

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg kapsel, hard

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver harde kapsel inneholder 19 mg laktosemonohydrat og 33,3 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Hard kapsel med lys grønn hoveddel og olivenfarget hette som inneholder en voksaktig, hvit-beige masse og en tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Pravafenix er indisert som et tillegg til diett og annen ikke-farmakologisk behandling (f.eks. trening, vektreduksjon) for behandling av voksne pasienter med blandet dyslipidemi og høy risiko for koronar hjertesykdom (CHD), for å redusere triglycider og øke nivå av HDL-kolesterol ved nivå av LDL-kolesterol som er tilstrekkelig kontrollert ved monoterapi med pravastatin 40 mg eller med et annet statinregime med moderat intensitet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Før behandling med Pravafenix igangsettes bør sekundære årsaker til kombinert dyslipidemi utelukkes, og pasientene bør settes på standard kolesterol- og triglyseridsenkende diett som bør opprettholdes under behandlingen.

Dosering

Den anbefalte dosen er én kapsel per dag. Kostholdsrestriksjoner som ble etablert før behandlingen bør videreføres.

Respons på behandlingen bør overvåkes ved måling av lipidverdier i serum. Rask reduksjon av lipidnivåer i serum følger vanligvis behandling med Pravafenix, men behandlingen bør avbrytes dersom tilstrekkelig respons ikke oppnås innen tre måneder.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Behandlingsstart med Pravafenix bør avgjøres etter at nyrefunksjonen er blitt undersøkt (se pkt. 4.4 Sykdommer i nyre og urinveier).

Nedsatt nyrefunksjon

Pravafenix er kontraindisert for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som en kreatininclearance på < 60 ml/min. Se pkt. 4.3.) Det er vanligvis ikke nødvendig å endre doseringen for pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Pravafenix anbefales ikke for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og er kontraindisert for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3.). Justering av doseringen er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon (< 18 år)

Det er ikke relevant å bruke Pravafenix i den pediatriske populasjonen (under 18 års alder) ved indikasjonen blandet dyslipidemi (se pkt. 4.3).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

Den anbefalte dosen er én kapsel som tas daglig under kveldsmåltidet. Siden legemidlet absorberes i mindre grad på tom mage, bør Pravafenix alltid tas sammen med mat (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor (noen av) hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, inkludert biliær cirrhose eller aktiv leversykdom, inkludert uforklarlig vedvarende økning i leverfunksjonsprøver (inkludert forhøyet serum transaminase) over 3 ganger øvre normalgrense (ULN) (se pkt. 4.4).
- Barn og ungdom (under 18 år).
- Moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (definert som en estimert kreatininclearance på < 60 ml/min).
- Kjent lysallergisk eller lystoksisk reaksjon under behandling med fibrater eller ketoprofen.
- Galleblæresykdom (se pkt. 4.4).
- Kronisk eller akutt pankreatitt med unntak av akutt pankreatitt grunnet alvorlig hypertriglyseridemi (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).
- Personlig historie med myopati og/eller rabdomyolyse i forbindelse med statiner og / eller fibrater eller bekreftet økning av kreatinkinase (CK) over 5 ganger ULN under forrige statinbehandling (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

De farmakokinetiske egenskapene til Pravafenix er ikke helt identiske med den samtidige administrasjonen av eksisterende monoterapier når de tas sammen med fettholdige måltider eller i fastende tilstand. Pasienter bør ikke settes over fra en uavhengig samtidig administrasjon av fenofibrat- og pravastatin-preparater til Pravafenix (se pkt. 5.2.).

Nevrologiske sykdommer

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Pravafenix skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Som med andre lipidsenkende stoffer har pravastatin eller fenofibrat vært knyttet til utbrudd av myalgi, myopati og i svært sjeldne tilfeller rabdomyolyse med eller uten sekundær nyreinsuffisiens. Rabdomyolyse er en akutt, potensielt dødelig tilstand i skjelettmuskulaturen, som kan utvikle seg når som helst under behandlingen og som er preget av massiv muskelødeleggelse forbundet med stor økning i CK (vanligvis > 30 eller 40 ganger ULN) som fører til myoglobinuri.

Risikoen for muskeltoksisitet øker når et fibrat og en 3-hydroksey-3-metyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktasehemmer administreres sammen. Myopati må vurderes hos alle pasienter som har uforklarlige muskelsymptomer, slik som smerter eller ømhet, muskelsvakhet eller muskelkramper. I slike tilfeller skal CK-nivået måles (se nedenfor).

Følgelig bør det potensielle nytte-/risikoforholdet ved behandling med Pravafenix vurderes grundig før behandling igangsettes, og pasienter bør overvåkes for alle tegn på muskeltoksisitet. Enkelte predisponerende faktorer som f.eks. alder > 70 år, nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, hypotyreose, personlig historie som omfatter muskeltoksisitet med statin eller fibrat, personlig historie eller familiehistorie med arvelige muskelsykdommer eller alkoholmisbruk, kan øke risikoen for muskeltoksisitet, og derfor er CK-måling indisert før kombinasjonsbehandlingen igangsettes hos disse pasientene (se nedenfor).

Statiner, inkludert pravastatin, må ikke gis sammen med systemiske fusidinsyreforbindelser eller innen 7 dager etter at behandling med fusidinsyre er avsluttet. Hos pasienter hvor bruken av fusidinsyre vurderes som nødvendig, skal statinbehandlingen avbrytes under behandlingen med fusidinsyre. Det er rapportert tilfeller av rabdomyolyse (også med dødelig utgang) hos pasienter som fikk kombinert behandling med fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasienten bør rådes til å søke medisinsk rådgiving umiddelbart hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet. Statinbehandling kan restartes syv dager etter siste dose av fusidinsyre. I unntakstilfeller der forlenget systemisk fusidinsyrebehandling er nødvendig f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, bør behovet for samtidig administrering av Pravafenix og fusidinsyre kun vurderes individuelt og under nøye medisinsk overvåkning.

Før behandlingsstart

CK-nivået bør måles før behandlingsstart. Det opprinnelige CK-nivået kan også være nyttig som en referanse ved eventuell senere økning i løpet av kombinasjonsbehandlingen. Når CK-nivået måles bør det tolkes i sammenheng med andre potensielle faktorer som kan forårsake forbigående muskelskader, for eksempel hard trening eller muskeltraumer, og målingen bør gjentas ved behov.

Hvis CK-nivået er betydelig forhøyet til > 5 ganger ULN ved baseline, bør resultatene kontrolleres etter 5-7 dager. Hvis dette bekreftes, bør behandlingen definitivt ikke igangsettes (se pkt. 4.3).

Under behandlingen

Systematisk rutinemessig overvåking av CK-nivået anbefales hver 3. måned i løpet av de første 12 månedene av kombinasjonsbehandlingen, og overlates til klinikerens skjønn utover denne første perioden.

Pasienter skal rådes til å rapportere uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper øyeblikkelig. I disse tilfellene skal CK-nivået måles.

