

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 19 mg de lactose mono-hidratada e 33,3 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula com corpo verde-claro e tampa cor de azeitona, contendo uma massa cerosa bege esbranquiçada e um comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pravafenix é indicado, enquanto complemento a tratamento dietético e outros tratamentos não farmacológicos (como por exemplo, exercício, redução do peso), para o tratamento de hiperlipidemia mista em doentes adultos com alto risco cardiovascular para reduzir os triglicéridos e aumentar o colesterol HDL quando os níveis de colesterol LDL estão adequadamente controlados com o tratamento com 40 mg de pravastatina em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com Pravafenix, as causas secundárias da dislipidemia combinada devem ser excluídas, e os doentes devem ser colocados sob uma dieta padrão para a redução do colesterol e dos triglicéridos, que deve ser continuada durante o tratamento.

Posologia

A dose recomendada é de uma cápsula por dia. As restrições dietéticas implementadas antes da terapêutica devem ser continuadas.

A resposta à terapêutica deve ser monitorizada por determinação dos valores dos lípidos séricos. É habitual observar-se uma redução rápida dos níveis de lípidos séricos após o tratamento com Pravafenix. Porém, este deve ser suspenso no caso de não se obter uma resposta adequada no prazo de três meses.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

O início do tratamento com Pravafenix deve ser decidido após avaliação da função renal (ver secção 4.4, Doenças renais e urinárias). Os dados de segurança disponíveis relativos à utilização de Pravafenix em doentes com >75 anos de idade são limitados e devem ser tomadas precauções.

Compromisso renal

Pravafenix é contraindicado em doentes com compromisso renal moderado a grave (definido como depuração da creatinina <60 ml/min) (ver secção 4.3.)

Não deverão ser necessárias quaisquer alterações à posologia em doentes com compromisso renal ligeiro.

Compromisso hepático

Pravafenix não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3.). Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro.

População pediátrica (<18 anos de idade)

Não existe utilização relevante de Pravafenix na população pediátrica (<18 anos) para a indicação de dislipidemia mista (ver secção 4.3).

Modo de administração

Via oral.

A dose recomendada é de uma cápsula por dia tomada ao jantar. Sendo menos bem absorvido em jejum, Pravafenix deve ser tomado com alimentos (ver secções 4.5. e 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso hepático grave, incluindo cirrose biliar ou doença hepática ativa, incluindo aumentos persistentes não explicáveis dos testes da função hepática (incluindo aumento das transaminases séricas) superiores a três vezes o limite superior do normal (LSN) (ver secção 4.4).
- Crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos).
- Compromisso renal moderado a grave (definido como uma depuração estimada da creatinina <60 ml/min).
- Fotoalergia ou reação fototóxica conhecida durante o tratamento com fibratos ou cetoprofeno.
- Doença da vesícula biliar (ver secção 4.4).
- Pancreatite crónica ou aguda, excetuando pancreatite aguda devido a hipertrigliceridemia grave (ver secção 4.4).
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).
- História pessoal de miopatia e/ou rabdomiólise com estatinas e/ou fibratos ou aumento confirmado da creatina fosfoquinase (CK) superior a cinco vezes o LSN com tratamento anterior com estatina (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As propriedades farmacocinéticas de Pravafenix não são completamente idênticas às da administração concomitante das monoterapias existentes, quando tomado com uma refeição rica em gordura ou em jejum. Os doentes não devem mudar de uma administração concomitante livre da preparação de fenofibrato e pravastatina para Pravafenix (ver secção 5.2.).

Doenças do sistema nervoso

Em alguns casos, foi notificado que as estatinas induzem ou agravam miastenia grave ou miastenia ocular pré-existente (ver secção 4.8). Pravafenix deve ser descontinuado em caso de agravamento dos sintomas. Foram notificadas recidivas quando foi (re)administrada a mesma estatina ou uma estatina diferente.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Tal como sucede com outras substâncias redutoras dos lípidos, a pravastatina ou o fenofibrato foram associados ao início de mialgia, miopatia e, muito raramente, rabdomiólise, com ou sem compromisso renal secundário. A rabdomiólise é uma patologia aguda potencialmente fatal do músculo esquelético que pode desenvolver-se em qualquer altura do tratamento e que é caracterizada por destruição maciça

do músculo, associada a um grande aumento da CK (habitualmente >30 ou 40 vezes o LSN), conduzindo a mioglobínúria.

O risco de toxicidade muscular aumenta quando um fibrato e um inibidor da redutase da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) são administrados em conjunto. A miopatia deve ser considerada em qualquer doente que apresente sintomas musculares não explicáveis, tais como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular ou câibras musculares. Em tais casos, os níveis de CK devem ser medidos (ver abaixo).

Por conseguinte, o potencial perfil de benefício/risco de Pravafenix deve ser avaliado cuidadosamente antes do início do tratamento e os doentes devem ser monitorizados relativamente a sinais de toxicidade muscular. Alguns fatores de predisposição, como idade >70, compromisso renal, compromisso hepático, hipotireoidismo, história pessoal de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias ou de consumo excessivo de álcool, podem aumentar o risco de toxicidade muscular e, por conseguinte, a medição da CK é indicada antes do início da terapêutica de associação nestes doentes (ver abaixo).

As estatinas, incluindo a pravastatina, não podem ser coadministradas com formulações sistémicas de ácido fusídico ou num período de 7 dias desde o fim do tratamento com ácido fusídico. Em doentes em que o uso de ácido fusídico seja considerado essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante a duração do tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que estavam a receber ácido fusídico em associação com estatinas (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar imediatamente um médico, se tiverem sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida sete dias depois da última dose de ácido fusídico. Em circunstâncias excecionais, em que seja necessária a administração prolongada por via sistémica de ácido fusídico, como por exemplo, para o tratamento de infeções graves, a necessidade da coadministração de Pravafenix e ácido fusídico apenas deve ser considerada caso a caso e sob estrita supervisão médica.

Antes do início do tratamento

Os níveis de CK devem ser medidos antes do início da terapêutica. Os níveis iniciais de CK podem também ser úteis como referência, em caso de um aumento posterior durante a terapêutica de associação. Quando medidos, os níveis de CK devem ser interpretados no contexto de outros fatores potenciais que podem causar danos musculares transitórios, tais como exercício intenso ou traumatismo muscular, e repetidos, se necessário.

Se, antes do início do tratamento, os níveis de CK estiverem significativamente elevados, >5 vezes o LSN, os resultados devem ser controlados ao fim de 5 a 7 dias. Caso esses níveis se confirmem, o tratamento não deve ser de forma alguma iniciado (ver secção 4.3).

Durante o tratamento

A monitorização de rotina da CK é sistematicamente recomendada a cada 3 meses, durante os primeiros 12 meses da terapêutica de associação e, depois desse período inicial, deve ser deixada à consideração do médico.

Os doentes devem ser aconselhados a informar imediatamente, caso sintam dor muscular não explicável, sensibilidade, fraqueza ou câibras. Nestes casos, os níveis de CK devem ser medidos.

Se se detetar e confirmar um aumento acentuado do nível de CK (>5 vezes o LSN), a terapêutica com Pravafenix tem de ser suspensa. A suspensão do tratamento deve também ser ponderada se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário (quaisquer que sejam os níveis de CK). Caso se suspeite de uma doença muscular hereditária nesses doentes, não se recomenda o reinício da terapêutica com Pravafenix.

