet geëlimineerd via hemodialyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De veiligheid van gelijktijdige toediening van pravastatine en fenofibraat is beoordeeld bij ratten. De toxicologische bevindingen in deze onderzoeken met gelijktijdige toediening kwamen overeen met de bevindingen bij afzonderlijke toediening van pravastatine en fenofibraat.

Pravastatine

Gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan de risico's die kunnen worden verwacht als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme.

Onderzoek naar herhaalde doses wijst erop dat pravastatine in wisselende mate hepatotoxiciteit en myopathie kan veroorzaken; in het algemeen werden alleen substantiële effecten op deze weefsels waargenomen bij doses die een factor 50 of meer hoger waren dan de maximale dosis in mg/kg bij de mens. In-vitro- en in-vivo-onderzoek naar de genetische toxiciteit leverde geen aanwijzingen voor mutageen potentieel op. In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek met pravastatine bij muizen bleken doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (> 310 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens) een statistisch significante toename van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannetjes en vrouwtjes te veroorzaken, en van longadenomen alleen bij vrouwtjes. Een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten toonde aan dat een dosering van 100 mg/kg/dag (125 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens) een statistisch significante toename van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen alleen bij mannetjes veroorzaakte.

Fenofibraat

Onderzoek naar chronische toxiciteit heeft geen relevante informatie over de specifieke toxiciteit van fenofibraat opgeleverd. Onderzoek naar mutageniteit van fenofibraat was negatief. Bij ratten en muizen zijn bij hoge doseringen levertumoren aangetroffen, die toe te schrijven zijn aan de proliferatie van peroxisomen. Deze veranderingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en niet bij andere diersoorten waargenomen. Ze hebben geen relevantie voor het therapeutisch gebruik bij de mens.

Onderzoek bij muizen, ratten en konijnen heeft geen teratogeen effect aan het licht gebracht.

Embryotoxische effecten zijn waargenomen bij doses die toxisch waren voor het moederdier.

Verlenging van de zwangerschapsduur en problemen tijdens de bevalling zijn waargenomen bij hoge doses. Er is geen enkele aanwijzing voor een effect op de vruchtbaarheid gevonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Ascorbylpalmitaat

Povidon K29-32

Natriumzetmeelglycolaat

Magnesiumstearaat

Talk
Triacetine
Natriumwaterstofcarbonaat
Lauroylmacrogolglyceriden type 1500
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 20 000

Omhulsel van de capsule

Gelatine
Indigokarmijn
IJzeroxide zwart
Titaniumdioxide
IJzeroxide geel

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Polyamide-aluminium-pvc/aluminium blisterverpakkingen
2 jaar.

HDPE-flesjes
3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyamide-aluminium-pvc/aluminium blisterverpakkingen met 30, 60 of 90 harde capsules.
Ondoorzichtige witte HDPE-flesjes met 14,30, 60 of 90 harde capsules.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/679/001-007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2011

Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules
pravastatinenatrium/fenofibraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en natrium. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/679/001 30 harde capsules
EU/1/11/679/002 60 harde capsules
EU/1/11/679/003 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pravafenix

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2-D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules
pravastatinenatrium/fenofibraat

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

SMB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR FLESSEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules
pravastatinenatriumfenofibraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en natrium. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 harde capsules
30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Pravafenix

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2-D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES VOOR 30 HARDE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules
pravastatinenatrium/fenofibraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en natrium.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/679/004 30 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2 D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLESSEN VOOR 60 EN 90 HARDE CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules
pravastatinenatrium/fenofibraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat en natrium. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/679/005 60 harde capsules
EU/1/11/679/006 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules pravastatinenatrium/fenofibraat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pravafenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pravafenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pravafenix bevat twee werkzame stoffen: pravastatine en fenofibraat. Beide zijn cholesterol-/lipidenwijzigende geneesmiddelen.