Hvis et markant forhøyet (> 5 ganger ULN) CK-nivå oppdages og bekreftes, må behandling med Pravafenix avbrytes. Seponering bør også vurderes hvis de muskulære symptomene er alvorlige og fører til daglig ubehag (uavhengig av CK-nivået). Ved mistanke om arvelig muskelsykdom hos slike pasienter, anbefales det ikke å starte ny behandling med Pravafenix.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatininkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Sykdommer i lever og galleveier

Som med andre lipidsenkende legemidler har det blitt rapportert om moderat økning i transaminasenivået hos enkelte pasienter som har blitt behandlet med pravastatin eller fenofibrat. I de fleste tilfellene har levertransaminasenivået gått tilbake til baseline-verdien uten behov for seponering. Rutinemessig overvåkning av CK-nivået anbefales hver 3. måned i løpet av de første 12 månedene av kombinasjonsbehandlingen, og overlates til klinikerens skjønn utover denne første perioden.

Spesiell oppmerksomhet bør vies pasienter som utvikler økning i transaminasenivået, og behandling bør avbrytes hvis økning i aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT) overskrider 3 ganger ULN og vedvarer.

Forsiktighet bør utvises når Pravafenix administreres til pasienter med tidligere leversykdom eller høyt inntak av alkohol.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos pasienter som tar fenofibrat eller pravastatin (se pkt. 4.3). Denne forekomsten kan representere manglende virkning hos pasienter med alvorlig hypertriglyseridemi, en direkte legemiddelvirkning eller et sekundært fenomen formidlet gjennom dannelsen av gallesten eller -grus som fører til obstruksjon av ductus choledochus.

Sykdommer i nyre og urinveier

Pravafenix er kontraindisert ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (pkt. 4.3).

Systematisk rutinemessig overvåkning av estimert kreatininclearance anbefales ved behandlingsstart og hver 3. måned i løpet av de første 12 månedene av kombinasjonsbehandlingen, og overlates deretter til klinikerens skjønn utover denne første perioden.

Behandlingen bør avbrytes hvis det oppstår en estimert kreatininclearance på < 60 ml/min.

Interstitiell lungesykdom

Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert med enkelte statiner, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Oppståtte tilfeller kan omfatte dyspné, tørrhoste og svekket allmenntilstand (utmattelse, vekttap og feber). Hvis det foreligger mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, bør behandling med Pravafenix avbrytes.

Kolelitiasis

Fenofibrat kan øke utskillelsen av kolesterol i gallen, noe som kan føre til kolelitiasis. Ved mistanke om kolelitiasis er undersøkelse av galleblæren indisert. Pravafenix bør seponeres dersom gallestein blir påvist.

Forekomst av venøs tromboembolisme

I FIELD-studien ble det rapportert en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeembolisme (0,7 % i placebogruppen mot 1,1 % i fenofibratgruppen, $p = 0,022$) og en ikke-statistisk signifikant økning i dyp venetrombose (placebo 1,0 % 48/4900 pasienter) mot fenofibrat 1,4 % (67/4 895), $p = 0,074$. Den økte risikoen for venøse trombotiske hendelser kan ha sammenheng med økt homocysteinnivå, en risikofaktor for trombose og andre uidentifiserte faktorer. Den kliniske betydningen av dette er ikke klar. Derfor bør det utvises forsiktighet hos pasienter med tidligere lungeembolisme.

Diabetes mellitus

Enkelte data antyder at legemiddelgruppen som inkluderer statiner øker blodglukosen og hos noen pasienter, med høy risiko for fremtidig diabetes, kan gi en grad av hyperglykemi hvor generell diabetesomsorg er hensiktsmessig. Risikoen er imidlertid oppveid av den reduksjonen av vaskulær risiko som statiner gir, og bør derfor ikke være grunn for å avbryte statinbehandlingen. Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyet nivå av triglyserider, hypertensjon) bør monitoreres både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Samtidig bruk med glekaprevir/pibrentasvir

Bruk av Pravafenix anbefales ikke til pasienter som behandles med glekaprevir/pibrentasvir. Samtidig bruk av pravastatin og glekaprevir/pibrentasvir kan øke plasmakonsentrasjonen av pravastatin og kan føre til en økning av doseavhengige bivirkninger, inkludert risiko for myopati. Pasienter behandlet med glekaprevir/pibrentasvir bør ikke overskride 20 mg pravastatin per dag.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder 33,3 mg natrium per kapsel (hjelpestoffer og virkestoff). Dette tilsvarer 1,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det har ikke blitt gjennomført formelle interaksjonsstudier for Pravafenix, men samtidig bruk av virkestoffene på pasienter i kliniske studier har ikke ført til uventede interaksjoner. Følgende oversikt avspeiler tilgjengelig informasjon om de enkelte virkestoffene (fenofibrat og pravastatin).

Interaksjoner som er relevante for pravastatin

Kolestyramin/kolestipol

Samtidig administrasjon førte til en reduksjon i biotilgjengeligheten for pravastatin på 40 til 50 %. Det var ingen klinisk signifikant reduksjon i biotilgjengelighet eller behandlingsvirkning når pravastatin ble gitt én time før eller fire timer etter kolestyramin, eller én time før kolestipol.

Ciklosporin

Samtidig administrasjon av pravastatin og ciklosporin fører til omtrent 4 ganger økt systemisk eksponering for pravastatin. Hos enkelte pasienter kan imidlertid økningen i eksponering for pravastatin være større. Klinisk og biokjemisk overvåking av pasienter som mottar denne kombinasjonen anbefales.

Medisinske produkter som metaboliseres av cytokrom P450

Pravastatin metaboliseres ikke i klinisk signifikant grad av cytokrom P450-systemet. Dette er grunnen til at legemidler som metaboliseres av, eller er hemmere av, cytokrom P450-systemet kan legges til et stabilt regime med pravastatin uten å forårsake betydelige endringer i plasmanivået av pravastatin, noe som har blitt observert med andre statiner. Fraværet av en signifikant farmakokinetisk interaksjon med pravastatin har vist seg spesifikt for flere legemidler, spesielt de som er substrater/hemmere av CYP3A4, f.eks. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, proteasehemmere, grapefruktjuice og CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol).

I én av to interaksjonsstudier med pravastatin og erytromycin ble det observert en statistisk signifikant økning i arealet under kurven (AUC) (70 %) og $C_{\max}$ (121 %) med pravastatin. I en lignende studie med klaritromycin ble det observert en statistisk signifikant økning i AUC (110 %) og $C_{\max}$ (127 %). Selv om disse endringene var små, bør det utvises forsiktighet når pravastatin tas samtidig med erytromycin eller klaritromycin.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati inkludert rabdomyolyse, kan være høyere ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge deler) er fremdeles ukjent. Det er rapportert tilfeller av rabdomyolyse (også med dødelig utgang) hos pasienter som fikk denne kombinasjonen. Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er påkrevet, skal behandling med pravastatin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Se også pkt. 4.4.

Glekaprevir/pibrentasvir

Samtidig bruk av pravastatin og glekaprevir/pibrentasvir kan øke plasmakonsentrasjonen av pravastatin og kan føre til en økning av doseavhengige bivirkninger, inkludert risiko for myopati. Pasienter behandlet med glekaprevir/pibrentasvir bør ikke overskride 20 mg pravastatin per dag. Bruk av Pravafenix anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Andre legemidler

I interaksjonsstudier ble det ikke observert statistisk signifikante forskjeller i biotilgjengelighet når pravastatin ble gitt sammen med acetylsalisylsyre, syrenøytraliserende midler (når det ble gitt én time før pravastatin), nikotinsyre eller probucol.