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - *immune-mediated necrotizing myopathy*) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Afeções hepatobiliares

Tal como sucede com outros medicamentos redutores dos lípidos, foram notificados aumentos moderados dos níveis das transaminases em alguns doentes tratados com pravastatina ou fenofibrato. Na maior parte dos casos, os níveis das transaminases hepáticas voltaram aos seus valores iniciais sem ser necessário suspender o tratamento.

Recomenda-se a monitorização dos níveis das transaminases a cada 3 meses, durante os 12 primeiros meses de tratamento e, depois desse período inicial, a mesma deve ser deixada à consideração do médico.

Deve ser dada especial atenção aos doentes que desenvolvem um aumento dos níveis das transaminases e a terapêutica deve ser suspensa se os aumentos da aspartato aminotransferase (AST) e da alanina aminotransferase (ALT) excederem 3 vezes o LSN e assim se mantiverem.

É aconselhada precaução quando Pravafenix é administrado a doentes com história de doença hepática ou de consumo excessivo de álcool.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em doentes a tomar fenofibrato ou pravastatina (ver secções 4.3). Esta ocorrência pode representar uma falha da eficácia em doentes com hipertrigliceridemia grave, um efeito direto do medicamento, ou um fenómeno secundário mediado pela formação de cálculos ou resíduos no trato biliar, que resultam na obstrução do canal biliar comum.

Doenças renais e urinárias

Pravafenix é contraindicado no compromisso renal moderado a grave (secção 4.3).

Recomenda-se a avaliação sistemática da depuração estimada da creatinina no início do tratamento e a cada 3 meses, durante os 12 primeiros meses da terapêutica de associação e, depois desse período, a mesma deve ser deixada à consideração do médico.

O tratamento deve ser suspenso no caso de uma depuração estimada da creatinina <60 ml/min.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, sobretudo no caso da terapêutica a longo prazo (ver secção 4.8). As características de apresentação podem incluir dispneia, tosse não-produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). No caso de suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial pelo doente, a terapêutica com Pravafenix deve ser suspensa.

Colelitíase

O fenofibrato pode aumentar a excreção do colesterol pela biliar, causando potencialmente colelitíase. No caso de suspeita de colelitíase, recomendam-se exames à vesícula biliar. Pravafenix deve ser suspenso se forem encontrados cálculos biliares.

Acontecimentos venotromboembólicos

No estudo FIELD, foi notificado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% no grupo do placebo *versus* 1,1% no grupo do fenofibrato; $p=0,022$) e um aumento estatisticamente não significativo da trombose venosa profunda (placebo 1,0%; 48/4900 doentes *versus* fenofibrato 1,4%; 67/4895); $p=0,074$. O risco aumentado de acontecimentos trombóticos venosos pode estar relacionado com o nível aumentado de homocisteína, um fator de risco para a trombose e outros fatores não identificados. Não é claro o significado clínico destes dados. Por conseguinte, deverá ter-se precaução nos doentes com história de embolia pulmonar.

Diabetes Mellitus

Existem evidências de que as estatinas aumentam os níveis de glicemia no sangue, e em alguns doentes com risco aumentado de desenvolver diabetes, pode produzir um nível de hiperglicemia que exija um

tratamento antidiabético apropriado. Este risco, no entanto, é compensado pela redução do risco vascular produzida pelas estatinas, e por esta razão, o tratamento não deverá ser interrompido. Estes doentes (glucose em jejum entre 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC (índice de massa corporal) >30 kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados bioquímica e clinicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Uso concomitante de glecaprevir/pibrentasvir

Não é recomendado o uso de Pravafenix em doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir. O uso concomitante de pravastatina e de glecaprevir/pibrentasvir pode aumentar a concentração plasmática da pravastatina e pode levar a um aumento dos acontecimentos adversos dependentes da dose, incluindo o risco de miopatia. Os doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir não devem exceder os 20 mg por dia de pravastatina.

Lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém 33,3 mg de sódio por cápsula (excipientes e substância ativa), equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos formais de interacção para Pravafenix; contudo, a utilização concomitante das substâncias ativas em doentes em estudos clínicos não resultou em quaisquer interacções inesperadas. As seguintes observações refletem as informações disponíveis sobre as substâncias ativas individuais (fenofibrato e pravastatina).

Interações relevantes para a pravastatina

Colestiramina/Colestipol

A administração concomitante resultou numa diminuição de aproximadamente 40 a 50% da biodisponibilidade da pravastatina. Não houve redução clinicamente significativa da biodisponibilidade ou do efeito terapêutico quando a pravastatina foi administrada uma hora antes ou quatro horas após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol.

Ciclosporina

A administração concomitante de pravastatina e ciclosporina conduz a um aumento de aproximadamente 4 vezes da exposição sistémica à pravastatina. Nalguns doentes, contudo, pode ser maior o aumento da exposição à pravastatina. É recomendada a monitorização clínica e bioquímica dos doentes que recebem esta associação.

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450

A pravastatina não é metabolizada de forma clinicamente significativa pelo sistema do citocromo P450. É por este facto que os medicamentos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 ou que são inibidores desse sistema podem ser incluídos num regime posológico estável de pravastatina sem causar alterações significativas dos níveis plasmáticos da pravastatina, como tem sido observado com outras estatinas. A ausência de uma interacção farmacocinética significativa com a pravastatina foi especificamente demonstrada relativamente a vários medicamentos, em particular aqueles que são substratos/inibidores do CYP3A4, por exemplo, diltiazem, verapamil, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, sumo de toranja e inibidores do CYP2C9 (por exemplo, fluconazol).

Num de dois estudos de interacção com pravastatina e eritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo da área debaixo da curva (AUC) (70%) e da C_{max} (121%) da

pravastatina. Num estudo semelhante com claritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo da AUC (110%) e da C_{max} (127%). Apesar de estas alterações serem menores, é aconselhada precaução na associação de pravastatina com eritromicina ou claritromicina.

Ácido Fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico e estatinas. O mecanismo desta interação (quer seja farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) ainda é desconhecido. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes que estavam a receber esta associação. Se o tratamento com ácido fusídico sistémico for necessário, o tratamento com pravastatina deve ser descontinuado durante a duração do tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

Glecaprevir/pibrentasvir

O uso concomitante de pravastatina e de glecaprevir/pibrentasvir pode aumentar a concentração plasmática da pravastatina e pode levar a um aumento dos acontecimentos adversos dependentes da dose, incluindo o risco de miopatia. Os doentes tratados com glecaprevir/pibrentasvir não devem exceder os 20 mg por dia de pravastatina. Por conseguinte, não é recomendado o uso de Pravafenix nestes doentes.

Outros medicamentos

Em estudos de interação não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na biodisponibilidade quando a pravastatina foi administrada com ácido acetilsalicílico, antiácidos (quando administrados uma hora antes da pravastatina), ácido nicotínico ou probucol.

Interações relevantes para o fenofibrato

Resinas dos ácidos biliares

É habitual as resinas sequestradoras dos ácidos biliares reduzirem a absorção dos medicamentos e, quando as resinas são coadministradas, o fenofibrato deve ser tomado 1 hora antes, ou 4 a 6 horas depois da resina, de modo a não impedir a absorção do fenofibrato.