Pravafenix wordt bij volwassenen in aanvulling op een vetarm dieet gebruikt

- om de concentratie 'slechte' cholesterol (LDL-cholesterol) te verlagen. Dit wordt bereikt door verlaging van de concentratie totale cholesterol en vetten (triglyceriden) in het bloed;
- om de concentratie 'goede' cholesterol (HDL-cholesterol) te verhogen.

Wat moet ik weten over cholesterol en triglyceriden?

Cholesterol is een van de vetten die in uw bloed voorkomen. Uw totale cholesterol bestaat voornamelijk uit LDL- en HDL-cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak 'slechte' cholesterol genoemd, omdat het zich op de wanden van uw slagaderen kan afzetten en plaque kan vormen. Na verloop van tijd kunnen uw slagaderen door deze plaquevorming verstopt raken. Een verstopping kan de bloedtoevoer naar vitale organen als het hart en de hersenen vertragen of blokkeren. Een geblokkeerde bloedtoevoer kan een hartinfarct of een beroerte veroorzaken.

HDL-cholesterol wordt vaak 'goede' cholesterol genoemd, omdat het helpt voorkomen dat het 'slechte' cholesterol zich in de slagaderen afzet en omdat het bescherming biedt tegen hartziekten.

Triglyceriden zijn een ander soort vet dat in het bloed voorkomt. Ze kunnen de kans op hartproblemen vergroten.

De meeste mensen merken in het begin niets van cholesterolproblemen. Uw arts kan uw cholesterol meten met een eenvoudige bloedtest. Maak regelmatig een afspraak met uw arts om uw cholesterolgehalte te laten controleren.

Pravafenix wordt gebruikt om bij volwassen patiënten met een verhoogd risico op hartziekten het cholesterol- en triglyceridengehalte in het bloed te verbeteren wanneer het gehalte 'slechte' cholesterol

voldoende onder controle kan worden gehouden met alleen pravastatine of met een andere matig-intensieve statine (een cholesterolverlagend geneesmiddel).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een leveraandoening.
- U bent jonger dan 18 jaar.
- U heeft een nieraandoening.
- U heeft een fotoallergie (allergische reactie die wordt veroorzaakt door zonlicht of blootstelling aan UV-licht) of fototoxische reacties (beschadiging van de huid door blootstelling aan zonlicht of UV-licht) gehad tijdens een behandeling met fibraten (lipidenwijzigende geneesmiddelen) of ketoprofen (een ontstekingsremmend middel dat via de mond wordt ingenomen of op de huid wordt aangebracht bij spier- en botaandoeningen, of wordt ingenomen tegen jicht of menstruatiepijn).
- U heeft een galblaasaandoening.
- U heeft pancreatitis (alvleesklierontsteking met als gevolg buikpijn).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.
- U heeft in het verleden spierproblemen (vb. myopathie of rabdomyolyse) gehad tijdens een behandeling met zogeheten 'statinen' (cholesterolverlagende middelen zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine of rosuvastatine) of fibraten (zoals fenofibraat en bezafibraat).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, mag u Pravafenix niet gebruiken. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker voordat u Pravafenix gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u Pravafenix gebruikt.

Voordat u Pravafenix gebruikt, moet u het uw arts vertellen als u medische problemen heeft of heeft gehad.

- Breng uw arts op de hoogte van al uw medische aandoeningen, ook eventuele allergieën.
- Vertel het uw arts als u grote hoeveelheden alcohol drinkt (als u meer drinkt dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid; raadpleeg uw arts of apotheker als u niet zeker bent) -of ooit een leveraandoening hebt gehad. Zie ook de rubriek 'Waarop moet u letten met eten en drinken' hierna.
- Uw arts moet uw bloed laten onderzoeken voordat u met Pravafenix begint. Dit onderzoek is bedoeld om te controleren of uw lever en nieren goed werken.
- Uw arts kan ook bloedonderzoek laten uitvoeren om te controleren of uw lever goed werkt nadat u met Pravafenix bent begonnen.
- Als u myasthenie (een ziekte waarbij algemene spierzwakte optreedt, in sommige gevallen ook in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling) of oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt) heeft of heeft gehad, aangezien statines de aandoening soms kunnen verergeren of kunnen leiden tot het optreden van myasthenie (zie rubriek 4).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte. In zeldzame gevallen kunnen namelijk ernstige spierproblemen optreden, zoals spieraafbraak met als gevolg nierbeschadiging, en zeer zelden zijn sterfgevallen voorgekomen.