Interaksjoner som er relevante for fenofibrat

Gallesyresesiner

Gallesyrebindende resiner reduserer ofte absorpsjonen av legemidler, og når resiner administreres sammen bør fenofibrat tas én time før eller 4 til 6 timer etter resinet slik at absorpsjon av fenofibrat ikke hindres.

Orale antikoagulantia

Fenofibrat forsterker oral antikoagulerende virkning og kan øke risikoen for blødninger. Det anbefales at dosen med antikoagulanter reduseres med omtrent en tredjedel ved begynnelsen av behandlingen og deretter justeres gradvis dersom det er nødvendig ifølge INR-overvåkning (International Normalised Ratio). Denne kombinasjonen anbefales derfor ikke.

Ciklosporin

Noen alvorlige tilfeller av reversibel nedsatt nyrefunksjon er rapportert ved samtidig administrasjon av fenofibrat og ciklosporin. Nyrefunksjonen hos disse pasientene må derfor overvåkes nøye, og behandlingen med fenofibrat må stoppes dersom det oppstår alvorlige endringer i laboratorieparametrene.

Glitazoner

Det er rapportert om visse tilfeller av reversibel paradoksall reduksjon av HDL-kolesterol under samtidig administrasjon av fenofibrat og glitazoner. Det anbefales derfor å overvåke HDL-kolesterol hvis Pravafenix administreres samtidig med et glitazon og å stoppe en av behandlingene hvis HDL-kolesterolet er for lavt.

Interaksjon med mat

Pravafenix må tas sammen med mat, da mat øker biotilgjengeligheten av fenofibrat (se pkt. 4.2 og 5.2).

I alle kliniske studier ble pasientene instruert om å ta Pravafenix daglig under kveldsmåltidet, og kostholdsrestriksjoner etablert før behandling skulle videreføres. Siden de aktuelle dataene om sikkerhet og effekt er basert på administrasjon sammen med mat og med kostholdsrestriksjoner, anbefales det at Pravafenix administreres sammen med mat (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Pravafenix

Det finnes ingen data fra den kombinerte bruken av pravastatin og fenofibrat hos gravide kvinner. Kombinasjonen har ikke blitt testet i studier av reproduksjonstoksisitet. Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent. Derfor er Pravafenix kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3) i tilfeller hvor pravastatin er kontraindisert (se nedenfor).

Pravastatin

Pravastatin er kontraindisert ved graviditet og bør kun administreres til kvinner i fruktbar alder når det er usannsynlig at slike pasienter vil kunne bli gravide og når de har blitt informert om den potensielle risikoen. Det er spesielt viktig at kvinner i fruktbar alder har riktig forståelse av den potensielle risikoen forbundet med pravastatin-behandling under svangerskap. Hvis en pasient planlegger å bli gravid eller blir gravid, må legen informeres umiddelbart og pravastatin-behandlingen bør avbrytes på grunn av den potensielle risikoen for fosteret.

Fenofibrat

Det finnes ingen data fra bruk av fenofibrat hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist noen teratogene virkninger. Embryotoksiske virkninger har blitt påvist ved doser i området for maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ikke kjent.

Amming

Pravafenix

Det har ikke blitt gjennomført studier på lakterende dyr med Pravafenix. Det bør derfor tas hensyn til kontraindikasjonen for pravastatin under amming. Pravafenix er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Pravastatin

En liten mengde pravastatin utskilles i morsmelk hos mennesker, og derfor er pravastatin kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fenofibrat

Fenofibrat utskilles i melk hos hunnrotter.

Det finnes ingen data om utskillelse av fenofibrat og/eller dets metabolitter i morsmelk hos mennesker.

Fertilitet

Det er ikke observert effekt på fertilitet i studier av reproduksjonstoksisitet ved bruk av både fenofibrat og pravastatin (se pkt. 5.3)

Det finnes ingen data om fertilitet fra kombinert bruk av fenofibrat og pravastatin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pravafenix har ingen eller ubetydelig innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Når man kjører bil eller bruker maskiner bør man imidlertid ta hensyn til at svimmelhet og synsforstyrrelser kan oppstå under behandling.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene ved behandling med Pravafenix er økt transaminase og gastrointestinale forstyrrelser.

Tabell over bivirkninger

I kliniske studier mottok over 1566 pasienter Pravafenix. Bivirkningene har vanligvis vært milde og forbigående.

Bivirkningenes frekvens er rangert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhetsreaksjoner	Mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Forverret diabetes mellitus, overvekt	Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Søvnforstyrrelser inkludert søvnløshet og mareritt	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet, hodepine, parestesi	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal distensjon, abdominale smerter, smerter øverst i abdomen, forstoppelse, diaré, tørr munn, dyspepsi, oppstøt, oppblåsthet, kvalme, abdominalt ubehag, oppkast.	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser.	Vanlige
	Smerte i lever, økt gamma-glutamyltransferase.	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Pruritus, urtikaria	Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, rygg smerter, økt blodkreatinkinase, muskelkramper, muskel- og skjelettsmerter, myalgi, smerter i ekstremitetene	Mindre vanlige

Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blodet, redusert nyre-kreatinin-clearance, økt nyre-kreatinin-clearance, nyresvikt	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni, utmattelse, influensalignende sykdom	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt blodkolesterol, økte blodtriglyserider, økt lavdensitets lipoprotein, vektøkning.	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Skjelettmuskulatur: Markert og vedvarende økning av kreatinkinase (CK) er rapportert i sjeldne tilfeller. I kliniske studier var forekomsten av betydelig økning i kreatinkinase ($CK \geq 3$ ganger ULN, ≤ 5 ganger ULN) 1,92 % for pasienter behandlet med Pravafenix. Klinisk betydelig økning i kreatinkinase ($CK \geq 5$ ganger ULN, ≤ 10 x ULN uten muskelsymptomer) ble observert hos 0,38 % av pasientene som ble behandlet med Pravafenix. Klinisk betydelig økning ($CK \geq 10$ ganger ULN uten muskelsymptomer) ble observert hos 0,06 % av pasientene som ble behandlet med Pravafenix. (se pkt. 4.4.)

Leverreaksjoner: Markert og vedvarende økning av serumtransaminaser har blitt rapportert fra tid til annen. I kliniske studier var forekomsten av betydelig økning i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 3 x ULN, ≤ 5 ganger ULN) 0,83 % for pasienter behandlet med Pravafenix. Klinisk betydelig økning i serumtransaminaser (ALAT og/eller ASAT ≥ 5 ganger ULN) ble observert hos 0,38 % av pasientene som ble behandlet med Pravafenix. (se pkt. 4.4.)

Ytterligere informasjon om de enkelte virkestoffene i fastdosekombinasjonen

Pravafenix inneholder pravastatin og fenofibrat. Ytterligere bivirkninger forbundet med bruk av legemidler som inneholder pravastatin eller fenofibrat observert i kliniske studier samt erfaringer etter markedsføring som potensielt kan forekomme med Pravafenix, er angitt nedenfor.

Frekvenskategoriene er basert på informasjon som er tilgjengelig fra preparatomtalene for pravastatin og fenofibrat som er tilgjengelige i EU.