Anticoagulantes orais

O fenofibrato melhora o efeito dos anticoagulantes orais e pode aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se que a dose de anticoagulantes seja reduzida em cerca de um terço no início do tratamento e, depois, gradualmente ajustada, se necessário, de acordo com a monitorização da INR (Razão Normalizada Internacional). Por conseguinte, esta associação não é recomendada.

Ciclosporina

Foram notificados alguns casos graves de insuficiência reversível da função renal durante a administração concomitante do fenofibrato e ciclosporina. Por conseguinte, a função renal destes doentes deve ser monitorizada cuidadosamente e, caso se verifique uma alteração grave dos parâmetros laboratoriais, o tratamento com o fenofibrato deve ser interrompido.

Glitazonas

Alguns casos de redução paradoxal reversível do colesterol HDL foram reportados durante a administração concomitante de fenofibrato e glitazonas. Portanto, recomenda-se a monitorização do colesterol HDL se Pravafenix for coadministrado com uma glitazona e interromper um dos dois tratamentos se o colesterol HDL estiver muito baixo.

Interações alimentares

Pravafenix deve ser tomado com alimentos, na medida em que estes melhoram a biodisponibilidade do fenofibrato (ver secções 4.2 e 5.2).

Em todos os ensaios clínicos, os doentes foram instruídos a tomarem Pravafenix todos os dias, durante a refeição da noite, e as restrições dietéticas implementadas antes da terapêutica foram mantidas. Na medida em que os dados atuais sobre segurança e eficácia se baseiam na administração com alimentos

e com restrições dietéticas, recomenda-se que Pravafenix seja administrado com alimentos (ver secções 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Pravafenix

Não existem dados sobre a utilização combinada da pravastatina e do fenofibrato em mulheres grávidas. A associação não foi testada em estudos de toxicidade reprodutiva. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Por conseguinte, uma vez que a pravastatina é contraindicada (ver abaixo), Pravafenix é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Pravastatina sódica

A pravastatina é contraindicada durante a gravidez e só deve ser administrada a mulheres com potencial para engravidar quando for improvável que estas doentes engravidem e tenham sido informadas do potencial risco. Recomenda-se uma precaução especial nas mulheres com potencial para engravidar, de modo a assegurar uma compreensão adequada do potencial risco associado à terapêutica com pravastatina durante a gravidez. Se uma doente planejar engravidar ou engravidar, o médico tem de ser informado imediatamente, e a pravastatina deve ser interrompida devido ao potencial risco para o feto.

Fenofibrato

Não existem dados sobre a utilização do fenofibrato em mulheres grávidas. Os estudos em animais não demonstraram quaisquer efeitos teratogénicos. Foram demonstrados efeitos embriotóxicos com doses situadas no intervalo da toxicidade materna (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação

Pravafenix

Não foram realizados estudos em animais lactantes com Pravafenix. Por conseguinte, se tomarmos em consideração a contraindicação da pravastatina durante a lactação, Pravafenix é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Pravastatina sódica

É excretada uma pequena quantidade de pravastatina no leite materno humano, pelo que a pravastatina é contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fenofibrato

O fenofibrato é excretado no leite do rato fêmea.

Não existem dados relativos à excreção do fenofibrato e/ou respetivos metabolitos no leite materno humano.

Fertilidade

Não se observou qualquer efeito na fertilidade em estudos de toxicidade reprodutiva, tanto com o fenofibrato, como com a pravastatina (ver secção 5.3).

Não existem dados sobre a fertilidade decorrentes da utilização associada do fenofibrato e da pravastatina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pravafenix sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, ao conduzir ou utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer tonturas e perturbações visuais durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante a terapia com Pravafenix são o aumento das transaminases e distúrbios gastrointestinais.

Lista de reações adversas

Em ensaios clínicos, mais de 1.566 doentes receberam Pravafenix. No geral, as reações adversas foram ligeiras e transitórias.

As frequências das reações adversas são classificadas de acordo com o seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$).

Classes de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Reações de hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diabetes <i>mellitus</i> agravada, obesidade	Pouco frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Distúrbios do sono, incluindo insónias e pesadelos	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Tonturas, dores de cabeça, parestesia	Pouco frequentes
Cardiopatias	Palpitações	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, obstipação, diarreia, xerostomia, dispepsia, eructação, flatulência, náuseas, desconforto abdominal, vômitos	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Transaminases aumentadas	Frequentes
	Dor hepática, gamaglutamil transferase aumentada	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Prurido, urticária	Pouco frequentes
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Artralgia, dor lombar, níveis de creatina fosfoquinase aumentados no sangue, espasmos musculares, dor musculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Creatinina plasmática aumentada, diminuição da depuração renal da creatinina, depuração renal da creatinina aumentada, falência renal	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, doença do tipo gripal	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Colesterol plasmático aumentado, triglicéridos plasmáticos aumentados, lipoproteínas de baixa densidade aumentadas, aumento do peso	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Músculosquelético: Aumentos acentuados e persistentes da creatina fosfoquinase (CK) foram notificados com pouca frequência. Em estudos clínicos, a incidência de aumentos substanciais da creatina fosfoquinase ($CK \geq 3$ vezes o LSN, < 5 vezes o LSN) foi de 1,92% nos doentes tratados com Pravafenix. Observaram-se aumentos clinicamente importantes da creatina fosfoquinase ($CK \geq 5$ vezes o LSN, < 10 vezes o LSN sem sintomas musculares) em 0,38% dos doentes tratados com Pravafenix.

Observou-se um aumento clinicamente importante ($CK \geq 10$ vezes o LSN sem sintomas musculares) em 0,06% dos doentes tratados com Pravafenix (ver secção 4.4).

Reações hepáticas: Aumentos acentuados e persistentes das transaminases séricas foram notificados com pouca frequência. Em estudos clínicos, a incidência de aumentos substanciais das transaminases séricas (ALT e/ou $AST \geq 3$ vezes o LSN, < 5 vezes o LSN) foi de 0,83% nos doentes tratados com Pravafenix. Observaram-se aumentos clinicamente importantes das transaminases séricas (ALT e/ou $AST \geq 5$ vezes o LSN) em 0,38% dos doentes tratados com Pravafenix (ver secção 4.4).

Informações adicionais sobre as substâncias ativas individuais da associação de dose fixa Pravafenix contém pravastatina e fenofibrato. As reações adversas adicionais associadas à utilização de medicamentos que contêm pravastatina ou fenofibrato, observadas em ensaios clínicos e no âmbito da experiência pós-comercialização e que podem potencialmente ocorrer com Pravafenix são enumeradas abaixo. As categorias de frequência baseiam-se nas informações disponibilizadas no Resumo das características do Medicamento da pravastatina e do fenofibrato disponível na UE.

