

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține 19 mg de lactoză monohidrat și 33,3 mg de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă, cu un corp de culoare verde deschis și un capac de culoare măslinie, care conține o masă ceroasă de culoare albă-bej și un comprimat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pravafenix este indicat ca terapie adjuvantă regimului alimentar și altor tratamente non-farmacologice (de exemplu exercițiile fizice, reducerea greutateii) pentru tratamentul hiperlipidemiei mixte la pacienți adulți cu risc cardiovascular crescut, pentru reducerea trigliceridelor și creșterea HDL-C, atunci când valorile LDL-C sunt controlate adecvat în timpul unui tratament cu pravastatină 40 mg în monoterapie sau cu un alt regim cu statină de intensitate moderată.

4.2 Doze și mod de administrare

Înainte de inițierea tratamentului cu Pravafenix, trebuie excluse cauzele secundare ale dislipidemiei combinate, iar pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar standard cu un conținut redus de colesterol și trigliceride care trebuie continuat pe durata tratamentului.

Doze

Doza recomandată este de o capsulă pe zi. Restricțiile de alimentație instituite înainte de terapie trebuie continuate.

Răspunsul la tratament trebuie monitorizat prin determinarea valorilor lipidelor serice. În urma tratamentului cu Pravafenix se produce, de obicei, scăderea rapidă a valorilor lipidelor serice, dar tratamentul trebuie întrerupt dacă nu s-a obținut un răspuns adecvat în decurs de trei luni.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Inițierea tratamentului cu Pravafenix trebuie stabilită după evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.4 Tulburări renale și ale căilor urinare).

Insuficiență renală

Pravafenix este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (definită printr-un clearance al creatininei < 60 ml/min. Vezi pct. 4.3.)

Nu se consideră necesară modificarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

Pravafenix nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică moderată și este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3.). Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Copii și adolescenți (< 18 ani)

Pravafenix nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (< 18 ani) pentru indicația dislipidemie mixtă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Utilizare orală.

Doza recomandată este de o capsulă pe zi în timpul mesei de seară. Deoarece în condiții de repaus alimentar nu se absoarbe la fel de bine, Pravafenix trebuie luat întotdeauna cu alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2)

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- insuficiență hepatică severă inclusiv ciroză biliară sau boală hepatică activă inclusiv valori crescute persistente inexplicabile ale testelor funcției hepatice (incluzând valori crescute ale transaminazelor serice) care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) (vezi pct. 4.4).
- copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).
- insuficiență renală moderată până la severă (definită printr-un clearance estimat al creatininei < 60 ml/min).
- fotoalergie cunoscută sau reacție fototoxică în timpul tratamentului cu fibrati sau ketoprofen.
- boală a vezicii biliare (vezi pct. 4.4).
- pancreatită cronică sau acută cu excepția pancreatitei acute datorate hipertrigliceridemiei severe (vezi pct. 4.4).
- sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).
- antecedente personale de miopatie și/sau rabdomioliză cu statine și/sau fibrati sau valori crescute confirmate ale creatinfosfokinazei (CK) de peste 5 ori LSVN în cadrul tratamentului anterior cu statine (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Proprietățile farmacocinetice ale Pravafenix nu sunt complet identice cu cele ale celor două componente administrate concomitent atunci când se utilizează cu o masă bogată în grăsimi sau în condiții de repaus alimentar. Pacienții nu trebuie să treacă de la administrarea concomitentă liberă a fenofibratului și preparatului de pravastatină la Pravafenix (vezi pct. 5.2.).

Tulburări ale sistemului nervos

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Pravafenix trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Similar altor substanțe hipolipemiante, pravastatina sau fenofibratul a fost asociat(ă) cu instalarea mialgiei, a miopatiei și, foarte rar, a rabdomiolizei cu sau fără insuficiență renală secundară. Rabdomioliza este o afecțiune acută, potențial letal, a mușchiului scheletic, care se poate dezvolta în orice moment pe durata tratamentului și care se caracterizează printr-o distrugere masivă a mușchiului asociată cu o creștere semnificativă a valorii CK (de obicei > 30 sau 40 ori LSVN) ce cauzează mioglobinurie.

Riscul de toxicitate musculară este mărit când se administrează în asocieri un fibrat și un inhibitor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimă A (HMG-CoA) reductază. Miopatia trebuie luată în considerare la orice pacient care prezintă simptome musculare inexplicabile, precum durere sau sensibilitate la

atingere, slăbiciune musculară sau crampe musculare. În aceste cazuri, trebuie măsurate valorile CK (vezi mai jos).

În consecință, raportul beneficiu potențial/ risc al Pravafenix trebuie evaluat cu atenție înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea eventualelor semne de toxicitate musculară. Anumiți factori care predispun la astfel de probleme, precum vârsta > 70 ani, insuficiența renală, insuficiența hepatică, hipotiroidismul, antecedentele personale de toxicitate musculară cu o statină sau un fibrat, antecedentele personale sau familiale de tulburări musculare ereditare sau abuzul de alcool etilic, pot mări riscul de toxicitate musculară și, prin urmare, este indicată măsurarea valorilor CK înainte de inițierea terapiei combinate la acești pacienți (vezi mai jos).

Statinele, inclusiv pravastatina, nu trebuie administrate concomitent cu acid fusidic sub forme farmaceutice cu utilizare sistemică de sau în interval de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic, administrat sistemic, este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rabdomioliză la pacienți tratați cu acid fusidic concomitent cu statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă simptome cum sunt slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic. În situații excepționale, în care tratamentul prelungit cu acid fusidic administrat sistemic este necesar, de exemplu, pentru tratarea infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Pravafenix și a acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub o supraveghere medicală atentă.

Înainte de inițierea tratamentului

Valorile CK trebuie măsurate înainte de inițierea terapiei. Valorile CK inițiale pot fi, de asemenea, utile ca referință în cazul unei creșteri ulterioare în timpul terapiei combinate. Atunci când sunt măsurate, valorile CK trebuie interpretate în contextul altor factori potențiali care pot cauza leziuni musculare tranzitorii, cum ar fi activitate fizică intensă sau traumatisme musculare, iar măsurătorile trebuie repetate dacă este necesar.

Dacă valorile CK sunt crescute semnificativ > 5 ori LSVN la momentul inițierii tratamentului, rezultatele trebuie verificate după 5-7 zile. Dacă valorile sunt confirmate, trebuie să se renunțe definitiv la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.3).

În timpul tratamentului

Monitorizarea de rutină a valorilor CK este recomandată sistematic la intervale de 3 luni în primele 12 luni de terapie combinată și lăsată la latitudinea clinicianului după această perioadă inițială. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat durerile, sensibilitatea la atingere, slăbiciunea sau crampele musculare inexplicabile. În aceste cazuri, trebuie să se măsoare valorile CK.

Dacă se detectează și se confirmă o valoare CK crescută semnificativ (> 5 ori LSVN), terapia cu Pravafenix trebuie întreruptă. Întreruperea tratamentului trebuie, de asemenea, avută în vedere dacă simptomele musculare sunt severe și cauzează disconfort zilnic (indiferent de valorile CK). Dacă se suspectează o boală musculară ereditară la acești pacienți, nu se recomandă reinițierea terapiei cu Pravafenix.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Tulburări hepatobiliare

Similar altor medicamente hipolipemiante, au fost raportate creșteri moderate ale valorilor transaminazelor la unii pacienți tratați cu pravastatină sau fenofibrat. În majoritatea cazurilor, valorile transaminazelor hepatice au revenit la nivelul inițial fără a fi necesară întreruperea tratamentului.

