BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje hård kapsel innehåller 19 mg laktosmonohydrat och 33,3 mg natrium.

För fullständig förteckningen över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.
Hård kapsel med ljusgrön underdel och olivgrön överdel, innehållande en vaxartad vitbeige massa och en tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pravafenix är indicerat som ett komplement till diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. träning, viktminskning) för behandling av blandad hyperlipidemi hos vuxna patienter med hög risk för kardiovaskulär sjukdom för att minska triglyceridnivåer och öka HDL-C när LDL-C nivåerna samtidigt är välkontrollerade med pravastatin 40 mg som monoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandlingen med Pravafenix inleds ska sekundära orsaker till kombinerad dyslipidemi uteslutas och patienterna ordineras en kolesterol- och triglyceridsänkande standarddiet som bibehålls under hela behandlingen.

Dosering

Rekommenderad dos är en kapsel per dygn. Dietrestriktioner som införts före behandlingen ska bibehållas.

Svaret på behandlingen ska kontrolleras genom bestämning av serumlipidvärdena. Vanligtvis följer en snabb sänkning av serumlipidnivåerna när behandling med Pravafenix inletts, dock ska behandlingen avbrytas om tillräckligt svar inte har uppnåtts inom tre månader.

Särskilda populationer
Äldre patienter (≥ 65 år)
Beslut om att inleda behandling med Pravafenix ska fattas efter bedömning av njurfunktionen (se avsnitt 4.4 Njurar och urinvägar). Säkerhetsdata om Pravafenix för patienter > 75 år är begränsade och försiktighet ska iakttas.

Nedsatt njurfunktion
Pravafenix är kontraindicerat för patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (definierat som kreatininclearance < 60 ml/min) (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Pravafenix rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och är kontraindicerat för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population (< 18 år)
Det finns ingen relevant användning av Pravafenix för en pediatrisk population (< 18 år) för indikationen blandad dyslipidemi (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

Oral användning.
Den rekommenderade dosen är en kapsel som tas dagligen under kvällsmålet. Eftersom det inte tas upp lika bra från tom mage ska Pravafenix alltid tas med föda (se avsnitten 4.5. och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarligt nedsatt leverfunktion inklusive biliär cirros eller aktiv leversjukdom inklusive oförklarade förhöjda leverfunktionsvärden (inklusive serumtransaminaser) som överstiger 3 gånger det övre normalvärdet (ULN) (se avsnitt 4.4).
- Barn och ungdomar (under 18 år).
- Måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (definierat som beräknad kreatininclearance på < 60 ml/min).
- Känd fotoallergi eller fototoxisk reaktion vid behandling med fibrater eller ketoprofen
- Sjukdom i gallblåsan (se avsnitt 4.4).
- Kronisk eller akut pankreatit med undantag av akut pankreatit orsakad av svår hypertriglyceridemi (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).
- Anamnes på myopati och/eller rabdomyolys med statiner och/eller fibrater eller bekräftad höjning av kreatinfosfokinas (CK) med över 5 gånger ULN vid tidigare statinbehandling (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

De farmakokinetiska egenskaperna hos Pravafenix är inte helt identiska med samtidigt administrerade befintliga monoterapier när det tas med fettrik föda eller fastande. Patienterna bör inte byta från fritt samadministrerat fenofibrat och pravastatin till Pravafenix (se avsnitt 5.2).

Centrala och perifera nervsystemet
I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Pravafenix ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Muskuloskeletala systemet och bindväv
Som med andra lipidsänkande substanser har pravastatin och fenofibrat satts i samband med uppträdandet av myalgi, myopati och i mycket sällsynta fall rabdomyolys med eller utan sekundär njursvikt. Rabdomyolys är ett akut och potentiellt livshotande tillstånd som drabbar skelettmuskulaturen. Det kan

utvecklas när som helst under behandlingen och kännetecknas av massivt muskelsönderfall med kraftig CK-höjning (vanligen > 30 eller 40 gånger ULN) vilket leder till myoglobinuri.

Risken för muskeltoxicitet ökar om en fibrat och en 3-hydroxi-3-metylglutaryl-coenzym A-reduktashämmare (HMG-CoA-reduktashämmare) ges samtidigt. Myopati måste beaktas hos alla patienter som uppvisar oförklarliga muskelsymtom som smärta eller ömhet, muskelsvaghet eller muskelkramper. I sådana fall ska CK-nivåerna mätas (se nedan).