Neem ook contact op met uw arts of apotheker als u constant last hebt van spierzwakte. Er kunnen aanvullende tests en geneesmiddelen nodig zijn om dit aan te tonen en te behandelen.

Bepaalde patiënten hebben een hoger risico op spieraafbraak. Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- lever- of nierproblemen;

- schildklierproblemen;
- u bent ouder dan 70 jaar;
- u heeft in het verleden spierproblemen gehad tijdens een behandeling met cholesterolverlagende geneesmiddelen als statinen of fibraten;
- u gebruikt een geneesmiddel dat fusidinezuur heet (een geneesmiddel tegen bacteriële infectie), oraal of via een injectie, of u heeft dit in de afgelopen 7 dagen gebruikt. De combinatie van fusidinezuur en Pravafenix kan leiden tot ernstige spierproblemen (rhabdomyolyse).
- u of naaste familieleden van u hebben een erfelijke spierziekte;
- u heeft alcoholproblemen (regelmatig gebruik van grote hoeveelheden alcohol).

Neem voordat u Pravafenix gebruikt contact op met uw arts of apotheker als u ernstige ademhalingsinsufficiëntie heeft, bv. problemen met de ademhaling waaronder aanhoudende niet-productieve (droge) hoest, of als uw algehele gezondheid achteruitgaat, bv. door vermoeidheid, gewichtsverlies en/of kortademigheid of koorts.

Als u een of meer van deze klachten krijgt, moet u stoppen met het gebruik van Pravafenix en uw arts inlichten.

Als u dit geneesmiddel gebruikt zal uw arts u nauwgezet controleren als u diabetes heeft of als u een verhoogd risico loopt om diabetes te ontwikkelen. U loopt mogelijk een verhoogd risico om diabetes te ontwikkelen als u een hoog suiker- of vetgehalte in uw bloed heeft en tegelijkertijd overgewicht en een hoge bloeddruk heeft.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik Pravafenix niet als u jonger bent dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Pravafenix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is belangrijk dat u uw arts inlicht als u al met een van de volgende middelen wordt behandeld:

- galzuurbindende harsen zoals colestyramine/colestipol (geneesmiddelen die het cholesterolgehalte verlagen), omdat deze middelen de werking van Pravafenix beïnvloeden;
- ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt voor patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan);
- geneesmiddelen die het ontstaan van bloedstolsels voorkomen, zoals warfarine, fluindion, fenprocoumon of acenocoumarol (antistollingsmiddelen);
- een antibioticum zoals erytromycine of claritromycine ter behandeling van door bacteriën veroorzaakte infecties;
- fusidinezuur: als u oraal fusidinezuur moet gebruiken voor de behandeling van een bacteriële infectie dient u tijdelijk te stoppen met dit geneesmiddel. Uw arts zal u vertellen wanneer het veilig is om Pravafenix weer in te nemen. Het gebruik van Pravafenix met fusidinezuur kan in zeldzame gevallen leiden tot spierzwakte, gevoeligheid of pijn (rhabdomyolyse). Raadpleeg voor meer informatie over rhabdomyolyse rubriek 4.
- Glecaprevir/pibrentasvir (gebruikt voor de behandeling van hepatitis C virusinfectie), omdat het enkele bijwerkingen, waaronder spierproblemen, kan doen toenemen.
- een specifieke categorie geneesmiddelen om diabetes te behandelen (als rosiglitazon, pioglitazon).