Se recomandă ca valorile transaminazelor să fie monitorizate la intervale de 3 luni în primele 12 luni de tratament, iar după această perioadă inițială monitorizarea să fie lăsată la latitudinea clinicianului. O atenție specială trebuie acordată pacienților la care apar creșteri ale valorilor transaminazelor, iar terapia trebuie întreruptă în cazul în care creșterile valorilor aspartat-aminotransferazei (AST) și alanin-aminotransferazei (ALT) depășesc 3 ori LSVN și persistă.

Se recomandă prudență când se administrează Pravafenix la pacienți cu antecedente de boală hepatică sau consum ridicat de alcool etilic.

Pancreatită

S-a raportat pancreatită la pacienți tratați cu fenofibrat sau pravastatină (vezi pct. 4.3). Apariția acesteia poate reprezenta un semn de ineficacitate la pacienții cu hipertrigliceridemie severă, un efect direct al medicamentului, sau un fenomen secundar mediat prin formarea de calculi sau noroi în căile biliare, determinând obstrucția canalului biliar comun.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Pravafenix este contraindicat în insuficiența renală moderată până la severă (pct. 4.3).

Se recomandă evaluarea sistematică a clearance-ului estimat al creatininei la inițierea tratamentului și la intervale de 3 luni în primele 12 luni de terapie combinată, apoi aceasta trebuie lăsată la latitudinea clinicianului după această perioadă.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul unui clearance estimat al creatininei < 60 ml/min.

Boală pulmonară interstițială

Pentru unele statine s-au raportat cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele de prezentare pot include dispnee, tuse neproductivă și alterarea stării generale (fatigabilitate, scădere ponderală și febră). Dacă se suspectează apariția bolii interstițiale pulmonare, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Colelitiază

Fenofibratul poate mări excreția colesterolului în bilă, putând determina colelitiază. Dacă se suspectează colelitiaza, sunt indicate examinări ale vezicii biliare. Pravafenix trebuie întrerupt dacă se detectează prezența de calculi biliari.

Evenimente tromboembolice venoase

În studiul FIELD, a fost raportată o creștere statistic semnificativă a incidenței emboliei pulmonare (0,7% în grupul cu placebo față de 1,1% în grupul cu fenofibrat; $p=0,022$) și o creștere statistic nesemnificativă a incidenței trombozei venoase profunde (placebo 1,0% 48/4900 pacienți) față de fenofibrat 1,4% (67/4895); $p=0,074$. Riscul crescut de evenimente trombotice venoase poate fi asociat cu valoarea crescută al homocisteinei, un factor de risc pentru tromboză, și alți factori neidentificați. Semnificația clinică a acestui fapt nu este clară. Prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de embolie pulmonară.

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele, ca și clasă de medicamente, determină creșterea glicemiei, iar la unii pacienți cu risc crescut pentru diabet zaharat în viitor pot determina valori ale hiperglicemiei în care este adecvată asistența medicală oficială pentru diabet zaharat. Cu toate acestea, riscul este depășit de scăderea riscului vascular cu statine și, prin urmare, nu trebuie să constituie un motiv pentru oprirea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (cu valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar cuprinse între 5,6 și 6,9 mmol/l, $IMC > 30$ kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât din punct de vedere clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale respective.

Administrare concomitentă cu glecaprevir/pibrentasvir

Nu se recomandă utilizarea Pravafenix la pacienți tratați cu glecaprevir/pibrentasvir. Administrarea concomitentă a pravastatinei și a glecaprevir/pibrentasvir poate determina creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale pravastatinei și poate duce la evenimente adverse dependente de doză,

inclusiv risc de miopatie. La pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir nu trebuie depășită doza de 20 mg de pravastatină pe zi.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență totală de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține 33,3 mg sodiu per capsulă (excipienți și substanță activă), echivalent cu 1,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au existat studii formale de interacțiune pentru Pravafenix; cu toate acestea, utilizarea concomitentă a substanțelor active la pacienți în studiile clinice nu a dus la interacțiuni neașteptate. Următoarele afirmații reflectă informațiile disponibile referitoare la substanțele active individuale (fenofibrat și pravastatină).

Interacțiuni relevante pentru pravastatină

Colestiramină/colestipol

Administrarea concomitentă a determinat o scădere de aproximativ 40-50% a biodisponibilității pravastatinei. Nu s-a înregistrat o scădere clinic semnificativă a biodisponibilității sau a efectului terapeutic când pravastatina a fost administrată cu o oră înainte sau la patru ore după administrarea colestiraminei sau cu o oră înainte de administrarea colestipolului.

Ciclosporină

Administrarea concomitentă de pravastatină și ciclosporină determină o creștere de aproximativ 4 ori a expunerii sistemice la pravastatină. La unii pacienți însă, creșterea expunerii la pravastatină poate fi mai însemnată. Se recomandă monitorizarea clinică și biochimică a pacienților tratați cu această combinație.

Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Pravastatina nu este metabolizată într-o măsură clinic semnificativă de izoenzimele citocromului P450. De aceea, medicamentele care sunt metabolizate de sau sunt inhibitori ai izoenzimelor citocromului P450 pot fi adăugate la un regim stabil cu pravastatină fără a determina modificări semnificative ale concentrațiilor plasmatice de pravastatină, așa cum s-au observat în cazul altor statine. Absența unei interacțiuni farmacocinetice semnificative cu pravastatina a fost demonstrată în mod special pentru mai multe medicamente, mai ales pentru cele care sunt substraturi/inhibitori de CYP3A4, de exemplu, diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, inhibitori proteazici, suc de grepfrut și inhibitori de CYP2C9 (de exemplu, fluconazol).

Într-unul din cele două studii de interacțiune cu pravastatină și eritromicină, a fost observată o creștere statistic semnificativă a ariei de sub curba concentrației (ASC) (70%) și a C_{max} (121%) a pravastatinei. Într-un studiu similar cu claritromicină, a fost observată o creștere statistic semnificativă a ASC (110%) și a C_{max} (127%). Deși aceste modificări au fost minore, se recomandă prudență dacă se asociază pravastatina cu eritromicină sau claritromicină.

Acid fusidic

Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic, forme farmaceutice cu utilizare sistemică, cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamică, farmacocinetică sau ambele) nu este încă determinat. Au fost raportate cazuri (inclusiv unele letale) de rabdomioliză la pacienți la care s-a efectuat acest tip de administrare concomitentă.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic cu utilizare sistemică, tratamentul cu pravastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Glecaprevir/pibrentasvir

Administrarea concomitentă a pravastatinei și a glecaprevir/pibrentasvir poate determina creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale pravastatinei și poate duce la evenimente adverse dependente de doză, inclusiv risc de miopatie. La pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir nu trebuie depășită doza de 20 mg de pravastatină pe zi. Prin urmare, nu este recomandată utilizarea Pravafenix la acești pacienți.

Alte medicamente

În studiile de interacțiune, nu s-au observat diferențe statistice semnificative de biodisponibilitate atunci când pravastatina a fost administrată în asociere cu acid acetilsalicilic, antiacide (administrare cu o oră înainte de pravastatină), acid nicotinic sau probucol.

Interacțiuni relevante pentru fenofibrat

Rășini ale acizilor biliari

Rășinile chelatoare de acizi biliari reduc frecvent absorbția medicamentelor, iar în cazul administrării concomitente a rășinilor, fenofibratul trebuie luat cu 1 oră înainte sau la 4 până la 6 ore după administrarea rășinii pentru a nu împiedica absorbția fenofibratului.