Det potentiella nytta-risk-förhållandet för Pravafenix ska därför noga bedömas innan behandlingen påbörjas och patienterna ska övervakas avseende tecken på muskeltoxicitet. Vissa predisponerande faktorer som ålder >70 år, nedsatt njurfunktion, nedsatt leverfunktion, hypotyreos, anamnes på muskeltoxicitet med en statin eller fibrat, anamnes på eller ärftliga muskelsjukdomar i släkten, eller alkoholmissbruk kan öka risken för muskeltoxicitet, varför CK-mätningar är indicerade innan kombinationsbehandlingen påbörjas hos dessa patienter (se nedan).

Statiner, däribland pravastatin, får inte administreras samtidigt som systemisk fusidinsyra eller inom 7 dagar efter att behandling med fusidinsyra har avslutats. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig ska statinbehandling avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådas att omedelbart söka läkare vid symtom på muskelsvaghet, smärta eller ömhet.
Statinbehandling kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.
I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av pravastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av pravastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

Före behandling
CK-nivåerna bör mätas innan behandlingen inleds. CK-nivåerna vid baslinjen kan också vara användbara som referensvärden om en ökning skulle inträffa senare under kombinationsbehandlingen. Vid mätningarna ska CK-värdena tolkas med hänsyn tagen till andra potentiella faktorer som kan orsaka övergående muskelskador, såsom hård motion eller muskelskador, och upprepas vid behov.

Om CK-värdena är kraftigt förhöjda > 5 gånger ULN vid baslinjen, ska resultaten kontrolleras igen efter 5-7 dagar. Om värdena bekräftas ska behandlingen absolut inte inledas (se avsnitt 4.3).

Under behandling
Rutinövervakning av CK-värden rekommenderas systematiskt var 3:e månad under de första 12 månaderna av kombinationsbehandlingen och efter denna period enligt läkarens bedömning.

Patienterna ska tillrådas att omedelbart rapportera oförklarliga muskelsmärtor, ömhet, svaghet eller kramper. I sådana fall ska CK-nivåerna mätas.

Vid kraftigt förhöjda uppmätta och bekräftade CK-värden (> 5 gånger ULN) måste behandlingen med Pravafenix avbrytas. Behandlingsavbrott bör också övervägas om muskelsymtomen är allvarliga och orsakar dagliga besvär (oavsett CK-värden). Om en ärftlig muskelsjukdom misstänks hos dessa patienter rekommenderas inte återinsättande av Pravafenix-behandlingen.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

Lever och gallvägar
Som med andra lipidsänkande läkemedel har måttligt ökade transaminaser rapporterats hos en del patienter som behandlats med pravastatin eller fenofibrat. I de flesta fall återgick nivåer av levertransaminaserna till utgångsvärdet utan att behandlingen behövde avbrytas.

Kontroll av transaminasvärdena rekommenderas var 3:e månad under de första 12 månaderna av behandlingen och efter denna period enligt läkarens bedömning.

Särskild uppmärksamhet ska ägnas patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden och behandlingen ska avbrytas om ökningen av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT) överstiger 3 gånger ULN och kvarstår.

Försiktighet ska iakttas när Pravafenix ges till patienter med leversjukdom eller högt alkoholintag i anamnesen.

Pankreatit
Pankreatit har rapporterats hos patienter som tar fenofibrat eller pravastatin (se avsnitt 4.3). Pankreatit kan antingen vara ett resultat av behandlingssvikt hos patienter med svår hypertriglyceridemi, en direkt effekt av läkemedlet eller ett sekundärt fenomen till obstruktion av gallgångar.

Njurar och urinvägar
Pravafenix är kontraindicerat vid måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Kreatininclearance bör systematiskt mätas när behandlingen inleds och var 3:e månad under de första 12 månaderna av kombinationsbehandlingen och efter denna period enligt läkarens bedömning.

Behandlingen ska avbrytas om kreatininclearance beräknas till < 60 ml/min.

Interstitiell lungsjukdom
Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, i synnerhet vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kan visa sig som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (trötthet, viktnedgång och feber). Vid misstanke om interstitiell lungsjukdom ska Pravafenixbehandlingen sättas ut.

Kolelitiasis
Fenofibrater kan öka kolesterolutsöndringen till gallan och potentiellt leda till kolelitiasis. Om kolelitiasis misstänks ska gallblåsan undersökas. Vid upptäckt av gallstenar ska Pravafenix sättas ut.

Venösa tromboser/embolier
I FIELD-studien rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen, p = 0,022) och en icke signifikant ökning av djup ventrombos (placebo 1,0 %, 48/4 900 patienter) i jämförelse med fenofibrat (1,4 %, 67/4 895 patienter), p = 0,074. Den ökade risken för venösa tromboser/embolier kan ha samband med den ökade homocysteinnivån, en riskfaktor för trombos, och andra ej identifierade faktorer. Den kliniska betydelsen av detta är oklar. Försiktighet ska därför iakttas för patienter med lungemboli i anamnesen.