Organklasser	Bivirkning (fenofibrat)	Bivirkning (Pravastatin)	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Redusert hemoglobin, redusert antall hvite blodlegemer		Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Utmattelse og vertigo		Sjeldne
		Perifer polyneuropati	Svært sjeldne
		Myasthenia gravis	Ikke kjent
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser (inkludert tåkesyn og diplopi)	Mindre vanlige
		Okulær myasteni	Ikke kjent
Karsykdommer	Tromboembolisme (lungeemboli, dyp venetrombose)*		Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Interstitiell pneumopati		Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Kolelitiasis		Mindre vanlige
		Gulsott, fulminant hepatisk nekrose, hepatitt	Svært sjeldne

	Gulsott, komplikasjoner med kolelitiasis (f.eks. kolecystitt, kolangitt, biliær kolikk osv.)		Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer		Hudutslett, unormal hodebunn/hår (inkludert alopesi)	Mindre vanlige
		Dermatomyositt	Svært sjeldne
	Alopesi, lysømfintlighetsreaksjoner		Sjeldne
		Lichenoide utbrudd	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskellidelser (f.eks. myositt, muskelsvakhet)		Mindre vanlige
		Muskelruptur	Ikke kjent
		Rabdomyolyse, som kan assosieres med akutt nyresvikt grunnet myoglobinuri, myopati (se pkt. 4.4), myositt, polymyositt. Isolerte tilfeller av senelidelser, noen ganger komplisert med rupturer. Lupus erythematosus-lignende syndrom	Svært sjeldne
	Rabdomyolyse	Immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier		Unormal vannlating (inkludert dysuri, frekvens, nokturni)	Mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Seksuell dysfunksjon	Seksuell dysfunksjon	Mindre vanlige
Generelle lidelser		Utmattelse	Mindre vanlige
Undersøkelser	Økt innhold av urea i blodet		Sjeldne

* I FIELD-studien (studie av fenofibrat), en randomisert placebokontrollert studie med 9795 pasienter med type 2 diabetes mellitus, ble det observert en statistisk signifikant økning i tilfeller av pankreatitt hos pasienter som fikk fenofibrat sammenlignet med pasienter som fikk placebo (0,8 % mot 0,5 %; $p = 0,031$). I samme studie ble det rapportert en statistisk signifikant økning i forekomsten av lungeemboli (0,7 % i placebogruppen mot 1,1 % i fenofibratgruppen, $p = 0,022$) og en statistisk usignifikant økning i dyp venetrombose (placebo: 1.0 1,0 % [48/4 900 pasienter] mot fenofibrat 1,4 % [67/4 895 pasienter], $p = 0,074$).

Følgende bivirkninger har blitt rapportert med enkelte statiner:

- Mareritt
- Hukommelsestap
- Depresjon
- Sjeldne tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen avhenger av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyet nivå av triglyserider, anamnese med hypertensjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ved eventuell overdose bør symptomatiske og støttende tiltak iverksettes.

Pravastatin

Rapporterte tilfeller av overdose var symptomfrie og ga ikke opphav til unormale laboratorietester. Ingen spesiell motgift er kjent. Ved mistanke om overdose skal man behandle symptomatisk og iverksette nødvendige støttetiltak ved behov.

Fenofibrat

Ingen spesiell motgift er kjent. Ved mistanke om overdose skal man behandle symptomatisk og iverksette nødvendige støttetiltak ved behov. Fenofibrat kan ikke elimineres ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, HMG-CoA-reduktasehemmere kombinert med andre lipidmodifiserende midler, ATC-kode: C10BA03

Farmakodynamiske effekter

Pravafenix inneholder fenofibrat og pravastatin, som har ulike virkningsmekanismer og viser additive effekter i form av reduksjon av lipid i serum. Følgende informasjon gjenspeiler de farmakodynamiske/farmakokinetiske egenskapene til de enkelte virkestoffene i Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibrat er et fibratsyrederivat hvor de lipidmodifiserende virkningene som er rapportert hos mennesker formidles via aktivering av peroksisomproliferatoraktivert reseptor type alfa (PPAR α). Studier med fenofibrat på lipoproteinfraksjoner viser nedgang i nivået av LDL- og VLDL-kolesterol. HDL-kolesterolnivået går ofte opp. LDL- og VLDL-triglyserider reduseres. Den samlede virkningen er en nedgang i forholdet lipoproteiner med lav tetthet og lipoproteiner med meget lav tetthet mot lipoproteiner med høy tetthet.

De lipidsenkende egenskapene til fenofibrat som observeres i klinisk praksis, har blitt forklart in vivo med transgene mus og med humane hepatocyt-kulturer, ved aktivering av peroksisomproliferatoraktivert reseptor type α (PPAR α). Gjennom denne mekanismen øker fenofibrat lipolyse og eliminerer triglyseridrike partikler fra plasma ved å aktivere lipoproteinlipase og redusere produksjonen av apoprotein C-III. Aktivering av PPAR α medfører også en økning i syntesen av apoprotein AI, A-II samt HDL-kolesterol.

Det er tegn som tyder på at fibrater kan redusere koronare hjertelidelser, men det er ikke påvist å redusere dødelighet ved primær eller sekundær forebygging av kardiovaskulære lidelser.

Lipid-studien «Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)» – studie for å kontrollere kardiovaskulær risiko ved diabetes – var en randomisert placebo-kontrollert studie med 5518 pasienter med type 2 diabetes. Behandling med fenofibrat pluss simvastatin viste ingen signifikante forskjeller sammenlignet med simvastatin monoterapi når det gjaldt kompositt primært resultat av ikke-dødelig myokardinfarkt, ikke-dødelig slag og kardiovaskulær død (risikoindeks 0,92, 95 % CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutt risikoreduksjon: 0,74 %). I den pre-spesifiserte undergruppen av dyslipidemiske pasienter, definert som den laveste tertilen av HDL-kolesterol (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) og høyeste tertil av TG (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) ved baseline, ga behandling med fenofibrat pluss simvastatin en 31 % relativ reduksjon sammenlignet med simvastatin monoterapi for kompositt primært resultat (risikoindeks [HR] 0,69, 95 % CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutt risikoreduksjon: 4,95 %). En annen pre-spesifisert undergruppeanalyse identifiserte en statistisk signifikant

«behandling etter kjønn»-interaksjon ($p=0,01$), som tyder på en mulig behandlingsfordel ved kombinasjonsterapi for menn ($p=0,037$), men en potensiell høyere risiko for primært resultat for kvinner behandlet med kombinasjonsterapi sammenlignet med simvastatin monoterapi ($p=0,069$). Dette ble ikke observert ved den tidligere nevnte undergruppen av pasienter med dyslipidemi, men det var heller ikke noen klare tegn på positiv effekt på dyslipidemiske kvinner behandlet med fenofibrat pluss simvastatin, og en mulig skadelig effekt for denne undergruppen kunne ikke utelukkes.

Urinsyrenivået i plasma øker hos ca. 20 % av hyperlipidemiske pasienter, særlig hos de med type IV-sykdom. Fenofibrat har en urikosurisk virkning og gir derfor en ekstra fordel hos slike pasienter.

Pravastatin

Pravastatin er en kompetitiv hemmer av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktase, da enzymet katalyserer det tidlige hastighetsbegrensende trinnet i kolesterolbiosyntesen og produserer den lipidsenkende effekten på to måter. For det første, med den reversible og spesifikke kompetitive hemmingen av HMG-CoA-reduktase, gir det en moderat redusert syntese av intracellulært kolesterol. Dette fører til en økning i antall LDL-reseptorer på celleoverflaten og forbedret reseptormediert katabolisme og clearance av sirkulerende LDL-kolesterol.