Anticoagulante orale

Fenofibratul potențează efectul anticoagulantelor orale și poate mări riscul de sângerare. Se recomandă ca doza de anticoagulante să fie redusă cu aproximativ o treime la începutul tratamentului și apoi ajustată treptat, dacă este necesar, în funcție de monitorizarea INR (raportul normalizat internațional). Prin urmare, această combinație nu este recomandată.

Ciclosporină

Au fost raportate unele cazuri severe de insuficiență renală reversibilă în timpul administrării concomitente de fenofibrat și ciclosporină. Funcția renală a acestor pacienți trebuie deci monitorizată cu atenție, iar tratamentul cu fenofibrat trebuie oprit în cazul unei modificări severe a parametrilor de laborator.

Glitazone

Au fost raportate unele cazuri de reducere paradoxală reversibilă a HDL- colesterolului în timpul administrării concomitente de fenofibrat și glitazone. Prin urmare, se recomandă monitorizarea HDL- colesterolului dacă Pravafenix este administrat concomitent cu o glitazonă și întreruperea unuia dintre cele două tratamente dacă HDL-colesterolul are o valoare prea scăzută.

Interacțiuni cu alimentele

Pravafenix trebuie luat împreună cu alimente, deoarece alimentele potențează biodisponibilitatea fenofibratului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În toate studiile clinice, pacienții au fost instruiți să ia Pravafenix în fiecare zi în timpul mesei de seară, iar restricțiile de alimentație instituite înainte de terapie trebuie continuate. Întrucât datele actuale de eficacitate și siguranță se bazează pe administrarea împreună cu alimente și cu restricții de alimentație, se recomandă administrarea Pravafenix în timpul mesei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pravafenix

Nu există date privind utilizarea combinată a pravastatinei și fenofibratului la femei gravide. Combinația nu a fost testată în studii de toxicitate asupra funcției de reproducere. Riscul potențial pentru om este necunoscut. Prin urmare, atâta timp cât pravastatina este contraindicată (vezi mai jos), Pravafenix este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Pravastatină sodică

Pravastatina este contraindicată în timpul sarcinii și trebuie administrată femeilor de vârstă fertilă doar dacă este improbabil ca aceste paciente să rămână gravide și dacă au fost informate asupra

potențialului risc. Se recomandă prudență specială la femeile de vârstă fertilă pentru a asigura o bună înțelegere a potențialului risc asociat terapiei cu pravastatină în timpul sarcinii. Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, medicul trebuie informat imediat, iar tratamentul cu pravastatină trebuie întrerupt din cauza potențialului risc pentru făt.

Fenofibrat

Nu există date privind utilizarea fenofibratului la femeile gravide. Studiile la animale nu au demonstrat efecte teratogene. Efecte embriotoxice au fost demonstrate la doze între limitele de toxicitate maternă (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Alăptarea

Pravafenix

Nu au fost efectuate studii cu Pravafenix la animale aflate în perioada de lactație. Prin urmare, ținând seama de contraindicația privind utilizarea pravastatinei în timpul alăptării, Pravafenix este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Pravastatină sodică

O cantitate mică de pravastatină se excretă în laptele matern la om; prin urmare, pravastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fenofibrat

Fenofibratul se excretă în laptele femelelor de șobolan.

Nu există date privind excreția fenofibratului și/sau a metaboliților acestuia în laptele matern la om.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte asupra fertilității în studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere cu fenofibrat și pravastatină (vezi pct. 5.3)

Nu există date privind fertilitatea pe baza utilizării combinate de fenofibrat și pravastatină

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pravafenix nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se aibă în vedere că se pot produce amețeli și tulburări de vedere în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse (RA) în timpul terapiei cu Pravafenix sunt creșterea valorilor transaminazelor și tulburările gastro-intestinale.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile clinice, peste 1566 de pacienți au fost tratați cu Pravafenix. Reacțiile adverse au fost, de obicei, ușoare și trecătoare.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate în funcție de următoarele: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Agravarea diabetului zaharat, obezitate	Mai puțin frecvente

Tulburări psihice	Tulburări de somn, inclusiv insomnie și coșmaruri	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, cefalee, parestezie	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Distensie abdominală, dureri abdominale, dureri la nivelul etajului abdominal superior, constipație, diaree, xerostomie, dispepsie, eructație, flatulență, greață, disconfort abdominal, vărsături.	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creștere a valorilor transaminazelor.	Frecvente
	Dureri hepatice, creștere a valorii gama-glutamil-transferazei.	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit, urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	Artralgie, dureri dorsale, creștere a valorii creatinfosfokinazei sanguine, spasme musculare, dureri musculo-scheletice, mialgie, dureri la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creștere a valorii creatininei sanguine, scădere a clearance-ului renal al creatininei, creștere a clearance-ului renal al creatininei, insuficiență renală	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, fatigabilitate, simptome asemănătoare gripei	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a valorii sanguine a colesterolului, creștere a valorii sanguine a trigliceridelor, creștere a valorii lipoproteinelor de mică densitate, creștere în greutate.	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Mușchiul scheletic: Rareori, au fost raportate creșteri pronunțate și persistente ale valorilor creatinfosfokinazei (CK). În studiile clinice, incidența creșterilor însemnate ale valorilor creatinfosfokinazei ($CK \geq 3$ ori LSVN, ≤ 5 ori LSVN) a fost de 1,92% pentru pacienții tratați cu Pravafenix. Creșteri clinic semnificative ale valorilor creatinfosfokinazei ($CK \geq 5$ ori LSVN, ≤ 10 ori LSVN fără simptome musculare) au fost observate la 0,38% din pacienții tratați cu Pravafenix. O creștere clinic semnificativă ($CK \geq 10$ ori LSVN fără simptome musculare) a fost observată la 0,06% din pacienții tratați cu Pravafenix (vezi pct. 4.4).

Reacții hepatice: Rareori, au fost raportate creșteri pronunțate și persistente ale valorilor transaminazelor serice. În studiile clinice, incidența creșterilor însemnate ale valorilor transaminazelor serice (ALT și/sau AST ≥ 3 ori LSVN, ≤ 5 ori LSVN) a fost de 0,83% pentru pacienții tratați cu Pravafenix. Creșteri clinic semnificative ale valorilor transaminazelor serice (ALT și/sau AST ≥ 5 ori LSVN) au fost observate la 0,38% din pacienții tratați cu Pravafenix (vezi pct. 4.4).

Informații suplimentare privind substanțele active individuale ale combinației cu doză fixă Pravafenix conține pravastatină și fenofibrat. În continuare, sunt prezentate reacții adverse suplimentare asociate cu utilizarea medicamentelor care conțin pravastatină sau fenofibrat, observate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, care se pot produce cu Pravafenix. Categoriile de frecvență se bazează pe informațiile disponibile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru pravastatină și fenofibrat disponibil în UE.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă (fenofibrat)	Reacție adversă (pravastatină)	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Scăderea valorii hemoglobinei, scăderea numărului de leucocite		Rare

Tulburări ale sistemului nervos	fatigabilitate și vertij		Rare
		Polineuropatie periferică	Foarte rare
		Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare		Tulburări de vedere (inclusiv vedere încețoșată și diplopie)	Mai puțin frecvente
		Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Tromboembolie (embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă)*		Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Pneumopatii interstițiale		Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Colelitiază		Mai puțin frecvente
		Icter, necroză hepatică fulminantă, hepatită	Foarte rare
	Icter, complicații ale colelitiarei (de exemplu, colecistită, colangită, colică biliară etc.).		Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii, anomalii ale scalpului/părului (inclusiv alopecie)	Mai puțin frecvente
		Dermatomiozită	Foarte rare
	Alopecie, reacții de fotosensibilitate		Rare
		Erupție lichenoidă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și osos	Tulburare musculară (de exemplu, miozită, slăbiciune musculară)		Mai puțin frecvente
		Ruptură musculară	Cu frecvență necunoscută
		Rabdomioliză, care poate fi asociată cu insuficiență renală acută secundară mioglobinuriei, miopatie (vezi pct. 4.4); miozită, polimiozită. Cazuri izolate de afecțiuni ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură. Sindrom de tip lupus eritematos.	Foarte rare
	Rabdomioliză	Miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și urinare:		Urinare anormală (inclusiv disurie, poliurie, nicturie)	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție sexuală	Disfuncție sexuală	Mai puțin frecvente
Tulburări generale:		Fatigabilitate	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei		Rare