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

- Neem Pravafenix altijd in bij de maaltijd, want op een lege maag wordt Pravafenix minder goed opgenomen.
- Beperk uw alcoholgebruik altijd tot een minimum. Als u zich zorgen maakt over hoeveel alcohol u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel mag drinken, bespreekt u dit dan met uw arts.

Volg in geval van twijfel het advies van uw arts op.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik Pravafenix niet als u zwanger bent, zwanger wilt worden of vermoedt dat u zwanger bent.

Als u zwanger wilt worden of zwanger wordt, moet u uw arts hiervan onmiddellijk op de hoogte stellen. Het gebruik van het geneesmiddel moet dan worden stopgezet vanwege het mogelijke risico voor de foetus.

Gebruik Pravafenix niet als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Pravafenix heeft gewoonlijk geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als u tijdens de behandeling last krijgt van duizeligheid of wazig zien of dubbelzien, vergewis u er dan van dat u in staat bent om een voertuig te besturen of een machine te gebruiken voordat u dat doet.

Pravafenix bevat lactose en natrium

Pravafenix bevat een suiker dat lactose wordt genoemd. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt. Dit middel bevat 33,3 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per capsule (hulpstoffen en werkzame stof). Dit komt overeen met 1,7% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Voordat u Pravafenix gaat gebruiken, moet u een cholesterolverlagend dieet volgen.
- Tijdens het gebruik van Pravafenix moet u doorgaan met dit dieet.

De gebruikelijke dosering is één capsule die dagelijks bij de avondmaaltijd wordt ingenomen. Slik de capsule door met water. Het is belangrijk dat u de capsule met voedsel inneemt, omdat het middel minder goed werkt als uw maag leeg is.

Wanneer uw arts Pravafenix samen met colestyramine of een andere galzuurbindende hars (cholesterolverlagende middelen) heeft voorgeschreven, moet u Pravafenix 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na de hars innemen. Colestyramine en andere galzuurbindende harsen zorgen er namelijk vaak voor dat andere geneesmiddelen minder goed worden opgenomen wanneer ze te kort na elkaar worden gebruikt, en kunnen er dus toe leiden dat Pravafenix niet goed wordt opgenomen. Als u een middel tegen indigestie (maagzuurremmer) gebruikt, moet u Pravafenix 1 uur na dit middel innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de normale hoeveelheid Pravafenix de volgende dag gewoon op de gebruikelijke tijd in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Pravafenix zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijke actie.

Vertel het uw arts direct als u last heeft van onverklaarbare spierpijn of krampen, gevoeligheid of zwakte. In zeer zeldzame gevallen (bij tot 1 op de 10 000 gebruikers) kunnen namelijk ernstige spierproblemen optreden, zoals spieraftbraak met als gevolg nierbeschadiging, en zeer zelden zijn sterfgevallen voorgekomen.

Plotselinge ernstige allergische reacties met zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de luchtpijp kunnen ernstige ademhalingsproblemen veroorzaken. Dergelijke reacties komen zeer zelden voor maar kunnen ernstig zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zo'n reactie krijgt.

Andere bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij tot 1 op de 10 gebruikers)

- Effecten op de spijsvertering: maag- of darmstoornissen (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree en winderigheid, obstipatie, droge mond, pijn in de bovenbuik met een opgeblazen gevoel (dyspepsie), boeren).
- Effecten op de lever: verhoogde serumtransaminasen.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij tot 1 op de 100 gebruikers)