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa (fenofibrato)	Reação adversa (Pravastatina)	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Diminuição da hemoglobina, diminuição do número de glóbulos brancos		Raras
Doenças do sistema nervoso	Fadiga e vertigens		Raras
		Polineuropatia periférica	Muito raras
Afeções oculares		Miastenia grave	Desconhecido
		Alterações da visão (incluindo visão turva e diplopia)	Pouco frequentes
Vasculopatias		Miastenia ocular	Desconhecido
	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombose venosa profunda)*		Pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pneumopatias intersticiais		Desconhecido
Afeções hepatobiliares	Colelitíase		Pouco frequentes
		Icterícia, necrose hepática fulminante, hepatite	Muito raras
	Icterícia, complicações da colelitíase (por exemplo, colecistite, colangite, cólica biliar, etc.)		Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo alopecia)	Pouco frequentes
		Dermatomiosite	Muito raros
	Alopecia, reacções de fotossensibilidade		Raras
		Erupção liquenoide	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e dos ossos	Afecção muscular (por exemplo, miosite, fraqueza muscular)		Pouco frequentes
		Rutura muscular	Desconhecido
		Rabdomiólise, que pode ser associada com falência renal aguda secundária a mioglobinúria, miopatia (ver secção 4.4); miosite,	Muito raras

		polimiosite. Casos isolados de afecções dos tendões, por vezes complicados por rutura. Síndrome tipo lúpus eritematoso.	
	Rabdomiólise	Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4)	Desconhecido
Doenças renais e urinárias		Alteração da micção (incluindo disúria, frequência, noctúria)	Pouco frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção sexual	Disfunção sexual	Pouco frequentes
Perturbações gerais		Fadiga	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento dos níveis sanguíneos de ureia		Raros

* No estudo FIELD (estudo do fenofibrato), um ensaio aleatorizado controlado por placebo realizado em 9.795 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, observou-se um aumento estatisticamente significativo dos casos de pancreatite nos doentes que receberam fenofibrato *versus* doentes que receberam placebo (0,8% *versus* 0,5%; $p = 0,031$). No mesmo estudo, foi notificado um aumento estatisticamente significativo da incidência de embolia pulmonar (0,7% no grupo do placebo *versus* 1,1% no grupo do fenofibrato; $p = 0,022$) e um aumento estatisticamente não significativo da trombose venosa profunda (placebo: 1,0% [48/4.900 doentes] *versus* fenofibrato 1,4% [67/4.895 doentes]; $p = 0,074$).

As seguintes reações adversas foram notificadas com algumas estatinas:

- Pesadelos
- Perda de memória
- Depressão
- Casos excepcionais de doença pulmonar intersticial, sobretudo com a terapêutica a longo prazo (ver secção 4.4).
- Diabetes *mellitus*: a frequência dependerá da existência ou ausência de fatores de risco (glucose em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC (índice de massa corporal) >30 kg/m², triglicéridos aumentados, historial de hipertensão).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Na eventualidade de uma sobredosagem, devem ser implementadas medidas sintomáticas e de suporte.

Pravastatina

Os casos notificados de sobredosagem foram assintomáticos e não deram origem a valores anómalos nas análises laboratoriais. Não se conhece um antídoto específico. No caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte adequadas instituídas como necessário.

Fenofibrato

Não se conhece um antídoto específico. No caso de suspeita de sobredosagem, o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte adequadas instituídas como necessário. O fenofibrato não é eliminado por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes modificadores dos lipídios, inibidores da redutase da HMG CoA em associação com outros agentes modificadores dos lipídios, código ATC: C10BA03

Efeitos farmacodinâmicos

Pravafenix contém fenofibrato e pravastatina, que têm diferentes modos de ação e apresentam efeitos aditivos em termos de redução dos lipídios séricos. As seguintes observações refletem as propriedades farmacodinâmicas/farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Pravafenix.

Fenofibrato

O fenofibrato é um derivado do ácido fibríco cujos efeitos modificadores dos lipídios notificados nos seres humanos são mediados pela ativação do recetor ativador da proliferação dos peroxissomas alfa (PPAR α). Estudos realizados com o fenofibrato em frações de lipoproteínas mostram diminuições dos níveis de colesterol LDL e VLDL. Os níveis de colesterol HDL são frequentemente aumentados. Os triglicéridos LDL e VLDL são reduzidos. O efeito global é uma diminuição da relação das lipoproteínas de baixa e de muito baixa densidade com as lipoproteínas de alta densidade.

As propriedades de redução dos lipídios do fenofibrato observadas na prática clínica foram explicadas *in vivo* em murganhos transgênicos e em culturas de hepatócitos humanos por ativação do recetor ativador da proliferação dos peroxissomas α (PPAR α). Através deste mecanismo, o fenofibrato aumenta a lipólise e a eliminação das partículas ricas em triglicéridos do plasma, por ativação da lipoproteína-lipase e redução da produção de apoproteína C-III. A ativação do PPAR α induz também um aumento da síntese das apoproteínas A-I e A-II e do colesterol HDL.

Existe evidência de que o tratamento com fibratos pode reduzir os eventos decorrentes da doença coronária, no entanto, estes não demonstraram a diminuição da mortalidade por qualquer causa quando usados na prevenção primária ou secundária da doença cardiovascular.

O ensaio clínico sobre lipídios no âmbito da Ação de Controlo do Risco Cardiovascular na Diabetes (ACCORD - *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) foi um estudo aleatorizado, controlado por placebo, no qual 5.518 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 foram tratados simultaneamente com fenofibrato e sinvastatina. A terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina não demonstrou qualquer diferença significativa, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, no resultado principal composto por enfarte do miocárdico não-fatal, AVC não fatal e morte cardiovascular (razão do risco [HR - hazard ratio] 0,92; IC de 95% 0,79 – 1,08; p = 0,32; redução do risco absoluto: 0,74%). No subgrupo pré-especificado de doentes dislipidémicos, definidos como aqueles que pertenciam ao tercil mais baixo de colesterol-HDL (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) e ao tercil mais elevado de triglicéridos (≥ 204 mg/dl ou 2,3 mmol/l) na linha de base, a terapêutica simultânea de fenofibrato e sinvastatina demonstrou uma redução relativa de 31%, em comparação com a sinvastatina em monoterapia, relativamente ao resultado principal composto (razão do risco [HR] 0,69; IC de 95% 0,49 – 0,97; p = 0,03; redução de risco absoluto: 4,95%). Uma outra análise por subgrupo pré-especificado identificou uma interação estatisticamente significativa relativa ao tratamento por género (p = 0,01), indicando um possível benefício para os homens no tratamento com a terapêutica combinada (p = 0,037), mas um risco potencialmente mais elevado no resultado principal para as mulheres tratadas com a terapêutica combinada em comparação com a sinvastatina em monoterapia (p = 0,069). Este efeito não foi observado no subgrupo anterior de doentes com dislipidemia, mas também não houve uma evidência clara de benefício em mulheres dislipidémicas tratadas com fenofibrato e sinvastatina, não sendo também de excluir um possível efeito prejudicial neste subgrupo.

Os níveis plasmáticos de ácido úrico aumentam em cerca de 20% dos doentes hiperlipidémicos, sobretudo naqueles com doença de tipo IV. O fenofibrato tem um efeito uricosúrico e, por conseguinte, um benefício adicional nesses doentes.

Pravastatina

A pravastatina é um inibidor competitivo da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima que catalisa a etapa precoce limitante da biossíntese do colesterol e produz o seu efeito redutor lipídico de dois modos. Primeiro, com a inibição competitiva específica e reversível da redutase da HMG-CoA, produz uma redução modesta na síntese do colesterol intracelular. Tal resulta num aumento do número de recetores LDL na superfície da célula e na potenciação do catabolismo mediado por recetor e na depuração do colesterol-LDL circulante.

Segundo, a pravastatina inibe a produção de LDL pela inibição da síntese hepática de colesterol-VLDL, o precursor do colesterol-LDL.