For det andre hemmer pravastatin LDL-produksjonen ved å hemme leverens syntese av VLDL-kolesterol, forløperen til LDL-kolesterol.

Hos både friske personer og pasienter med hyperkolesterolemi senker pravastatin følgende lipidverdier: totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglyserider, mens verdiene for HDL-kolesterol og apolipoprotein A forhøyes.

Pravafenix

De respektive virkningene av pravastatin og fenofibrat er komplementære. Pravastatin er mer effektiv når det gjelder å redusere LDL-C og totalkolesterol, men viser bare beskjeden virkning på TG og HDL-C, mens fenofibrat er svært effektiv når det gjelder å redusere TG og øke HDL-C, men har liten virkning på LDL-C.

I tillegg endrer fibrater størrelse og tetthet av LDL-C-partikler og gjør dem mindre aterogene.

Fibrater og statiner i kombinasjon har også vist seg å øke transkripsjonseffekten av PPAR α -reseptorer synergetisk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fire multisenterstudier med enten Pravafenix 40 mg, 160 mg eller pravastatin 40 mg eller simvastatin 20 mg ble gjennomført: 3 studier inkluderte en 12 ukers randomisert, dobbeltblind, aktiv kontrollert periode med en åpen forlengelsesfase og én var en 24 ukers åpen studie.

Totalt involverte disse studiene 1637 pasienter som ikke hadde hatt tilstrekkelig respons på monoterapi med pravastatin 40 mg eller simvastatin 20 mg i Europa og USA.

I den sentrale, europeiske kliniske multisenterstudien med en varighet på 64 uker, inkludert en 12 uker lang randomisert, dobbeltblind, dobbeltdummy, 2-arms, parallell studieperiode, ble 248 pasienter med høy vaskulær risiko med blandet dyslipidemi randomisert til én av de to behandlingsgruppene:

Pravafenix 40 mg, 160 mg eller pravastatin 40 mg. Bare pasienter som ikke hadde oppfylt sine NCEP ATP III-mål, LDL-C- og triglyserid-mål ($LDL > 100$ mg/dl og $TG > 150$ mg/dl) etter 8 uker på pravastatin 40 mg (1 tablett, én gang daglig) ble randomisert. Pasienter som fikk Pravafenix 40 mg/160 mg ble sammenlignet med de som fikk pravastatin 40 mg: Pravafenix ga en betydelig nedgang i non-HDL-C, LDL C, TG og økte HDL-C i betydelig større grad enn pravastatin 40 mg (tabell).

**Gjennomsnittlig prosentendring fra baseline til uke 12
for pasienter behandlet med Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg én gang daglig**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Middelverdi (%) ± SE ^b	PRAVASTATIN 40 mg N ^a = 119 Middelverdi (%) ± SE ^b	Pravafenix versus PRAVASTATIN p-verdi ^c
Non-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
Fibrinogen (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 Antall pasienter

^b Middelverdi av prosentendring (middelverdi av minste kvadrat ± standardfeil) mellom baseline målt etter 8 uker på pravastatin 40 mg og 12 ekstra uker med Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg

^c Parvis p-verdi er signifikant hvis < 0,05

Virkningene av Pravafenix 40 mg/160 mg ble bekreftet i en lignende 64 uker lang multisenter utprøvningsstudie, inkludert en 12 ukers randomisert, dobbeltblindfase i en studie utført i USA som sammenligner Pravafenix 40 mg/160 mg med fenofibrat 160 mg monoterapi og pravastatin 40 mg monoterapi hos pasienter med blandet dyslipidemi. Den inkrementelle fordelene med Pravafenix 40 mg/160 mg på de viktigste lipidparametrene sammenlignet med pravastatin 40 mg og fenofibrat 160 mg monoterapi, ble også påvist.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Pravafenix i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forstyrrelser i lipoproteinmetabolismen og andre hyperlipidemier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner ble observert når fenofibrat ble gitt sammen med pravastatin.

Absorpsjon

Pravafenix er bioekvivalent med fenofibrat og pravastatin som administreres samtidig i en enkeltdosestudie. I en studie med gjentatt dosering viste imidlertid resultatene at produktet ikke er bioekvivalent, fordi biotilgjengeligheten etter gjentatt dosering er 20 % lavere for fenofibrat-komponenten i kombinasjonen. Dette skyldes fettinnholdet i måltidet.

Derfor kan ikke den faste dosen (Pravafenix) anses som utskiftbar med en uavhengig samtidig administrasjon av fenofibrat- og pravastatin-legemidler med én komponent.

En farmakokinetisk studie etter administrasjon av en enkeltdose med Pravafenix har blitt utført etter matinntak og i fastende tilstand. Resultatene av denne studien viser at mat har innvirkning på absorpsjonshastighet og -grad for den faste dosekombinasjonen. Biotilgjengeligheten av fenofibratsyre er lavere i fastende tilstand etter administrasjon av en enkeltdose med kombinasjonen fenofibrat-pravastatin 160/40 mg. Nedgangen i AUC_t, AUC_∞ og C_{max} for fenofibratsyre (punkttestimat) er på henholdsvis 30,94 %, 10,9 % og 68,71 %.

Biotilgjengeligheten av pravastatin er høyere etter administrasjon av en enkeltdose av testproduktet fenofibrat/pravastatin 160/40 mg i fastende tilstand enn etter en enkeltdose av produktet etter matinntak. Økningen i AUC_{∞} , AUC_t og C_{max} er henholdsvis 111,88 %, 114,06 % og 115,28 %. Som for flere preparater med fenofibrat anbefales at det at den faste kombinasjonen inntas sammen med mat fordi biotilgjengeligheten av fenofibrat øker når det administreres med mat og den lipidsenkende effekten av pravastatin forblir uendret.

Pravastatin

Pravastatin gis oralt i aktiv form. Produktet absorberes raskt og maksimalt serumnivå oppnås 1 til 1,5 timer etter inntak. I gjennomsnitt blir 34 % av den oralt administrerte dosen absorbert, med en absolutt biotilgjengelighet på 17 %.

Forekomsten av mat i mage-tarmkanalen fører til en nedgang i biotilgjengeligheten, men den kolesterolsenkende virkningen av pravastatin er identisk, enten det inntas med eller uten mat.

Etter absorpsjon gjennomgår 66 % av pravastatin first pass-metabolisering i leveren, som er det primære virkningsområdet og hovedområdet for kolesterolsyntese og clearance av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier viste at pravastatin transporteres inn i hepatocytter, med vesentlig mindre opptak i andre celler. På bakgrunn av denne betydelige first pass-effekten i leveren, har plasmakonsentrasjonen av pravastatin bare en begrenset verdi når det gjelder å forutsi den lipidsenkende virkningen. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosene som administreres.

Fenofibrat

Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppstår innen 4 til 5 timer etter oral administrasjon. Plasmakonsentrasjonen er stabil ved kontinuerlig behandling av et gitt individ. Absorpsjonen av fenofibrat øker ved administrasjon sammen med mat. Mateffekten øker med fettinnholdet: jo høyere fettinnhold, desto større biotilgjengelighet av fenofibrat.