* În studiul FIELD (studiu cu fenofibrat), un studiu randomizat, controlat prin placebo, efectuat la 9795 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, a fost observată o creștere statistic semnificativă a cazurilor de pancreatită la pacienții care au primit fenofibrat în comparație cu pacienții care au primit placebo (0,8% față de 0,5%; $p = 0,031$). În același studiu, a fost raportată o creștere statistic semnificativă a incidenței emboliei pulmonare (0,7% în grupul cu placebo față de 1,1% în grupul cu fenofibrat;

p=0,022) și o creștere statistic nesemnificativă a incidenței trombozei venoase profunde (placebo: 1,0% [48/4900 pacienți] față de fenofibrat 1,4% [67/4895]; p=0,074).

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu unele statine:

- coșmaruri
- pierderi de memorie
- depresie
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cadrul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.4).
- diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valorile glicemiei în condiții de repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie utilizate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

Pravastatină

Cazurile raportate de supradozaj au fost asimptomatice și nu au determinat rezultate anormale la analizele de laborator. Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează supradozajul, se instituie tratament simptomatic și măsuri de susținere adecvate în funcție de necesități.

Fenofibrat

Nu se cunoaște un antidot specific. Dacă se suspectează un supradozaj, se instituie tratament simptomatic și măsuri de susținere adecvate în funcție de necesități. Fenofibratul nu poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hipolipemiante, inhibitori de HMG CoA reductază în combinație cu alte hipolipemiante, codul ATC: C10BA03

Efecte farmacodinamice

Pravafenix conține fenofibrat și pravastatină, care au mecanisme de acțiune diferite și prezintă efecte cumulative din punct de vedere al reducerii valorilor de lipide serice. Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacodinamice/farmacocinetice ale substanțelor active individuale ale Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibratul este un derivat al acidului fibric ale cărui efecte de modificare a lipidelor raportate la om sunt mediate prin activarea receptorului de tip alfa activator al proliferării peroxizomilor (PPAR α). Studiile cu fenofibrat privind fracțiunile lipoproteice indică reducerea valorilor concentrațiilor de colesterol LDL și VLDL. Valorile concentrațiilor de colesterol HDL sunt adesea crescute. Valorile concentrațiilor trigliceridelor LDL și VLDL sunt reduse. Efectul general este o scădere a raportului dintre lipoproteinele de mică și foarte mică densitate și lipoproteinele de mare densitate.

Proprietățile hipolipemiante ale fenofibratului observate în cadrul practicii clinice au fost explicate *in vivo* la șoareci transgenici și pe culturi de hepatocite umane prin activarea receptorului de tip α activat

de proliferatori ai peroxizomilor (PPAR α). Prin acest mecanism, fenofibratul mărește lipoliza și eliminarea din plasmă a particulelor bogate în trigliceride prin activarea lipazei lipoproteice și reducerea producției de apoproteină C-III. Activarea PPAR α induce, de asemenea, o creștere a sintezei apoproteinelor A-I, A-II și a colesterolului HDL.

Există dovezi privind faptul că tratamentul cu fibrati poate reduce evenimentele de cardiopatie coronariană, dar nu s-a demonstrat că fibratii scad mortalitatea de orice cauză în cadrul prevenției primare sau secundare a bolilor cardiovasculare.

Studiul asupra lipidelor „Acțiune pentru controlul riscului cardiovascular în diabetul zaharat” (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) a fost un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, care a cuprins 5518 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cărora li s-a administrat fenofibrat în asocieră cu simvastatină. Tratamentul cu fenofibrat și simvastatină nu a prezentat nicio diferență semnificativă comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus, infarctul miocardic fără evoluție letală, accidentul vascular cerebral fără evoluție letală și decesul de cauze cardiovasculare (risc relativ [RR] 0,92, ÎI 95% 0,79-1,08, $p = 0,32$; reducerea riscului absolut: 0,74%). În grupul prespecificat de pacienți cu dislipidemie, definit ca acel grup aflat în terțila cu cele mai mici valori ale HDL-C (≤ 34 mg/dl sau 0,88 mmol/l) și în terțila cu cele mai mari valori ale trigliceridelor (TG) (≥ 204 mg/dl sau 2,3 mmol/l) la momentul inițial, tratamentul cu fenofibrat și simvastatină a demonstrat o scădere relativă de 31% comparativ cu monoterapia cu simvastatină, în ceea ce privește rezultatul principal compus (risc relativ [RR] 0,69, ÎI 95% 0,49-0,97, $p = 0,03$; scăderea riscului absolut: 4,95%). O altă analiză de subgrup prespecificat a identificat o interacțiune, semnificativă din punct de vedere statistic, a tratamentului în funcție de sex ($p = 0,01$) indicând un beneficiu terapeutic posibil al terapiei asociate la bărbați ($p=0,037$), dar un risc potențial mai mare în ceea ce privește rezultatul principal la femeile cărora li s-a administrat terapie asociată, comparativ cu monoterapia cu simvastatină ($p=0,069$). Acest lucru nu a fost observat la subgrupul menționat mai sus, care a inclus pacienți cu dislipidemie; de asemenea, nu a existat o dovadă clară a beneficiului terapeutic la femeile cu dislipidemie cărora li s-a administrat fenofibrat și simvastatină și nu poate fi exclus un posibil efect nociv la acest subgrup.

Concentrațiile plasmatice de acid uric sunt cu aproximativ 20% mai mari la pacienții ce prezintă hiperlipidemie, în special la cei cu boală de tip IV. Fenofibratul are un efect uricozuric și prezintă deci un beneficiu suplimentar la acești pacienți.

Pravastatină

Pravastatina este un inhibitor competitiv de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază, enzima care catalizează stadiul incipient de limitare a vitezei în biosinteza colesterolului, și realizează efectul hipolipemiant în două moduri. În primul rând, prin inhibarea reversibilă și competitivă specifică a HMG-CoA reductazei, generează o reducere modestă a sintezei colesterolului intracelular. Aceasta determină o creștere a numărului de receptori LDL pe suprafețele celulelor și intensificarea catabolismului mediat de receptori și a clearance-ului colesterolului LDL circulant.

În al doilea rând, pravastatina inhibă producția de LDL prin inhibarea sintezei hepatice a colesterolului VLDL, precursorul colesterolului LDL.

Atât la subiecți sănătoși, cât și la pacienți cu hipercolesterolemie, pravastatina reduce următoarele valori lipidice: colesterolul total, colesterolul LDL, apolipoproteina B, colesterolul VLDL și trigliceridele, în timp ce valorile colesterolului HDL și apolipoproteinei A sunt crescute.

Pravafenix

Efectele corespunzătoare ale pravastatinei și fenofibratului sunt complementare. Pravastatina este mai eficientă în reducerea LDL-C și colesterolului total, dar prezintă doar efecte modeste asupra TG și HDL-C, în timp ce fenofibratul este foarte eficient în scăderea TG și creșterea HDL-C, dar cu efecte minore asupra LDL-C.