Em indivíduos saudáveis e em doentes com hipercolesterolemia, a pravastatina reduz os seguintes valores lipídicos: colesterol total, colesterol-LDL, apolipoproteína B, colesterol-VLDL e triglicéridos; enquanto são elevados o colesterol-HDL e a apolipoproteína A.

Pravafenix

Os efeitos respetivos da pravastatina e do fenofibrato são complementares. A pravastatina é mais eficaz na redução do C-LDL e do colesterol total, mas tem apenas efeitos modestos nos TG e no CHDL, ao passo que o fenofibrato é extremamente eficaz na redução dos TG e aumento do C-HDL, mas com efeitos reduzidos no C-LDL.

Além disso, os fibratos têm as propriedades necessárias para modificar o tamanho e a densidade das partículas do C-LDL de forma a torná-las menos aterogénicas.

Os fibratos e as estatinas em associação também demonstraram aumentar sinergicamente as atividades de transcrição dos recetores PPAR α .

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados quatro estudos multicêntricos com Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatina 40 mg ou sinvastatina 20 mg: 3 estudos incluíram um período de 12 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por substância ativa, com uma fase de extensão sem ocultação, e o quarto foi um estudo de 24 semanas sem ocultação.

No total, estes estudos incluíram 1.637 doentes sem uma resposta adequada ao tratamento com pravastatina 40 mg em monoterapia ou sinvastatina 20 mg na Europa e nos EUA.

No ensaio clínico principal europeu multicêntrico com uma duração de 64 semanas, que incluiu um período de estudo paralelo de 12 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, com dupla simulação, de 2 grupos, 248 doentes de alto risco vascular com dislipidemia mista foram atribuídos aleatoriamente para um dos dois grupos de tratamento: Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatina 40 mg. Só foram atribuídos aleatoriamente os doentes que, segundo o NCEP ATP III, não atingiram os valores propostos de C-LDL e triglicéridos (LDL >100 mg/dl e TG >150 mg/dl) depois de 8 semanas a tomarem pravastatina 40 mg (1 comprimido, uma vez por dia). Os doentes que receberam Pravafenix 40 mg/160 mg foram comparados com os que receberam pravastatina 40 mg: Pravafenix diminuiu significativamente os valores de C-não-HDL, C-LDL, TG e aumentou significativamente o C-HDL mais do que a pravastatina 40 mg (comprimido).

Alterações percentuais médias desde o início do estudo até à semana 12 nos doentes tratados com Pravafenix 40 mg/160 mg ou Pravastatina 40 mg uma vez por dia

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Média (%) \pm SE ^b	PRAVASTATINA 40 mg N ^a = 119 Média (%) \pm SE ^b	Pravafenix <i>versus</i> PRAVASTATINA Valor-p ^c
C-não-HDL (mg/dl)	-14,1 \pm 1,78	-6,1 \pm 1,79	0,0018
C-LDL (mg/dl)	-11,7 \pm 1,75	-5,9 \pm 1,76	0,019
C-HDL (mg/dl)	+6,5 \pm 1,12	+2,3 \pm 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 \pm 4,37	-2,0 \pm 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
Fibrinogénio (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 Número de doentes

^b Alteração percentual média (média dos mínimos quadrados ± desvio padrão) entre o nível inicial, medida após 8 semanas com Pravastatina 40 mg e 12 semanas adicionais com Pravafenix 40 mg/160 mg ou Pravastatina 40 mg

^c O valor-p emparelhado é significativo se <0,05

Os efeitos de Pravafenix 40 mg/160 mg foram confirmados num ensaio semelhante, multicêntrico e com duração de 64 semanas, que incluiu uma fase de 12 semanas aleatorizada e em dupla ocultação, num estudo realizado nos EUA e que comparou Pravafenix 40 mg/160 mg com Fenofibrato 160 mg em monoterapia e Pravastatina 40 mg em monoterapia em doentes com dislipidemia mista. Foi também estabelecido o benefício adicional de Pravafenix 40 mg/160 mg a nível dos principais parâmetros lipídicos *versus* Pravastatina 40 mg e Fenofibrato 160 mg em monoterapia.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Pravafenix em todos os subgrupos da população pediátrica em perturbações do metabolismo das lipoproteínas e outras hiperlipidemias (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não se observaram interações farmacocinéticas clinicamente significativas quando o fenofibrato foi administrado concomitantemente com a pravastatina.

Absorção

Pravafenix é bioequivalente ao fenofibrato e à pravastatina administrados concomitantemente num estudo de dose única. Contudo, num estudo de dose múltipla, os resultados mostraram que o medicamento não é bioequivalente porque a sua biodisponibilidade após doses múltiplas é 20% mais baixa para o componente fenofibrato da associação. Tal deve-se ao teor rico em gordura da refeição. Por conseguinte, a combinação da dose fixa (Pravafenix) não pôde ser considerado permutável com a administração concomitante livre dos medicamentos de monocomponentes de fenofibrato e pravastatina.

Foi realizado um estudo farmacocinético após a administração de uma dose única de Pravafenix em condições de ingestão de alimentos e em jejum. Os resultados deste estudo mostram que os alimentos têm efeito na velocidade e na extensão da absorção da combinação de dose fixa. A biodisponibilidade do ácido fenofibrato é mais baixa em jejum, após a administração de uma dose única da associação Fenofibrato-Pravastatina 160/40 mg. A diminuição da AUC_t, AUC_∞ e C_{max} do ácido fenofibrato (estimativa pontual) é de 30,94%, 10,9% e 68,71%, respetivamente.

A biodisponibilidade da pravastatina é mais alta após a administração de uma dose única do medicamento testado Fenofibrato/Pravastatina 160/40 mg em jejum, do que após uma dose única do medicamento em condições de ingestão de alimentos. O aumento da AUC_∞, AUC_t e C_{max} é de 111,88%, 114,06% e 115,28%, respetivamente. Em conformidade com diversas formulações de fenofibrato, recomenda-se a toma da associação fixa com alimentos porque a biodisponibilidade do fenofibrato aumenta quando administrado com alimentos e a eficácia de redução dos lípidos da pravastatina não é alterada.

Pravastatina

A pravastatina é administrada por via oral na forma ativa. É absorvida rapidamente; os níveis séricos máximos são atingidos 1 a 1,5 horas após a ingestão. Em média, 34 % da dose administrada por via oral é absorvida, com uma biodisponibilidade absoluta de 17 %.

A presença de alimentos no trato gastrointestinal leva a uma redução na biodisponibilidade, mas o efeito da pravastatina na redução do colesterol é idêntico, quer seja administrada com ou sem alimentos.

Após a absorção, 66% da pravastatina sofre uma extração na primeira passagem através do fígado, o seu local de ação principal e o local principal de síntese do colesterol e de depuração do colesterol LDL. Os estudos *in vitro* demonstraram que a pravastatina é transportada para os hepatócitos e substancialmente em menor quantidade para outras células. Devido a este efeito substancial de primeira passagem pelo fígado, as concentrações plasmáticas de pravastatina têm somente um valor limitado na previsão do efeito de redução dos lípidos.

As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas.

Fenofibrato

As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) ocorrem no espaço de 4 a 5 horas após a administração oral. As concentrações plasmáticas mantêm-se estáveis durante o tratamento contínuo em qualquer indivíduo.