Distribusjon

Pravastatin

Omtrent 50 % av sirkulerende pravastatin er bundet til plasmaproteiner. Distribusjonsvolumet er omtrent 0,5 l/kg. En liten mengde pravastatin går over i human morsmelk.

Fenofibrat

Fenofibratsyre er sterkt bundet til plasmaalbumin (over 99 %).

Biotransformasjon og eliminasjon

Pravastatin

Pravastatin metaboliseres ikke i betydelig grad av cytokrom P450 og ser heller ikke ut til å være et substrat eller en hemmer av P-glykoprotein, men snarere et substrat av andre transportproteiner.

Etter oral administrasjon blir 20 % av den første dosen eliminert i urinen og 70 % i feces.

Plasmahalveringstiden for oral pravastatin er 1,5 til 2 timer.

Etter intravenøs administrasjon blir 47 % av dosen eliminert ved utskillelse i nyrene og 53 % ved biliær ekskresjon og biotransformasjon. Det viktigste nedbrytningsproduktet av pravastatin er den isomere 3- α -hydroksy-metabolitten. Denne metabolitten har en tidel til en førtidel av den HMG-CoA-reduktasehemmende aktiviteten til den opprinnelige forbindelsen.

Systemisk clearance av pravastatin er 0,81 l/time/kg og nyreclearance er 0,38 l/t/kg, noe som indikerer tubulær sekresjon.

Fenofibrat

Uendret fenofibrat kan ikke påvises i plasma, hvor den viktigste metabolitten er fenofibratsyre.

Legemidlet utskilles hovedsakelig i urinen. Praktisk talt alt av legemidlet elimineres innen 6 dager.

Fenofibrat utskilles hovedsakelig i form av fenofibratsyre og dens glukuronidkonjugat. Hos eldre pasienter blir total tilsynelatende plasma-clearance for fenofibratsyre ikke modifisert. Plasmahalveringstiden for fenofibratsyre er ca. 20 timer.

Kinetiske undersøkelser etter administrasjon av en enkeltdose og kontinuerlig behandling har vist at stoffet ikke akkumuleres. Fenofibratsyre elimineres ikke ved hemodialyse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerheten ved samtidig administrasjon av pravastatin og fenofibrat ble vurdert for rotter. Toksikologiske funn i disse studiene av samtidig administrasjon var i samsvar med det som ble observert når pravastatin og fenofibrat ble administrert individuelt.

Pravastatin

Basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet, foreligger det ingen annen risiko for pasienten enn det som kan forventes på bakgrunn av den farmakologiske virkningsmekanismen.

Studier med gjentatte doser indikerer at pravastatin kan forårsake varierende grad av levertoksitet og myopati. Som regel var materielle virkninger på disse vevene bare tydelige ved doser på 50 eller flere ganger den maksimale humane dosen i mg/kg. Gentoksikologiske studier *in vitro* og *in vivo* har ikke vist tegn på mutagen potensial. Hos mus viste en 2-års karsinogenitetsstudie med pravastatin i doser på 250 og 500 mg/kg/dag (> 310 ganger maksimal human dose i mg/kg) en statistisk signifikant økning i forekomsten av levercellekarsinom hos hannmus og hunnmus, og lungeadenomer kun hos hunnmus. Hos rotter viste en 2-års karsinogenitetsstudie med en dose på 100 mg/kg/dag (125 ganger maksimal human dose i mg/kg) en statistisk signifikant økning i forekomsten av levercellekarsinom kun hos hannrotter.

Fenofibrat

Studier av kronisk toksisitet har ikke gitt relevant informasjon om spesifikk toksisitet for fenofibrat. Studier av den mutagene virkningen av fenofibrat har vært negative. Hos rotter og mus har man påvist levertumorer ved høye doser, noe som skyldes peroksisom spredning. Disse endringene er spesifikke for små gnagere og har ikke blitt observert hos andre dyrearter. Dette har ingen relevans for terapeutisk bruk hos mennesker.

Studier på mus, rotter og kaniner viste ingen teratogen virkning. Embryotoksiske virkninger ble observert ved doser i området for maternal toksisitet. Forlenget drektighetstid og vanskeligheter under fødselen ble observert ved høye doser. Det er ikke funnet tegn på innvirkning på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Laktosemonohydrat
Mikrokrystallinsk cellulose
Askorbylpalmitat
Povidon K29-32
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat
Talkum
Triacetin
Natriumhydrogenkarbonat
Laurylmakrogolglycerider type 1500
Hydroksypropylcellulose
Makrogol 20 000

Kapselskall

Gelatin
Indigokarmin
Svart jernoksid
Titandioksid
Gult jernoksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakninger av polyamid-aluminium-PVC/aluminium
2 år.

HDPE-flasker 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av polyamid-aluminium-PVC/aluminium som inneholder 30, 60 og 90 harde kapsler.
Ugjennomsiktige, hvite HDPE-flasker som inneholder 14, 30, 60 og 90 harde kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brussel
Belgia
Tlf. +32 (2) 411 48 28
Faks. +32 (2) 411 28 28

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/679/001-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. april 2011
Dato for siste fornyelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release:

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOMSKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE TIL BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pravafenix

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler
pravastatinatrium/fenofibrat

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

SMB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ESKE TIL FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 harde kapsler
30 harde kapsler
60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Pravafenix

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKE TIL 14 OG 30 HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat og natrium.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 harde kapsler
30 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/11/679/007 14 harde kapsler
EU/1/11/679/004 30 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FLASKER TIL 60 OG 90 HARDE KAPSLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat og natrium. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Pravafenix 40 mg/160 mg harde kapsler pravastatinatrium/fenofibrat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Pravafenix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Pravafenix
3. Hvordan du bruker Pravafenix
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pravafenix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Pravafenix er og hva det brukes mot

Navnet på legemidlet ditt er Pravafenix. Det inneholder to virkestoffer: pravastatin og fenofibrat. Begge er kolesterol-/lipidmodifiserende legemidler.

Pravafenix brukes i tillegg til fettfattig kosthold hos voksne

- For å senke nivået av «dårlig» kolesterol (LDL-kolesterol). Pravafenix gjør dette ved å senke nivået av totalt kolesterol og fettstoffer som kalles triglyserider i blodet.
- For å øke nivået av «godt» kolesterol (HDL-kolesterol).

Hva bør jeg vite om kolesterol og triglyserider?

Kolesterol er ett av flere fettstoffer i blodet ditt. Ditt totale kolesterol består hovedsakelig av LDL- og HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kalles ofte «dårlig» kolesterol fordi det kan avleire seg på veggene i blodårene dine og danne plakk. Over tid kan denne plakkdannelsen føre til tilstopping av arteriene. Denne tilstoppingen kan redusere eller blokkere blodstrømmen til vitale organer som hjerte og hjerne. Når blodstrømmen blokkeres kan resultatet bli hjerteinfarkt eller slag.

HDL-kolesterol kalles ofte «godt» kolesterol fordi det bidrar til å hindre «dårlig» kolesterol fra å bygge seg opp i arteriene og fordi det beskytter mot hjertesykdom.

Triglyserider er et annet fettstoff i blodet ditt. De kan øke risikoen for å få hjerteproblemer.

Hos de fleste mennesker er det i begynnelsen ingen tegn til kolesterolproblemer. Legen kan måle kolesterolnivået ditt med en enkel blodprøve. Besøk legen din jevnlig for å holde øye med kolesterolnivået.