Diabetes mellitus
Vissa uppgifter tyder på att statiner som grupphöjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs

emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (fasteglukos 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, förhöjda triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Samtidig användning med glekaprevir/pibrentasvir
Användning av Pravafenix rekommenderas inte hos patienter som behandlade med glekaprevir/pibrentasvir. Samtidig användning av pravastatin och glekaprevir/pibentasvir kan öka plasmakoncentrationen av pravastatin och kan leda till en ökning av dosberoende biverkningar inklusive risk för myopati. Patienter behandlade med glekaprevir/pibentasvir ska inte överskrida 20 mg pravastatin per dygn.

Laktos
Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium
Detta läkemedel innehåller 33,3 mg natrium per kapsel (hjälpämnen och aktiv substans), motsvarande 1,7% av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier av Pravafenix har utförts, dock har samtidig användning av de aktiva substanserna i kliniska studier inte resulterat i några oväntade interaktioner. Nedan redogörs för den information som finns tillgänglig om de enskilda aktiva substanserna (fenofibrat och pravastatin).

Interaktioner med pravastatin
Kolestyramin/kolestipol
Samtidig administrering resulterade i cirka 40 till 50 % lägre biotillgänglighet för pravastatin. Ingen kliniskt signifikant minskning av biotillgänglighet eller terapeutisk effekt sågs när pravastatin administrerades en timme före eller fyra timmar efter kolestyramin eller en timme före kolestipol.

Ciklosporin
Samtidig administrering av pravastatin och ciklosporin ger en ungefär fyrfaldig ökning av systemexponeringen för pravastatin. Hos en del patienter kan emellertid ökningen av pravastatinexponeringen vara större. Det rekommenderas att patienter som får denna kombination kontrolleras kliniskt och biokemiskt.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450
Pravastatin metaboliseras inte i någon kliniskt signifikant utsträckning av cytokrom P450-systemet. Därför kan läkemedel som metaboliseras av eller hämmar cytokrom P450-systemet läggas till en stabil pravastatinregim utan att orsaka några betydande ändringar i plasmanivåerna av pravastatin, något som har observerats med andra statiner. Avsaknaden av en signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin har specifikt visats för flera läkemedel, i synnerhet sådana som är substrat för eller hämmare av CYP3A4,t.ex. diltiazem, verapamil, itrakonazol, ketokonazol, proteashämmare, grapefruktjuice och CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol).

I en av två interaktionsstudier med pravastatin och erytromycin sågs en statistiskt signifikant ökning av arean under kurvan (AUC) (70 %) och C_{max} (121 %) för pravastatin. I en liknande studie med klaritromycin sågs en statistiskt signifikant ökning av AUC (110 %) och C_{max} (127 %). Även om dessa förändringar var små bör försiktighet iakttas när pravastatin kombineras med erytromycin eller klaritromycin.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka av samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (huruvida den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller båda) är ännu okänd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.
Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska pravastatinbehandling avbrytas under hela behandlingen med fusidinsyra pågår. Se även avsnitt 4.4.

Glekaprevir/pibrentasvir
Samtidig användning av pravastatin och glekaprevir/pibentasvir kan öka plasmakoncentrationen av pravastatin och kan leda till en ökning av dosberoende biverkningar inklusive risk för myopati. Patienter som behandlas med glekaprevir/pibentasvir ska inte överskrida 20 mg pravastatin per dygn. Pravafenix rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Övriga läkemedel
I interaktionsstudier sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i biotillgänglighet när pravastatin gavs tillsammans med acetylsalicylsyra, antacida (administrerat en timme före pravastatin), nikotinsyra eller probukol.

Interaktioner med fenofibrat
Gallsyrabindande medel
Gallsyrabindande medel minskar ofta upptaget av läkemedel. När gallsyrabindande läkemedel används samtidigt ska därför fenofibrat tas antingen 1 timme före eller 4-6 timmar efter det gallsyrabindande medlet så att det senare inte hindrar upptaget av fenofibrat.

Orala antikoagulantia
Fenofibrat ökar effekten av orala antikoagulantia och kan öka blödningsrisken. Dosen av antikoagulantia rekommenderas sänkas med omkring en tredjedel vid behandlingens början och därefter justeras gradvis om så behövs enligt INR (International Normalised Ratio). Denna kombination rekommenderas därför inte.

Ciklosporin
Vissa svåra fall av reversibelt nedsatt njurfunktion har rapporterats vid samtidig administrering av fenofibrat och ciklosporin. Dessa patienters njurfunktion måste därför noggrant övervakas och behandlingen med fenofibrat avbrytas om laboratorievärdena visar stora avvikelser.