A absorção do fenofibrato aumenta quando administrado com alimentos. O efeito dos alimentos aumenta com o teor em gordura: quanto maior for o teor em gordura, maior será a biodisponibilidade do fenofibrato.

Distribuição

Pravastatina

Cerca de 50% da pravastatina circulante está ligada às proteínas plasmáticas. O volume de distribuição é de cerca de 0,5 l/kg. Uma pequena quantidade de pravastatina passa para o leite humano materno.

Fenofibrato

O ácido fenofibrato liga-se fortemente à albumina plasmática (mais de 99%).

Biotransformação e eliminação

Pravastatina

A pravastatina não é metabolizada de modo significativo pelo citocromo P450 nem parece ser um substrato ou um inibidor da glicoproteína-P, mas antes um substrato de outras proteínas de transporte. Após a administração por via oral, 20% da dose inicial é eliminada na urina e 70% nas fezes. A semivida de eliminação plasmática da pravastatina por via oral é de 1,5 a 2 horas.

Após a administração intravenosa, 47% da dose é eliminada por excreção renal e 53% por excreção biliar e biotransformação. O principal produto de degradação da pravastatina é o metabolito isômero 3- α -hidroxi. Este metabolito tem desde a décima parte até à quadragésima parte da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA do composto precursor.

A depuração sistêmica da pravastatina é de 0,81 l/h/kg e a depuração renal é de 0,38 l/h/kg, indicando secreção tubular.

Fenofibrato

Não se deteta qualquer fenofibrato inalterado no plasma, em que o metabolito principal é o ácido fenofibrato. O fármaco é excretado essencialmente na urina. Praticamente todo o fármaco é eliminado no espaço de 6 dias. O fenofibrato é excretado principalmente sob a forma de ácido fenofibrato e respetivo conjugado glucuronido. Nos doentes idosos, a depuração plasmática aparente total do ácido fenofibrato não sofre qualquer modificação. A semivida de eliminação plasmática do ácido fenofibrato é de aproximadamente 20 horas.

Os estudos cinéticos realizados após a administração de uma dose única e tratamento contínuo demonstraram que o fármaco não se acumula. O ácido fenofíbrico não é eliminado por hemodiálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança da administração concomitante da pravastatina e do fenofibrato foi avaliada em ratos. Os resultados toxicológicos nestes estudos de coadministração foram consistentes com os observados com a pravastatina e o fenofibrato administrados individualmente.

Pravastatina

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva, não existem outros riscos para o doente que não sejam os esperados pelo seu mecanismo de ação farmacológico.

Os estudos de dose repetida indicam que a pravastatina pode induzir vários graus de hepatotoxicidade e miopatia; no geral, os efeitos substanciais nestes tecidos apenas foram evidentes com doses 50 ou mais vezes a dose máxima em mg/kg no homem. Os estudos de toxicologia genética *in vitro* e *in vivo* não mostraram evidência de potencial mutagénico. Em murganhos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos demonstrou, com a administração de doses de pravastatina de 250 e 500 mg/kg/dia (>310 vezes a dose máxima em mg/kg no ser humano), aumentos estatisticamente significativos das incidências de carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas, e de adenomas do pulmão apenas em fêmeas. Em ratos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos demonstrou, na dose de 100 mg/kg/dia (125 vezes a dose máxima em mg/kg no ser humano), um aumento estatisticamente significativo da incidência de carcinomas hepatocelulares, apenas em machos.

Fenofibrato

Estudos de toxicidade crónica não geraram informações relevantes acerca da toxicidade específica do fenofibrato. Estudos sobre a mutagenicidade do fenofibrato foram negativos. Em ratos e murganhos, observaram-se tumores hepáticos com altas doses, que são atribuíveis à proliferação de peroxissomas. Estas alterações são específicas dos pequenos roedores e não foram observadas noutras espécies animais. Tal não tem qualquer relevância para o uso terapêutico no ser humano.

Estudos efetuados em murganhos, ratos e coelhos não revelaram qualquer efeito teratogénico. Observaram-se efeitos embriotóxicos com doses situadas no intervalo da toxicidade materna. Com doses mais elevadas foi observado um aumento do período de gestação e dificuldades durante o parto. Não foi detetado qualquer sinal de efeito sobre a fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Palmitato de ascorbilo
Povidona K29-32
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio
Talco
Triacetina
Bicarbonato de sódio
Macroglicéridos láuricos Tipo 1500
Hidroxipropilcelulose
Macrogol 20 000

Revestimento da cápsula

Gelatina
Indigotina

Óxido de ferro negro
Dióxido de titânio
Óxido de ferro amarelo

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

Blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio
2 anos.

Frascos em HDPE
3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio contendo 30, 60 e 90 cápsulas.
Frascos brancos opacos em HDPE contendo 14, 30, 60 e 90 cápsulas.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/001-007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de Abril de 2011
Data da última renovação: 14 de janeiro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no site da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR no acondicionamento secundário

EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina sódica/fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sódio. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/001 30 cápsulas
EU/1/11/679/002 60 cápsulas
EU/1/11/679/003 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina sódica/fenofibrato

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

SMB

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina sódica/fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sódio. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas
30 cápsulas
60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO PARA 14 E 30 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina sódica/fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 cápsulas
30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/007 14 cápsulas
EU/1/11/679/004 30 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCOS PARA 60 E 90 CÁPSULAS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas
pravastatina sódica/fenofibrato

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada e sódio. Para mais informações, consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

60 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/679/005 60 cápsulas
EU/1/11/679/006 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas pravastatina sódica/fenofibrato

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pravafenix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Pravafenix
3. Como tomar Pravafenix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Pravafenix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pravafenix e para que é utilizado

Pravafenix contém dois componentes activos: pravastatina e fenofibrato. Ambas são medicamentos modificadores do colesterol/lípidos.

Pravafenix é utilizado além da dieta pobre em gordura em adultos

- Para baixar o nível do seu “mau” colesterol (colesterol LDL). Fá-lo baixando o nível de colesterol total e substâncias gordas chamadas triglicéridos no sangue.
- Para aumentar o nível do seu “bom” colesterol (colesterol HDL).

O que devo saber sobre o colesterol e os triglicéridos?

O colesterol é uma das diversas gorduras presentes no seu sangue. O seu colesterol total é composto essencialmente por colesterol LDL e HDL.

O colesterol LDL é muitas vezes chamado “mau” colesterol porque se pode acumular nas paredes das suas artérias e formar uma placa. Com o passar do tempo, esta placa acumulada pode causar uma obstrução das suas artérias. A obstrução pode abrandar ou bloquear o fluxo do sangue para órgãos vitais como o coração e o cérebro. Quando o fluxo do sangue é bloqueado, o resultado pode ser um ataque de coração ou um AVC.

O colesterol HDL é muitas vezes chamado “bom” colesterol porque ajuda a impedir a acumulação do “mau” colesterol nas artérias e também porque protege contra as doenças do coração.

Os triglicéridos são uma outra gordura presente no seu sangue. Podem aumentar o risco de ocorrência de problemas no coração.

Na maior parte das pessoas, inicialmente não existem sinais de problemas com o colesterol. O seu médico pode medir o nível de colesterol por meio de uma simples análise ao sangue. Consulte regularmente o seu médico para saber o seu nível de colesterol.