Pravafenix brukes hvis du er en voksen person med økt risiko for hjertesykdom og har behov for å forbedre kolesterol- og triglyseridnivåene i blodet ditt når de «dårlige» kolesterolnivåene kontrolleres tilstrekkelig med kun pravastatin eller med et annet statin med moderat intensitet (et kolesterolsenkende legemiddel).

2. Hva du må vite før du bruker Pravafenix

Bruk ikke Pravafenix:

- dersom du er allergisk overfor fenofibrat, pravastatin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du lider av leversykdom.
- dersom du er under 18 år gammel.
- dersom du lider av nyresykdom.
- dersom du har hatt lysallergi (allergisk reaksjon forårsaket av sollys eller eksponering for UV-lys) eller fototoksiske reaksjoner (skader på huden forårsaket av eksponering for sollys eller UV-lys) under behandling med fibrater (lipidmodifiserende legemidler) eller ketoprofen (et anti-inflammatorisk legemiddel som kan brukes oralt eller på huden mot muskel- og skjelettlidelser, og oralt mot urinsyregikt- eller menstruasjonssmerter)
- dersom du lider av galleblæresykdom.
- dersom du lider av pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen som gir magesmerter)
- dersom du er gravid eller ammer.
- dersom du tidligere har fått muskelproblemer (f.eks. myopati eller rabdomyolyse) under behandling med kolesterolkontrollerende legemidler som kalles «statiner» (for eksempel simvastatin, atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (som fenofibrat og bezafibrat).

Bruk ikke Pravafenix hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg. Hvis du er usikker, snakk med legen eller apoteket før du bruker Pravafenix.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Pravafenix.

Før du bruker Pravafenix bør du informere legen din hvis du har eller har hatt medisinske problemer.

- Informer legen om alle sykdommer du har eller har hatt, inkludert allergier.
- Informer legen hvis du drikker store mengder alkohol (dersom du drikker mer enn anbefalt daglig mengde; spør legen eller apoteket dersom du er usikker)-Se også punktet «Inntak av Pravafenix med mat, drikke og alkohol» nedenfor.
- Legen din bør ta en blodprøve før du begynner å bruke Pravafenix. Dette er for å undersøke hvor godt leveren og nyrene dine fungerer.
- Det er mulig at legen også ønsker å ta blodprøver for å undersøke hvor godt leveren din fungerer etter at du begynner å bruke Pravafenix.
- Hvis du har eller har hatt myasteni (en sykdom med generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster), eller okulær myasteni (en sykdom som forårsaker muskelsvakhet i øyet) da statiner noen ganger kan forverre tilstanden eller føre til forekomst av myasteni (se avsnitt 4).

Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever muskelsmerter, ømhet eller svakhet. Dette er fordi muskelproblemer i sjeldne tilfeller kan være alvorlige, inkludert muskelnedbrytning som fører til skader på nyrene. I svært sjeldne tilfeller har det forekommet dødsfall.

Snakk med legen din eller apoteket dersom du har en muskelsvakhet som er vedvarende. Det kan være nødvendig med ekstra tester og medisiner for å undersøke og behandle dette.

Risikoen for muskelnedbrytning er større hos enkelte pasienter. Informer legen hvis noe av følgende gjelder for deg:

- Lever- eller nyreproblemer
- Problemer med skjoldbruskkjertelen
- Du er over 70 år gammel
- Du har hatt problemer med muskulaturen i løpet av en behandling med kolesterolsenkende legemidler, for eksempel et statin eller fibrat

- Du tar, eller har i løpet av de siste 7 dagene tatt et legemiddel som kalles fusidinsyre (et legemiddel mot bakterieinfeksjon) via munnen eller injisert. Kombinasjonen av fusidinsyre og Pravafenix kan føre til alvorlige muskelproblemer (rabdomyolyse)
- Du eller din nære familie har en arvelig muskelsykdom
- Du har alkoholproblemer (drikker regelmessig store mengder alkohol)

Forhør deg med legen eller apoteket før du bruker Pravafenix hvis du har alvorlig respirasjonssvikt, f.eks. at du har pusteproblemer, inkludert vedvarende tørrhoste, forverring av allmenntilstanden, f.eks. tretthet (utmattelse), vekttap og/eller kortpustethet eller feber.

Hvis du merker noen av disse symptomene, bør du slutte å bruke Pravafenix og informere legen.

Mens du bruker dette legemidlet vil legen din kontrollere deg nøye for om du har diabetes eller er i faresonen for å utvikle diabetes. Du er sannsynligvis i faresonen for å utvikle diabetes hvis du har høye nivåer av sukker og fett i blodet, er overvektig og har høyt blodtrykk.

Barn og ungdom

Bruk ikke Pravafenix hvis du er under 18 år gammel.

Andre legemidler og Pravafenix

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er viktig at du informerer legen hvis du allerede blir behandlet med noen av følgende legemidler:

- Gallesyreresiner som kolestyramin/kolestipol (et legemiddel for å senke kolesterolnivået), fordi det påvirker måten Pravafenix fungerer på.
- Ciklosporin (et legemiddel som ofte brukes av pasienter som har gjennomgått organtransplantasjon).
- Legemidler som forhindrer blodpropp, for eksempel warfarin, fluindion, fenprokumon eller acenokumarol (antikoagulanter)
- Et antibiotikum som erytromycin, klaritromycin for å behandle bakterieinfeksjoner.
- Fusidinsyre: dersom du trenger å ta oral fusidinsyre for å behandle en bakterieinfeksjon, må du midlertidig slutte å bruke dette legemidlet. Legen din vil fortelle deg når det er trygt å starte Pravafenix på nytt. Inntak av Pravafenix med fusidinsyre kan i sjeldne tilfeller føre til muskelsvakhet, -ømheter eller -smerte (rabdomyolyse). Se mer informasjon om rabdomyolyse i avsnitt 4.
- Glekaprevir/pibrentasvir (brukes til å behandle hepatitt C-virusinfeksjon) fordi det kan øke enkelte bivirkninger inkludert muskelproblemer
- en spesiell klasse legemidler som brukes til å behandle diabetes (for eksempel rosiglitazon, pioglitazon).

Inntak av Pravafenix sammen med mat, drikke og alkohol

- Ta alltid Pravafenix sammen med mat da absorpsjonen av Pravafenix er mindre effektiv på tom mage.
- Du bør alltid holde alkoholinntaket til et minimum. Hvis du er bekymret over hvor mye alkohol du kan drikke mens du tar dette legemidlet, bør du rådføre deg med legen din.

Hvis du ikke er sikker på dette, må du følge legens råd.

Graviditet og amming

Ikke bruk Pravafenix hvis du er gravid eller prøver å bli gravid eller tror du kan være gravid. Hvis du planlegger å bli gravid eller blir gravid, må du informere legen din umiddelbart. Bruk av legemidlet må avbrytes grunnet den potensielle risikoen for fosteret.

Bruk ikke Pravafenix hvis du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Pravafenix påvirker vanligvis ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Hvis du opplever svimmelhet, sløret syn eller dobbeltsyn under behandlingen, må du forsikre deg om at du er skikket til å kjøre bil og bruke maskiner før du forsøker å gjøre det.