În plus, fibratii au proprietățile de a modifica mărimea și densitatea particulelor de LDL-C pentru a le face mai puțin aterogene.

De asemenea, s-a demonstrat că fibratii și statinele în asociere potențează sinergic activitățile transcripționale ale receptorilor PPAR α .

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost realizate patru studii multicentrice fie cu Pravafenix 40 mg/160 mg sau pravastatină 40 mg, fie cu simvastatină 20 mg: 3 studii au inclus o perioadă randomizată de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, controlată activ, cu o fază de extensie cu medicație cunoscută, iar al patrulea a fost un studiu cu medicație cunoscută de 24 de săptămâni.

În total, în aceste studii au fost înscrși 1637 de pacienți care nu au prezentat un răspuns adecvat la tratamentul cu pravastatină 40 mg în monoterapie sau cu simvastatină 20 mg în Europa și în SUA.

În studiul clinic pivot multicentric european de 64 de săptămâni, care a inclus o perioadă de studiu randomizată de 12 săptămâni, în regim dublu-orb, cu dublă mascare a medicației, cu 2 ramuri, în paralel, 248 de pacienți cu risc vascular ridicat cu dislipidemie mixtă au fost randomizați într-unul din cele două grupuri de tratament: Pravafenix 40 mg/160 mg sau pravastatină 40 mg. Au fost randomizați doar pacienții care nu și-au atins valorile de LDL-C și trigliceride țintă conform NCEP ATP III (LDL > 100 mg/dl și TG > 150 mg/dl) după 8 săptămâni de tratament cu pravastatină 40 mg (1 comprimat o dată pe zi). Pacienții care au primit Pravafenix 40 mg/160 mg au fost comparați cu cei care au primit pravastatină 40 mg: Pravafenix a redus semnificativ non-HDL-C, LDL-C, TG și a crescut semnificativ HDL-C într-o mai mare măsură decât pravastatina 40 mg (vezi tabelul).

Modificări procentuale medii de la nivelul inițial până în săptămâna 12 pentru pacienții tratați cu Pravafenix 40 mg/160 mg sau pravastatină 40 mg o dată pe zi

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Medie (%) $\pm$ SE ^b	PRAVASTATINĂ 40 mg N ^a = 119 Medie (%) $\pm$ SE ^b	Pravafenix față de PRAVASTATINĂ Valoarea p ^c
Non-HDL-C (mg/dl)	-14,1 $\pm$ 1,78	-6,1 $\pm$ 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 $\pm$ 1,75	-5,9 $\pm$ 1,76	0,019
HDL-C (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 $\pm$ 1,37	-4,4 $\pm$ 1,38	0,006
Apo A _I (g/L)	+5,5 $\pm$ 0,99	+2,8 $\pm$ 0,97	0,058
Apo B (g/L)	-12,6 $\pm$ 1,57	-3,8 $\pm$ 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A _I	-16,3 $\pm$ 1,66	-6,0 $\pm$ 1,61	<0,0001
Fibrinogen (g/L)	-8,8 $\pm$ 1,80	+1,4 $\pm$ 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/L)	-1,1 $\pm$ 0,61	+0,6 $\pm$ 0,70	0,003

^a Număr de pacienți

^b Modificarea procentuală medie (cea mai mică medie pătratică $\pm$ eroarea standard) între nivelul inițial măsurat după 8 săptămâni de tratament cu pravastatină 40 mg și 12 săptămâni suplimentare cu Pravafenix 40 mg/160 mg sau pravastatină 40 mg

^c Valoarea p pe perechi este semnificativă dacă < 0,05.

Efectele Pravafenix 40 mg/160 mg au fost confirmate într-un studiu multicentric similar de 64 de săptămâni, incluzând o fază randomizată, în regim dublu-orb, de 12 săptămâni dintr-un studiu efectuat în SUA și care a comparat Pravafenix 40 mg/160 mg cu fenofibrat 160 mg în monoterapie și pravastatină 40 mg în monoterapie la pacienți cu dislipidemie mixtă. De asemenea, a fost stabilit beneficiul incremental al Pravafenix 40 mg/160 mg asupra parametrilor lipidici principali în comparație cu pravastatină 40 mg și fenofibrat 160 mg în monoterapie.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatele studiilor efectuate cu Pravafenix la toate subgrupele de copii și adolescenți în tulburările metabolismului lipoproteic și alte hiperlipidemii (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu a fost observată o interacțiune farmacocinetică semnificativă atunci când fenofibratul a fost administrat concomitent cu pravastatina.

Absorbție

Pravafenix este bioechivalent cu fenofibratul și pravastatina administrate concomitent într-un studiu cu doză unică. Cu toate acestea, într-un studiu cu doze multiple, rezultatele au arătat că produsul nu este bioechivalent deoarece disponibilitatea acestuia în urma dozării multiple este cu 20% mai scăzută pentru componenta fenofibrat a combinației. Aceasta se datorează conținutului de grăsimi al mesei. Prin urmare, nu s-a putut considera că această combinație în doză fixă (Pravafenix) poate fi utilizată alternativ cu administrarea concomitentă liberă a medicamentelor monocomponente fenofibrat și pravastatină.

Un studiu farmacocinetic după administrarea în doză unică a Pravafenix a fost realizat postprandial și în condiții de repaus alimentar. Rezultatele acestui studiu arată că alimentele afectează viteza și gradul de absorbție în combinația în doză fixă. Biodisponibilitatea acidului fenofibric este mai scăzută în condiții de repaus alimentar după administrarea unei singure doze din combinația de fenofibrat-pravastatină 160/40 mg. Reducerea ASC_t, ASC_∞ și C_{max} a acidului fenofibric (estimare punctuală) este de 30,94%, 10,9% și, respectiv, 68,71%.

Biodisponibilitatea pravastatinei este mai mare după administrarea unei singure doze din produsul de test fenofibrat/pravastatină 160/40 mg în condiții de repaus alimentar decât după o singură doză de produs postprandial. Creșterea ASC_∞, ASC_t și C_{max} este de 111,88%, 114,06% și, respectiv, 115,28%. În concordanță cu mai multe formule de fenofibrat, se recomandă administrarea combinației fixe împreună cu alimente deoarece biodisponibilitatea fenofibratului este crescută atunci când se administrează împreună cu alimente, iar eficacitatea hipolipemiantă a pravastatinei nu se modifică.

Pravastatină

Pravastatina se administrează oral în forma activă. Aceasta se absoarbe rapid; concentrațiile serice maxime se obțin la 1-1,5 ore după ingerare. În medie, se absoarbe o proporție de 34% din doza administrată oral, cu o disponibilitate absolută de 17%.

Prezența alimentelor în tractul gastrointestinal determină o reducere a biodisponibilității, dar efectul hipocolesterolemiant al pravastatinei este identic fie că este luat cu alimente sau fără.

În urma absorbției, 66% din pravastatină suferă o metabolizare de prim pasaj în ficat, care este locul principal al acțiunii sale și locul principal de sinteză a colesterolului și clearance al colesterolului LDL. Studiile *in vitro* au demonstrat că pravastatina este transportată în hepatocite, cu o asimilare substanțial mai mică în alte celule. Având în vedere acest prim pasaj substanțial prin ficat, concentrațiile plasmatice de pravastatină au doar o valoare limitată în predicția efectului hipolipemiant. Concentrațiile plasmatice sunt proporționale cu dozele administrate.

Fenofibrat

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) au loc în decurs de 4-5 ore în urma administrării orale. Concentrațiile plasmatice sunt stabile în timpul tratamentului continuu la orice persoană. Absorbția fenofibratului este crescută atunci când se administrează împreună cu alimente. Efectul alimentelor crește o dată cu conținutul de grăsimi: cu cât conținutul de lipide este mai mare, cu atât și biodisponibilitatea fenofibratului este mai mare.