Pravafenix é utilizado caso seja um adulto com risco elevado de doença do coração e necessite de melhorar os níveis de colesterol e triglicéridos no sangue, e quando os seus níveis de “mau” colesterol

estejam bem controlados apenas com pravastatina (uma estatina, um medicamento que diminui o colesterol).

2. O que precisa de saber antes de tomar Pravafenix

Não tome Pravafenix

- se tem alergia ao fenofibrato, pravastatina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de doença do fígado
- se tem menos de 18 anos de idade
- se sofre de doença nos rins (renal)
- se tiver tido fotoalergia (reação alérgica causada por luz do sol ou exposição a luz UV) ou reacções fototóxicas (lesões na pele causadas por exposição à luz do sol ou luz UV) durante o tratamento com fibratos (medicamentos modificadores dos lípidos) ou cetoprofeno (um medicamento anti-inflamatório que pode ser utilizado por via oral ou na pele para doenças dos músculos e ossos e por via oral para a gota ou dor menstrual)
- se sofre de doença da vesícula biliar
- se sofre de pancreatite (inflamação do pâncreas que causa dor abdominal)
- se está grávida ou a amamentar
- se tem antecedentes de problemas nos músculos (ex. miopatia ou rabdomiólise) durante o tratamento com medicamentos para o controlo do colesterol chamados “estatinas” (como sinvastatina, atorvastatina, pravastatina ou rosuvastatina) ou fibratos (como fenofibrato e bezafibrato).

Não tome Pravafenix se alguma das situações acima referidas se aplica a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pravafenix.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pravafenix.

Antes de tomar Pravafenix, deve informar o seu médico se tem ou já teve quaisquer problemas de saúde.

- Informe o seu médico de todas as suas doenças, incluindo alergias
- Informe o seu médico se ingere grandes quantidades de álcool (se beber mais do que a quantidade diária recomendada; em caso de dúvida, consulte o seu médico ou farmacêutico) -ou se já alguma vez sofreu de uma doença do fígado. Ver também a secção abaixo “Ao tomar Pravafenix com alimentos e bebidas”.
- O seu médico deve realizar uma análise ao seu sangue antes de começar a tomar Pravafenix. Esta destina-se a verificar se o seu fígado e os seus rins estão a funcionar bem.
- Depois de começar a tomar Pravafenix, é possível que o seu médico queira realizar novas análises ao seu sangue para verificar se o seu fígado está a funcionar bem.
- Se tem ou teve miastenia (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração) ou miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular), uma vez que as estatinas podem, por vezes, agravar a doença ou levar à ocorrência de miastenia (ver secção 4).

Contacte de imediato o seu médico se sofrer de dor, sensibilidade ou fraqueza nos músculos (muscular) não explicável. Isto porque, em ocasiões raras, os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular que resulta em lesões nos rins (renais), sendo que ocorreram mortes muito raramente.

Informe igualmente o seu médico ou farmacêutico se sentir uma fraqueza muscular constante. Podem ser necessários testes ou medicamentos adicionais para diagnosticar e tratar este problema.

O risco de degradação muscular é maior em determinados doentes. Informe o seu médico se alguma das seguintes situações se aplicar a si:

- Problemas no fígado ou nos rins

- Problemas na tireoide
- Se tem mais de 70 anos
- Se alguma vez sofreu de problemas musculares durante um tratamento com medicamentos para diminuir o colesterol, como uma estatina ou um fibrato
- Se estiver a tomar ou tiver tomado nos últimos 7 dias um medicamento chamado ácido fusídico (um medicamento para infeções bacterianas) por via oral ou através de injeção. A associação de ácido fusídico e Pravafenix pode levar a graves problemas musculares (rabdomiólise).
- Você ou os seus familiares mais próximos têm uma doença muscular hereditária
- Problemas com o álcool (ingestão regular de grandes quantidades de álcool)

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Pravafenix se sofrer de insuficiência respiratória (dificuldade em respirar) grave, como por exemplo, se tiver problemas respiratórios, incluindo tosse persistente não-produtiva, deterioração do estado de saúde em geral, como fadiga (cansaço), perda de peso e/ou falta de ar ou febre. Se sente algum destes sintomas, deve deixar de tomar Pravafenix e informar o seu médico.

Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico irá vigiá-lo atentamente caso tenha diabetes ou tenha um risco elevado de desenvolver diabetes. Se tiver níveis elevados de açúcar e gorduras no sangue, excesso de peso e tensão arterial elevada, o seu risco de desenvolver diabetes é maior.

Crianças e adolescentes

Não tome Pravafenix se tem menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Pravafenix

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou poderá vir a tomar outros medicamentos. É importante que informe o seu médico se já estiver a ser tratado com algum dos seguintes medicamentos:

- Resinas sequestradoras de ácidos biliares como colestiramina/colestipol (um medicamento para a diminuição do colesterol), porque afetam o modo de funcionamento de Pravafenix
- Ciclosporina (um medicamento utilizado frequentemente nos doentes submetidos a transplantes de órgãos)
- Medicamentos que evitam os coágulos de sangue, como varfarina, fluindiona, fenprocumon ou acenocumarol (anticoagulantes)
- Um antibiótico como a eritromicina ou a claritromicina para tratar as infeções causadas por bactérias.
- Ácido fusídico: Se precisar de tomar ácido fusídico para tratar uma infeção bacteriana, precisará de parar temporariamente de usar este medicamento. O seu médico dir-lhe-á quando é seguro reiniciar o Pravafenix. Tomar Pravafenix com ácido fusídico pode levar raramente a fraqueza muscular, sensibilidade ou dor (rabdomiólise). Ver mais informações sobre rabdomiólise na secção 4.
- Glecaprevir/pibrentasvir (associação usada para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C) porque pode aumentar alguns acontecimentos adversos, incluindo problemas musculares.
- Glecaprevir/pibrentasvir (associação usada para tratar a infeção pelo vírus da hepatite C) porque pode aumentar alguns acontecimentos adversos, incluindo problemas musculares.
- uma classe particular de medicamentos para tratar diabetes (como rosiglitazona, pioglitazona).

Pravafenix com alimentos, bebidas e álcool

- Tome sempre Pravafenix com alimentos porque é menos bem absorvido num estômago vazio.
- Deve manter sempre a ingestão de álcool num nível mínimo. Se estiver preocupado com a quantidade de álcool que pode ingerir enquanto estiver a tomar este medicamento, deve abordar este assunto com o seu médico.

Se tiver dúvidas sobre este ponto, siga os conselhos do seu médico.

Gravidez e aleitamento

Não tome Pravafenix se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se planeia engravidar ou se engravidou, informe de imediato o seu médico. O medicamento deve ser interrompido devido ao risco potencial para o bebé.

Não tome Pravafenix se estiver a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pravafenix não costuma afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver tonturas, visão turva ou dupla durante o tratamento, certifique-se de que está em condições para conduzir e utilizar máquinas antes de tentar fazê-lo.

Pravafenix contém lactose e sódio

Pravafenix contém um açúcar chamado lactose. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a determinados açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém 33,3 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha / de mesa) em cada cápsula (excipientes e substância ativa). Isto é equivalente a 1,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Pravafenix

Tomar Pravafenix sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- Antes de começar a tomar Pravafenix, deve seguir uma dieta para baixar o nível de colesterol.
- Deve seguir esta dieta enquanto estiver a tomar Pravafenix.