Pravafenix inneholder laktose og natrium

Pravafenix inneholder et sukker kalt laktose. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder 33,3 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver kapsel (hjelpestoffer og virkestoff). Dette tilsvarer 1,7 % av det anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker Pravafenix

Bruk alltid Pravafenix nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Før du begynner å ta Pravafenix, bør du følge en kolesterolsenkende diett.
- Du bør holde deg til dette kostholdet mens du tar Pravafenix.

Den vanlige dosen for voksne er én kapsel som tas daglig under kveldsmåltidet. Svelg kapselen med vann. Det er viktig å ta kapselen sammen med mat, da legemidlet ikke vil fungere så godt på tom mage.

Når legen har foreskrevet Pravafenix sammen med kolestyramin eller et annet gallesyrebindende resin (kolesterolsenkende legemidler), skal Pravafenix tas en time før eller 4 til 6 timer etter resinet. Dette er fordi kolestyramin eller andre gallesyrebindende resiner ofte reduserer absorpsjonen av legemidler når de tas med for kort mellomrom, og kan på den måten hindre absorpsjonen av Pravafenix. Hvis du tar legemidler mot dårlig fordøyelse (brukes til å nøytralisere magesyre), må du ta Pravafenix 1 time etter dette.

Dersom du tar for mye av Pravafenix

Ta kontakt med lege eller apotek

Dersom du har glemt å ta Pravafenix

Du må ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose, ta bare den normale dosen Pravafenix til vanlig tid neste dag.

Dersom du avbryter behandling med Pravafenix

Ikke slutt å ta Pravafenix uten å diskutere det med legen først.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende to bivirkninger er viktige og vil kreve umiddelbar handling.

Informer legen umiddelbart dersom du har uforklarlige muskelsmerter eller muskelkramper, ømhet, eller svakhet. Dette er fordi muskelproblemer i sjeldne tilfeller kan være alvorlige, inkludert muskelnedbrytning som fører til skader på nyrene. I svært sjeldne tilfeller har dødsfall forekommet. Plutselige, alvorlige allergiske reaksjoner, inkludert opphovning av ansikt, lepper, tunge eller luftør som kan forårsake store pustevanskeligheter. Dette er en meget sjelden reaksjon som kan være alvorlig hvis den inntreffer. Du må informere legen din øyeblikkelig hvis dette skjer.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opp til 1 av 10 brukere)

- Virkninger på fordøyelsen: mage- eller tarmsykdommer (magesmerter, kvalme, oppkast, diaré og oppblåsthet, forstoppelse, tørr munn, smerter øverst i abdomen med oppblåsthet (dyspepsi), raping (oppstøt)).
- Virkninger på lever: økning i serumtransaminaser.

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme 1 av 100 brukere)

- Unormal hjertebank (palpitasjoner), dannelse av blodpropper i vener (dyp venetrombose) og blokkering av lungearterier med blodpropper (lungeemboli)
- Utslett, hudutslett, kløe, hevelser eller reaksjoner på sollys eller eksponering for UV-lys (lysømfintlighetsreaksjoner), unormal(t) hodebunn/hår (inkludert håravfall)
- Virkninger på nervesystemet: svimmelhet (følelse av ustøhet), hodepine, søvnforstyrrelser (inkludert søvnproblemer og mareritt), prikkende og stikkende følelse (parestesi).
- Muskel- og leddsmarter (myalgi, artralgi), ryggsmarter, endringer i enkelte blodprøver for muskelfunksjon.
- Problemer med synet, f.eks. tåkesyn eller dobbeltsyn.
- Nyreproblemer (forhøyet eller redusert nivå av enkelte enzymer i kroppen påvist i en prøve), blæreproblemer (smertefull eller hyppig vannlating, behov for å late vannet om natten), seksuell dysfunksjon.
- Utmattelse, svakhet, influensalignende sykdom.
- Overfølsomhet.
- Økt innhold av kolesterol i blodet, økt innhold av triglyserider i blodet, økt LDL, økt gammaglutamyltransferase (ulike leverenzymer), leversmerter (smerter øverst til høyre i abdomen med eller uten smerter i ryggen), vektøkning.
- Fedme.
- Muskelbetennelse (myositt), muskeltamper og svakhet.

Sjeldne bivirkninger (kan ramme 1 av 1000 brukere)

- Nedgang i hemoglobin (oksygenbærende pigment i blodet) og leukocytter (hvite blodlegemer).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme 1 av 10 000 brukere)

- Leverbetennelse (hepatitt) med symptomer som kan være mild gulfarging av huden og det hvite i øynene (gulsott), magesmerter og kløe.
- Nedbrytning av muskulaturen (rbdomyolyse), enkelte tilfeller av seneproblemer som noen ganger er komplisert av ruptur (brist/brudd).
- En tilstand kjennetegnet av betennelse i muskler og hud (dermatomyositt).
- Hudutslett, muligens med leddsmarter (lupus erythematosus-lignende syndrom)
- Prikking og nummenhet (perifer polyneuropati).

Bivirkning av ikke kjent forekomst (hyppigheten kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)

- Vedvarende muskelsvakhet.
- Muskelruptur.
- Hudutslett (lichenoid utbrudd).
- Myasthenia gravis (en sykdom som gir generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster).
- Okulær myasteni (en sykdom som fører til muskelsvakhet i øyet).

Snakk med lege hvis du opplever svakhet i armer eller ben som forverres etter perioder med aktivitet, dobbeltsyn eller hengende øyelokk, problemer med å svelge eller kortpustethet.

Mulige bivirkninger rapportert med enkelte statiner (samme type kolesterolsenkende legemidler som pravastatin)

- Hukommelsestap
- Depresjon
- Pusteproblemer, inkludert vedvarende hoste eller kortpustethet, eller feber.
- Diabetes: Dette er mer sannsynlig hvis du har høye nivåer av sukker og fett i blodet, er overvektig og har høyt blodtrykk. Legen din vil kontrollere deg mens du tar dette legemidlet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Pravafenix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisterpakningen eller flasken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsforhold.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Pravafenix

- Virkestoff(er) er fenofibrat og pravastatinnatrium. Hver harde kapsel inneholder 40 mg pravastatinnatrium og 160 mg fenofibrat.
- Andre innholdsstoffer er:
 - *Kapselinnhold*: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, askorbylpalmitat, povidon, natriumglykolat, magnesiumstearat, talkum, triacetin, natriumhydrogenkarbonat, laurylmakrogolglycerider, hydroksypropylcellulose, makrogol 20 000.
 - *Kapselskall*: gelatin, indigotin (E132), svart jernoksid (E172), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172).

Hvordan Pravafenix ser ut og innholdet i pakningen

Kapslene er harde gelatinkapsler med olivenfarget hette og lysegrønn hoveddel som inneholder en voksaktig, hvit-beige masse og en tablett. Kapslene leveres i blisterpakninger av polyamid-aluminium-PVC/aluminium med 30, 60 eller 90 kapsler, og i ugjennomsiktige, hvite plastflasker som inneholder enten 14, 30, 60 eller 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien
Laboratoires SMB S.A.

Lietuva
Laboratoires SMB S.A.

Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

България

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

España

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Κύπρος

Multi-Pharm Co. Ltd.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Nederland

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

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Slovenská republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Suomi/Finland

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

Sverige

Laboratoires SMB S.A.

Tηλ: +357 22438443

Tlf: + 32.2.411.48.28.

Latvija

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.