Distribuție

Pravastatină

Aproximativ 50% din pravastatina circulantă se leagă de proteinele plasmatic. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,5 l/kg. O cantitate mică de pravastatină se excretă în laptele matern la om.

Fenofibrat

Acidul fenofibric se leagă puternic de albumina plasmatică (în proporție de peste 99%).

Biotransformare și eliminare

Pravastatină

Pravastatina nu este metabolizată semnificativ de citocromul P450 și nici nu pare să fie un substrat sau un inhibitor al P-glicoproteinei, ci mai degrabă un substrat al altor proteine de transport.

În urma administrării orale, 20% din doza inițială este eliminată în urină și 70% în fecale. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al pravastatinei orale este de 1,5-2 ore.

În urma administrării intravenoase, 47% din doză se elimină prin excreție renală și 53% prin excreție biliară și biotransformare. Produsul de degradare principal al pravastatinei este metabolitul 3- α -hidroxi izomeric. Acest metabolit prezintă 10% până la 40% din activitatea inhibitoare de HMG-CoA reductază a compusului inițial.

Clearance-ul sistemic al pravastatinei este de 0,81 l/h/kg, iar clearance-ul renal este de 0,38 l/h/kg, indicând o secreție tubulară.

Fenofibrat

Nu se poate detecta fenofibrat nemodificat în plasmă unde principalul metabolit este acidul fenofibric. Medicamentul se excretă în principal în urină. Practic, întregul medicament se elimină în decurs de 6 zile. Fenofibratul se excretă în principal sub forma acidului fenofibric și a conjugatului glucuronic al acestuia. La pacienții vârstnici, clearance-ul plasmatic total aparent al acidului fenofibric nu este modificat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acidului fenofibric este de aproximativ 20 de ore.

Studiile cinetice în urma administrării unei doze unice și a tratamentului continuu au demonstrat că medicamentul nu se acumulează. Acidul fenofibric nu se elimină prin hemodializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța administrării concomitente a pravastatinei și fenofibratului a fost evaluată la șobolani. Constatările toxicologice din aceste studii cu administrare concomitentă au fost în concordanță cu cele observate în cazul pravastatinei și fenofibratului administrate individual.

Pravastatină

Pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu există alte riscuri pentru pacient în afară de cele prevăzute, datorate mecanismului de acțiune farmacologic.

Studiile cu doze repetate indică faptul că pravastatina poate induce diferite grade de hepatotoxicitate și miopatie; în general, efectele substanțiale asupra acestor țesuturi au fost evidente doar la doze de minim 50 de ori doza umană maximă în mg/kg. Studiile de toxicologie genetică *in vitro* și *in vivo* nu au indicat dovezi ale potențialului mutagen. La șoareci, un studiu de 2 ani privind cancerigenitatea cu pravastatină demonstrează, la doze de 250 și 500 mg/kg/zi (> 310 ori doza umană maximă în mg/kg), creșteri statistic semnificative ale incidenței carcinoamelor hepatocelulare la masculi și femele și a adenoamelor pulmonare numai la femele. La șobolani, un studiu de 2 ani privind cancerigenitatea demonstrează, la o doză de 100 mg/kg/zi (de 125 ori doza umană maximă în mg/kg/zi), o creștere statistic semnificativă a incidenței carcinoamelor hepatocelulare numai la masculi.

Fenofibrat

Studiile de toxicitate cronică nu au produs informații relevante despre toxicitatea specifică a fenofibratului. Studiile privind mutagenitatea fenofibratului au fost negative. La șobolani și șoareci, la doze ridicate au fost constatate tumori hepatice, care se datorează proliferării peroxizomilor. Aceste modificări sunt specifice rozătoarelor mici și nu au fost observate la alte specii de animale. Nu există nicio relevanță pentru utilizarea terapeutică la om.

Studiile la șoareci, șobolani și iepuri nu au relevat efecte teratogene. Efecte embriotoxice au fost observate la doze între limitele de toxicitate maternă. La doze mari s-au observat prelungirea perioadei de gestație și dificultăți în timpul parturii. Nu s-au detectat semne ale vreunui efect asupra fertilității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Ascorbil palmitat

Povidonă K29-32

Amidon glicolat de sodiu

Stearat de magneziu

Talc

Triacetină

Hidrogenocarbonat de sodiu

Lauroil macrogolgliceride Tip 1500

Hidroxipropilceluloză

Macrogol 20 000

Învelișul capsulei

Gelatină

Carmin indigo

Oxid negru de fer

Dioxid de titan

Oxid galben de fer

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere de poliamidă-aluminiu-PVC/aluminiu

2 ani.

Flacoane din HDPE

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere de poliamidă-aluminiu-PVC/aluminiu care conțin 30, 60 și 90 de capsule.

Flacoane opace din HDPE de culoare albă care conțin 14, 30, 60 și 90 de capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/679/001-007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 aprilie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei:

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea pot fi depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule
pravastatină sodică/fenofibrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sodiu. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule
pravastatină sodică/fenofibrat

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

SMB

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE PENTRU FLACOANE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule
pravastatină sodică/fenofibrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sodiu. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule
30 capsule
60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATOIRES SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Pravafenix

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON PENTRU 14 ȘI 30 DE CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule
pravastatină sodică/fenofibrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 capsule
30 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACOANE PENTRU 60 ȘI 90 DE CAPSULE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule
pravastatină sodică/fenofibrat

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sodiu. Pentru mai multe informații, a se citi prospectul.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 capsule
90 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață

LABORATOIRES SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Belgia

12. Numărul(ele) autorizației de punere pe piață

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

13. Seria de fabricație

Lot

14. Clasificare generală privind modul de eliberare

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. Instrucțiuni de utilizare

16. Informații în Braille

17. Identificator unic - cod de bare bidimensional

18. Identificator unic - date lizibile pentru persoane

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Pravafenix 40 mg/160 mg capsule tari pravastatină sodică/fenofibrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pravafenix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pravafenix
3. Cum să luați Pravafenix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pravafenix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pravafenix și pentru ce se utilizează

Pravafenix conține două substanțe active: pravastatină și fenofibrat. Ambele sunt medicamente care modifică valorile concentrațiilor colesterolului/lipidelor.

Pravafenix se utilizează la adulți în asociere cu un regim alimentar sărac în grăsimi

- pentru scăderea valorilor concentrațiilor colesterolului „rău” (colesterolul LDL). Produce acest efect prin scăderea valorilor concentrațiilor colesterolului total și a substanțelor grase din sânge numite trigliceride.
- pentru creșterea valorilor concentrațiilor colesterolului „bun” (colesterolul HDL).

Ce trebuie să știu despre colesterol și trigliceride?

Colesterolul este una din diferitele grăsimi prezente în sânge. Colesterolul dumneavoastră total este compus în principal din colesterol LDL și colesterol HDL.

Colesterolul LDL este adesea numit colesterol „rău” deoarece se poate acumula în pereții arterelor și poate forma plăci. În timp, acumularea de plăci poate cauza înfundarea arterelor. Această înfundare poate încetini sau bloca fluxul de sânge către organe vitale precum inima și creierul. Când fluxul de sânge este blocat, rezultatul poate fi un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Colesterolul HDL este adesea numit colesterol „bun” deoarece ajută la prevenirea acumulării în artere a colesterolului „rău” și protejează împotriva bolilor de inimă.

Trigliceridele sunt un alt tip de grăsimi din sânge. Ele pot crește riscul dumneavoastră de a suferi de boli de inimă.