- Abnormale hartslag (hartkloppingen), vorming van bloedstolsels in aderen (diepe veneuze trombose) en afsluiting van de longslagaderen door bloedstolsels (longembolie).
- Huiduitslag, jeuk, netelroos of reacties op zonlicht of blootstelling aan UV-licht (fotosensibiliteitsreacties), afwijking van hoofdhuid/haar (bv. haaruitval).
- Effecten op het zenuwstelsel: duizeligheid (onvast gevoel), hoofdpijn, slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries), tintelingen (paresthesie).
- Spier- en gewrichtspijn (myalgie, artralgie), rugpijn, veranderingen in bepaalde uitslagen van bloedonderzoek naar de spierfunctie.
- Problemen met het gezichtsvermogen, zoals wazig zien of dubbelzien.
- Nierproblemen (verhoogde of verlaagde concentraties van bepaalde enzymen in het lichaam, aangetoond met een test), blaasproblemen (pijn bij het plassen, vaak plassen, 's nachts plassen), seksuele disfunctie.
- Vermoeidheid, zwakte, griepachtige ziekte.
- Overgevoeligheid.
- Verhoogde bloedcholesterol, verhoogde bloedtriglyceriden, verhoogde LDL, verhoogde gammaglutamyltransferase (verschillende leverenzymen), leverpijn (pijn rechtsboven in de buik met of zonder rugpijn), verhoogd gewicht.
- Ernstig overgewicht.
- Spierontsteking (myositis), spierkrampen en -zwakte.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij tot 1 op de 1000 gebruikers)

- Daling van hemoglobine (zuurstoftransporterende kleurstof in het bloed) en leukocyten (witte bloedcellen).

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij tot 1 op de 10.000 gebruikers)

- Leverontsteking (hepatitis) met verschijnselen als een lichte geelkleuring van de huid en het oogwit (geelzucht), buikpijn en jeuk.
- Spieraftbraak (rhabdomyolyse), enkele gevallen van peesproblemen, soms gecompliceerd door scheuring.
- Een aandoening die gekenmerkt wordt door een ontsteking van de spieren en de huid (dermatomyositis).
- Huiduitslag, mogelijk met pijn in de gewrichten (lupus erythematoses-achtig syndroom).
- Tintelen en ongevoeligheid (perifere polyneuropathie).

Bijwerkingen met onbekende frequentie (de frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):

- Constante spierzwakte
- Afscheuring van een spier (spierruptuur)

- Huiduitslag (lichenoïde eruptie)
- Myasthenia gravis (een ziekte die algemene spierzwakte veroorzaakt, in sommige gevallen in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling);
- Oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt).

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van zwakte in uw armen of benen die verergert na perioden van activiteit, dubbelzien of hangende oogleden, moeite met slikken of kortademigheid.

Mogelijke bijwerkingen die zijn gemeld met sommige statinen (zelfde type cholesterolverlagende middelen als pravastatine)

- Geheugenverlies
- Depressie
- Problemen met de ademhaling waaronder aanhoudende (droge) hoest of kortademigheid, of koorts
- Diabetes. Dit is meer waarschijnlijk als u een hoog suiker- en vetgehalte in uw bloed heeft en wanneer u tegelijkertijd overgewicht en een hoge bloeddruk heeft. Uw arts zal u regelmatig controleren tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking/fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn fenofibraat en pravastatinenatrium. Elke harde capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - *inhoud van de capsule*: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, ascorbylpalmitaat, povidon, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, talk, triacetine, natriumwaterstofcarbonaat, lauroylmacrogolglyceriden, hydroxypropylcellulose, macrogol 20 000;
 - *omhulsel van de capsule*: gelatine, indigokarmijn (E132), zwart ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Pravafenix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsule is een harde capsule van gelatine met een olijfkleurig kapje en een lichtgroene romp, die een wasachtige wit-beige massa en een tablet bevat. De capsules worden geleverd in

blisterverpakkingen van polyamide-aluminium-pvc/aluminium met 30, 60 of 90 capsules en in ondoorzichtige, witte plastic flesjes met 14, 30, 60 of 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fabrikant

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale 26-28
B-1080 Brussel
België

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország

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

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Nederland

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

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

España

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

Polska

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Portugal

Tecnimede Sociedade
Técnico-Medicinal S.A.
Tel: +351 21 041 41 00

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

România

Meditrina Pharmaceuticals S.r.l
Tel: +40 21 211 71 83

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.

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.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.