A dose habitual é de uma cápsula tomada diariamente durante a refeição da noite. Engula a cápsula com água. É importante tomar a cápsula com alimentos dado que o medicamento não funcionará tão bem se o seu estômago estiver vazio.

Se o seu médico lhe receitar Pravafenix juntamente com colestiramina ou quaisquer outras resinas sequestradoras dos ácidos biliares (medicamentos para diminuir o colesterol), tome Pravafenix 1 hora antes ou 4 a 6 horas depois da resina. Com efeito, é frequente a colestiramina ou outras resinas sequestradoras dos ácidos biliares diminuírem a absorção dos medicamentos quando tomados demasiado próximos. Por esse motivo, podem dificultar a absorção de Pravafenix. Se tomar remédios para a indigestão (utilizados para neutralizar o ácido no estômago), tome Pravafenix 1 hora depois.

Se tomar mais Pravafenix do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Pravafenix

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome apenas a quantidade normal de Pravafenix à hora habitual, no dia seguinte.

Se parar de tomar Pravafenix

Não deixe de tomar Pravafenix sem falar primeiro com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Os dois efeitos indesejáveis seguintes são importantes e exigem medidas imediatas.

Informe de imediato o seu médico se sofrer de dor, câibras, sensibilidade ou fraqueza nos músculos (musculares) não explicáveis. Isto porque, em ocasiões muito raras (pode afetar 1 em 10.000 pessoas),

os problemas musculares podem ser graves, incluindo degradação muscular que resulta em lesões nos rins (renais), sendo que ocorreram mortes muito raramente.

Reações alérgicas graves súbitas, incluindo inchaço do rosto, lábios, língua ou traqueia, que podem causar grandes dificuldades respiratórias. Esta é uma reação muito rara, que pode ser grave se acontecer. Deve informar o seu médico de imediato se acontecer.

Os efeitos indesejáveis seguintes são importantes e implicam uma ação imediata.

Efeitos indesejáveis frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 100)

- Efeitos digestivos: alterações do estômago (gástricas) ou dos intestinos (dor de barriga (abdominal), náuseas, vômitos, diarreia e flatulência (libertação de gases com mais frequência), prisão de ventre, boca seca, dor abdominal superior com inchaço (dispepsia), arrotos (eructação)).
- Efeitos no fígado: aumento das transaminases do sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000)

- Batimento cardíaco anormal (palpitações), formação de coágulos de sangue nas veias (trombose venosa profunda) e bloqueio das artérias pulmonares por coágulos de sangue (embolia pulmonar).
- Erupções cutâneas, comichão, erupção ou reações da pele à luz do sol ou à exposição à luz UV (reações de fotossensibilidade), alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo perda de cabelo).
- Efeitos no sistema nervoso: tonturas (sensação de desequilíbrio), dor de cabeça, alterações do sono (incluindo dificuldade em dormir e pesadelos), sensação de formigueiro (parestesia).
- Dor muscular e nas articulações (mialgia, artralgia), dor lombar, alterações de alguns resultados de análises laboratoriais ao sangue relativas à função muscular.
- Problemas de visão, como visão turva ou dupla.
- Problemas nos rins (aumento ou diminuição dos níveis de uma enzima específica do organismo, observado numa análise), problemas de bexiga (urinar com dor ou frequentemente, necessidade de urinar durante a noite), alteração sexual.
- Cansaço, fraqueza, doença do tipo gripal.
- Hipersensibilidade.
- Aumento do colesterol no sangue, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento do LDL, aumento da gamaglutamil transferase (várias enzimas do fígado), dor no fígado (dor na parte superior direita do abdómen, com ou sem dor nas costas), aumento de peso.
- Obesidade.
- Inflamação muscular (miosite), câibras e fraqueza nos músculos.

Efeitos indesejáveis raros (afetam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000)

- Diminuição da hemoglobina (pigmento que transporta o oxigénio no sangue) e leucócitos (glóbulos brancos).

Efeitos indesejáveis muito raros (afetam menos de 1 utilizador em cada 10.000)

- Inflamação do fígado (hepatite), cujos sintomas podem incluir um ligeiro amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia), dor abdominal e comichão.
- Degradação dos músculos (rabdomiólise), alguns casos de problemas nos tendões, por vezes complicados por rutura.
- Uma condição caracterizada por uma inflamação dos músculos e da pele (dermatomiosite).
- Erupção cutânea, possivelmente com dor nas articulações (síndrome tipo lúpus eritematoso).
- Formigueiro e dormência (polineuropatia periférica).

Efeitos indesejáveis de frequência desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- Fraqueza muscular constante
- Rutura muscular
- Erupção cutânea (erupção liquenoide)

- Miastenia grave (uma doença que causa fraqueza muscular generalizada, incluindo, em alguns casos, os músculos utilizados durante a respiração).
 - Miastenia ocular (uma doença que causa fraqueza muscular ocular).
- Fale com o seu médico se sentir fraqueza nos braços ou pernas que piore após períodos de atividade, visão dupla ou pálpebras descaídas, dificuldade em engolir ou falta de ar.

Efeitos indesejáveis possíveis notificados relativamente a algumas estatinas (o mesmo tipo de medicamentos que diminuem o colesterol, tal como a pravastatina)

- Perda de memória
- Depressão
- Problemas respiratórios, incluindo tosse persistente/ou falta de ar ou febre.
- Diabetes. Se tiver níveis elevados de açúcar e gorduras no sangue, excesso de peso e tensão arterial elevada, é mais provável desenvolver diabetes. O seu médico irá segui-lo enquanto estiver a tomar este medicamento.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Pravafenix

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister/frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pravafenix

- Os componentes ativos são o fenofibrato e a pravastatina sódica. Cada cápsula contém 40 mg de pravastatina sódica e 160 mg de fenofibrato.
- Os outros componentes são:
 - *conteúdo da cápsula*: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, palmitato de ascorbilo, povidona, carboximetilamido sódico, estearato de magnésio, talco, triacetina, bicarbonato de sódio, macroglicéridos láuricos, hidroxipropilcelulose, macrogol 20.000.
 - *revestimento da cápsula*: gelatina, indigotina (E132), óxido de ferro negro (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Pravafenix e conteúdo da embalagem

As cápsulas consistem numa cápsula de gelatina dura com tampa cor de azeitona e corpo verde-claro, contendo uma massa cerosa bege esbranquiçada e um comprimido. As cápsulas são fornecidas em blisters de Poliamida-Alumínio-PVC/alumínio contendo 30, 60 ou 90 cápsulas, e em frascos de plástico brancos opacos contendo 14, 30, 60 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

Thea Pharma Ltd
Тел.: +359.2.444.24.66

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

España

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

Abiogen Pharma S.p.A.
Tel: +39 050 3154 101

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Nederland

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

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Polska

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

Portugal

Tecnimed 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.

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

Sverige
Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA(S)
AUTORIZAÇÃO(ÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para fenofibrato/pravastatina, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis, obtidos a partir da literatura e os relatos espontâneos sobre rupturas musculares, incluindo em 62 casos uma relação temporal estreita, uma retirada da prova positiva (14 casos) e/ou uma nova prova (2 casos) e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a pravastatina e a rutura muscular é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento sobre medicamentos que contêm fenofibrato/pravastatina deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a fenofibrato/pravastatina, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) fenofibrato/pravastatina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado sejam alterados.