La majoritatea oamenilor, la început nu sunt semne de probleme privind colesterolul. Medicul dumneavoastră vă poate măsura valorile concentrațiilor colesterolului printr-o simplă analiză de sânge. Mergeți regulat la medic pentru a urmări evoluția valorilor concentrațiilor dumneavoastră de colesterol.

Pravafenix se utilizează dacă sunteți un adult cu risc mare de boală cardiacă și trebuie să ameliorați valorile concentrațiilor colesterolului și a trigliceridelor din sânge (dislipidemie mixtă), atunci când puteți controla valorile concentrațiilor colesterolului „rău” numai cu pravastatină sau cu o altă statină de intensitate moderată (medicament pentru scăderea colesterolului).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Pravafenix

Nu luați Pravafenix

- dacă sunteți alergic la fenofibrat, pravastatină sau la oricare dintre celelalte componente ale Pravafenix (enumerate la pct. 6)
- dacă aveți o boală de ficat
- dacă aveți mai puțin de 18 ani
- dacă aveți o boală de rinichi
- dacă ați avut fotoalergie (reacție alergică provocată de lumina soarelui sau de expunerea la lumină UV) sau reacții fototoxice (leziuni ale pielii cauzate de expunerea la lumina soarelui sau la lumină UV) în timpul tratamentului cu fibrati (medicamente pentru modificarea lipidelor) sau ketoprofen (un medicament antiinflamator care poate fi utilizat pe cale orală sau pe piele pentru afecțiuni ale mușchilor și oaselor și pe cale orală pentru gută sau dureri menstruale)
- dacă aveți o boală a vezicii biliare
- dacă aveți pancreatită (inflamare a pancreasului care cauzează dureri abdominale)
- dacă sunteți gravidă sau alăptați
- dacă aveți antecedente de probleme musculare (de exemplu miopatie sau rabdomioliză) în timpul tratamentului cu medicamente care controlează colesterolul numite „statine” (precum simvastatină, atorvastatină, pravastatină sau rosuvastatină) sau fibrati (precum fenofibrat și bezafibrat).

Nu luați Pravafenix dacă vă aflați în oricare din situațiile de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Pravafenix.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Pravafenix, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a lua Pravafenix, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme medicale.

- Spuneți medicului dumneavoastră despre toate afecțiunile dumneavoastră medicale, inclusiv alergii.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă beți cantități mari de alcool (dacă beți mai mult decât cantitatea zilnică recomandată; dacă nu sunteți sigur(ă), întrebați medicul sau farmacistul) -sau dacă ați avut vreodată o boală de ficat. Vezi mai jos pct. „Folosirea Pravafenix împreună cu alimente și băuturi”.
- Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze o analiză de sânge înainte de a începe să utilizați Pravafenix. Scopul este de a vedea cât de bine vă funcționează ficatul și rinichii.
- De asemenea, medicul dumneavoastră poate dori să vi se facă analize de sânge pentru a vedea cât de bine vă funcționează ficatul după ce începeți să luați Pravafenix.
- Dacă aveți sau ați avut miastenie (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație) sau miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari), întrucât statinele pot uneori să agraveze boala sau să ducă la apariția miasteniei (vezi punctul 4).

Contactați imediat medicul dacă resimțiți durere, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară inexplicabilă. Motivul este acela că, în rare ocazii, problemele musculare pot fi grave, incluzând afectare musculară, ceea ce cauzează leziuni renale, foarte rar producându-se decese.

De asemenea, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți o slăbiciune musculară permanentă. Pot fi necesare analize de sânge suplimentare pentru diagnosticarea acesteia și utilizarea altor medicamente pentru a trata această slăbiciune.

Riscul de afectare musculară este mai mare la unii pacienți. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare din următoarele situații:

- probleme hepatice sau renale
- probleme cu tiroida
- aveți vârsta peste 70 de ani
- ați avut vreodată probleme musculare în timpul unui tratament cu medicamente pentru scăderea colesterolului, precum o statină sau un fibrat
- luați sau ați luat, în ultimele 7 zile, un medicament numit acid fusidic (un medicament pentru infecție bacteriană), pe cale orală sau prin injecție. Administrarea acidului fusidic în asociere cu Pravafenix poate duce la probleme musculare grave (rabdomioliză).
- dumneavoastră sau membrii apropiați ai familiei aveți o tulburare musculară ereditară
- aveți probleme cu alcoolul etilic (consumul regulat de cantități mari de alcool etilic)

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Pravafenix dacă aveți insuficiență respiratorie severă, de exemplu, suferiți de probleme respiratorii, incluzând tuse neproductivă persistentă, deteriorare a stării generale de sănătate, cum ar fi oboseală (extenuare), pierdere în greutate și/sau scurtarea respirației sau febră.

Dacă aveți oricare din aceste simptome, trebuie să încetați să mai luați Pravafenix și să vă informați medicul.

În timp ce vi se administrează acest medicament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza strict dacă aveți diabet zaharat sau dacă prezentați un risc de apariție a diabetului zaharat. Este posibil să prezentați un risc de apariție a diabetului zaharat dacă aveți valori crescute ale zahărului și lipidelor în sânge, aveți greutate corporală în exces și aveți valori mari ale tensiunii arteriale.

Copii și adolescenți

Nu luați Pravafenix dacă aveți vârsta sub 18 ani

Pravafenix împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este important să vă informați medicul dacă sunteți deja tratat cu oricare din următoarele:

- rășini chelatoare de acizi biliari precum colestiramină/colestipol (un medicament pentru scăderea colesterolului), deoarece afectează modul în care acționează Pravafenix
- ciclosporină (un medicament utilizat adesea la pacienții cu transplant de organe)
- medicamente pentru prevenirea cheagurilor de sânge, precum warfarină, fluindionă, fenprocumon sau acenocumarol (anticoagulante)
- un antibiotic precum eritromicina sau claritromicina pentru tratamentul infecțiilor cauzate de bacterii
- acid fusidic: dacă trebuie să luați acid fusidic pe cale orală pentru a trata o infecție bacteriană, va trebui să întrerupeți temporar utilizarea acestui medicament. Medicul dumneavoastră vă va spune când veți putea relua tratamentul cu Pravafenix în condiții de siguranță. Utilizarea Pravafenix împreună cu acidul fusidic poate duce, în cazuri rare, la slăbiciune musculară, sensibilitate sau durere la mușchi (rabdomioliză). Citiți mai multe informații despre rabdomioliză la punctul 4.
- glecaprevir/pibrentasvir (utilizate la tratarea infecțiilor cauzate de virusul hepatitei C), deoarece poate crește riscul de apariție a unor evenimente adverse, inclusiv probleme musculare.
- o anumită clasă de medicamente destinată tratării diabetului (cum ar fi rosiglitazona, pioglitazona)

Pravafenix împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Luați întotdeauna Pravafenix împreună cu alimente, deoarece Pravafenix nu se absoarbe la fel de bine pe stomacul gol

- Trebuie să mențineți consumul de alcool la minimum. Dacă vă faceți probleme legate de cantitatea de alcool pe care o puteți consuma cât timp luați acest medicament, trebuie să discutați despre acest lucru cu medicul dumneavoastră.
- Dacă nu sunteți sigur, vă rugăm să urmați sfatul medicului dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Nu luați Pravafenix dacă sunteți gravidă sau încercați să rămâneți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Dacă intenționați să rămâneți gravidă sau rămâneți gravidă, informați-vă imediat medicul.

Administrarea medicamentului trebuie întreruptă din cauza potențialului risc pentru făt.

Nu luați Pravafenix dacă alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Pravafenix nu afectează, de obicei, capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă aveți amețeli, vedere încețoșată sau dublă în timpul tratamentului, asigurați-vă că sunteți apt să conduceți vehicule și să folosiți utilaje înainte de a încerca.

Pravafenix conține lactoză și sodiu

Pravafenix conține un tip de zahăr numit lactoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține 33,3 mg sodiu (component principal în alimentație/sare de masă) în fiecare capsulă (excipienți și substanță activă). Această cantitate este echivalentă cu 1,7% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să luați Pravafenix

Luați întotdeauna Pravafenix exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Înainte de a începe să luați Pravafenix, trebuie să urmați un regim alimentar pentru scăderea valorilor concentrațiilor colesterolului dumneavoastră.
- Trebuie să urmați acest regim alimentar în timpul folosirii Pravafenix

Doza uzuală este de o capsulă administrată în fiecare zi în timpul mesei de seară. Înghițiți capsula cu apă. Este important să luați capsula împreună cu alimente, deoarece pe stomacul gol nu este la fel de eficient.

Dacă medicul dumneavoastră v-a prescris Pravafenix în asociere cu colestiramină sau alte rășini chelatoare de acizi biliari (medicamente pentru scăderea colesterolului), luați Pravafenix cu 1 oră înainte sau la 4-6 ore după administrarea rășinii. Aceasta deoarece colestiramina sau alte rășini chelatoare de acizi biliari reduc frecvent absorbția medicamentelor atunci când sunt luate prea aproape unele de altele și astfel pot împiedica absorbția Pravafenix. Dacă luați remedii pentru indigestie (utilizate pentru neutralizarea acidului din stomac), luați Pravafenix după 1 oră.

Dacă luați mai mult Pravafenix decât trebuie

Vă rugăm să vă contactați medicul sau farmacistul.

Dacă uitați să luați Pravafenix

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, luați pur și simplu doza normală de Pravafenix la ora obișnuită în ziua următoare.

Dacă încetați să luați Pravafenix

Nu încetați să luați Pravafenix fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele două reacții adverse sunt importante și vor necesita măsuri imediate.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri sau crampe, sensibilitate la atingere sau slăbiciune musculară inexplicabilă. Motivul este acela că, în foarte rare ocazii (pot afecta până la 1 din 10000 persoane), problemele musculare pot fi grave, incluzând afectare musculară, ceea ce cauzează leziuni renale, foarte rar producându-se decese.

Reacțiile alergice severe bruște includ umflarea feței, buzelor, limbii sau traheii, ceea ce poate cauza dificultăți respiratorii grave. Aceasta este o reacție foarte rară care poate fi gravă, dacă se produce. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare o astfel de reacție.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- efecte digestive: tulburări gastrice sau intestinale (dureri abdominale, greață, vărsături, diaree și flatulență, constipație, uscăciune a gurii, dureri în regiunea superioară a abdomenului cu balonare (dispepsie), râgâit (eructații)).
- efecte asupra ficatului: valori crescute ale transaminazelor serice.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- bătăi cardiace anormale (palpitații), formarea de cheaguri de sânge în vene (tromboză venoasă profundă) și blocarea arterelor pulmonare de cheaguri de sânge (embolie pulmonară);
- erupții cutanate trecătoare, erupții pe piele, mâncărimi, urticarie sau reacții la lumina soarelui sau la expunerea la lumină UV (reacții de fotosensibilitate), anomalie a scalpului/părului (inclusiv pierderea părului);
- efecte asupra sistemului nervos: amețeli (senzație de instabilitate), dureri de cap, tulburări de somn, inclusiv dificultate de a dormi și coșmaruri, senzație de furnicături și înțepături (parestezie);
- dureri musculare și articulare (mialgie, artralgie), dureri de spate, modificări ale rezultatelor unor analize de sânge de laborator pentru funcția mușchilor;
- probleme de vedere, precum vedere încețoșată sau vedere dublă;
- probleme renale (valori crescute sau scăzute ale anumitor enzime din organism observate în urma unei analize), probleme ale vezicii urinare (urinare dureroasă sau frecventă, necesitatea de a urina noaptea), disfuncții sexuale;
- oboseală, slăbiciune, boală asemănătoare gripei;
- hipersensibilitate;
- creșterea valorii sanguine a colesterolului, creșterea valorii sanguine a trigliceridelor, creșterea valorii LDL, creștere a valorii gama-glutamyl-transferazei (diferite enzime hepatice), dureri de ficat (dureri abdominale în partea dreaptă superioară a abdomenului cu sau fără dureri de spate), creștere în greutate;
- obezitate;
- inflamare a mușchilor (miozită), slăbiciune și crampe musculare.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- scăderea valorii hemoglobinei (pigmentul din sânge care transportă oxigenul) și a numărului de leucocite (globule albe).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane)

- inflamarea ficatului (hepatită), ale cărei simptome pot fi o ușoară îngălbenire a pielii și a albului ochilor (icter), dureri abdominale și mâncărimi.
- afectare musculară (rabdomioliză), unele cazuri de probleme ale tendoanelor, complicate uneori de ruptură.
- o afecțiune caracterizată de inflamarea mușchilor și pielii (dermatomiozită).
- erupție tranzitorie pe piele, care poate fi însoțită de durere la nivelul articulațiilor (sindrom de tip lupus eritematos).
- furnicături și amorțeală (polineuropatie periferică).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- slăbiciune musculară permanentă.
- Ruptură musculară.
- erupție pe piele (erupție lichenoidă).
- Miastenia gravis (o boală care produce slăbiciune musculară generală, inclusiv, în unele cazuri, la nivelul mușchilor implicați în respirație).
- Miastenie oculară (o boală care produce slăbiciune la nivelul mușchilor oculari).

Discutați cu medicul dacă aveți slăbiciune la nivelul brațelor sau picioarelor care se agravează după perioade de activitate, vedere dublă sau cădere a pleoapelor, dificultăți la înghițire sau dificultăți la respirație.

Reacții adverse posibile raportate asociate cu unele statine (același tip de medicamente care reduc colesterolul, precum pravastatina)

- pierderi de memorie
- depresie
- probleme de respirație incluzând tuse persistentă/sau scurtarea respirației sau febră
- diabet zaharat. Acesta este mai probabil dacă aveți valori crescute ale zahărului și lipidelor în sânge, greutate corporală în exces și valori mari ale tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pe parcursul administrării acestui medicament.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pravafenix

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister/flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Pravafenix**

- Substanțele active sunt fenofibratul și pravastatina sodică. Fiecare capsulă conține 40 mg pravastatină sodică și 160 mg fenofibrat.
- Celelalte componente sunt:
 - *conținutul capsulei*: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, ascorbil palmitat, povidonă, amidon glicolat de sodiu, stearat de magneziu, talc, triacetină, hidrogencarbonat de sodiu, lauroil macrogolgliceride, hidroxipropilceluloză, macrogol 20 000.
 - *învelișul capsulei*: gelatină, carmin indigo (E132), oxid negru de fer (E172), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172).

Cum arată Pravafenix și conținutul ambalajului

Capsulele sunt capsule gelatinoase, cu un capac de culoare măslinie și un corp de culoare verde deschis, care conțin o masă ceroasă de culoare albă-bej și un comprimat. Capsulele sunt disponibile în cutii cu blistere de poliamidă-aluminiu-PVC/aluminiu care conțin 30, 60 sau 90 de capsule și în flacoane de plastic de culoare albă care conțin 14, 30, 60 sau 90 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország

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

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Nederland

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

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Norge

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

Österreich

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

España

Polska

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Κύπρος

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

Latvija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Slovenská republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Suomi/Finland

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

Sverige

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.