Glitazoner
Vissa fall av reversibel paradoxal reduktion av HDL-kolesterol har rapporterats under samtidig administrering av fenofibrat och glitazoner. Det rekommenderas därför att övervaka HDL-kolesterol om Pravafenix administreras tillsammans med glitazon och att avbryta en av de två behandlingarna om HDL-kolesterol blir för lågt

Livsmedelsinteraktion
Pravafenix måste tas tillsammans med föda eftersom födan ökar biotillgängligheten för fenofibrat (se avsnitt 4.2 och 5.2).

I alla kliniska prövningar instruerades patienterna att ta Pravafenix dagligen till kvällsmålet och att de kostrestriktioner som gällde före behandlingen skulle fortsätta. Eftersom gällande säkerhets- och effektdata grundas på administrering med föda och med kostrestriktioner, rekommenderas att Pravafenix tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Pravafenix
Det finns inga data från användningen av kombinationen pravastatin och fenofibrat till gravida kvinnor. Kombinationen har inte testats i reproduktionstoxikologiska studier. Risken för människa är okänd. I de fall pravastatin är kontraindicerat (se nedan) är därför Pravafenix kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Pravastatinnatrium
Pravastatin är kontraindicerat under graviditet och bör endast ges till fertila kvinnor när sannolikheten för graviditet är mycket låg och när kvinnorna har informerats om den potentiella risken. Särskild försiktighet bör iakttas avseende kvinnor i fertil ålder så att de är införstådda med den risk som är förknippad med pravastatinbehandling under graviditet. Om en patient planerar att bli gravid eller blir gravid måste läkaren omedelbart informeras om detta och pravastatinbehandlingen sättas ut på grund av den potentiella risken för fostret.

Fenofibrat
Det finns inga data om användning av fenofibrat till gravida kvinnor. Djurstudier har inte visat några teratogena effekter. Embryotoxiska effekter har visats vid doser som ger toxisk effekt hos modern (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Amning
Pravafenix
Inga studier av Pravafenix har utförts på lakterande djur. Med hänsyn till kontraindikationen för pravastatin under laktation är Pravafenix kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Pravastatinnatrium
En liten mängd pravastatin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Pravastatin är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fenofibrat
Fenofibrat utsöndras i mjölken hos honråttor.

Det finns inga data om utsöndring av fenofibrat och/eller dess metaboliter i bröstmjölk hos människa.

Fertilitet
Reproduktionstoxikologiska studier har inte visat någon effekt på fertiliteten för vare sig fenofibrat eller pravastatin (se avsnitt 5.3).

Det finns inga data om fertilitet vid kombinerad användning av fenofibrat och pravastatin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pravafenix har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man dock tänka på att yrsel och synrubbningar kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
De vanligaste rapporterade biverkningarna av Pravafenixbehandling är förhöjda transaminaser och gastrointestinala åkommor.

Sammanställning av biverkningar

Kliniska prövningar av Pravafenix har utförts på över 1 566 patienter. Biverkningarna har vanligen varit lindriga och övergående.

Biverkningarnas frekvens graderas enligt följande: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Försvårad diabetes mellitus, fetma	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Sömnstörningar med sömnlöshet och mardrömmar	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk, parestesi	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Spänd buk, buksmärtor, smärtor i bukens övre del, förstoppning, diarré, muntorrhet, dyspepsi, rapning, flatulens, illamående, magbesvär, kräkningar	Vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda transaminaser	Vanliga
	Leversmärtor, förhöjt gammaglutamyltransferas	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda, urtikaria	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, ryggsmärta, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet, muskelspasmer, muskel- och skelettsmärta, myalgi, smärta i extremiteterna	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Förhöjt blodkreatinin, minskad njurkreatininclearance, ökad njurkreatininclearance, njursvikt	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni (svaghet), trötthet, influensaliknande sjukdom	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodkolesterol, förhöjda blodtriglycerider, förhöjda LDL-proteiner, viktökning	Mindre vanliga

Beskrivning av vissa biverkningar

Skelettmuskulatur: Markant och kvarstående ökning av kreatinfosfokinas (CK) har rapporterats i några fall. I kliniska studier var incidensen av betydelsefulla ökningar av kreatinfosfokinas (CK ≥3 gånger ULN, ≤ 5 gånger ULN) 1,92 % för patienterna som behandlades med Pravafenix. Kliniskt betydelsefulla ökningar av kreatinfosfokinas (CK ≥ 5 gånger ULN, ≤ 10 gånger ULN utan muskelsymtom) sågs hos 0,38 % av patienterna som behandlades med Pravafenix. Kliniskt betydelsefulla ökningar av kreatinfosfokinas (CK ≥ 10 gånger ULN utan muskelsymtom) sågs hos 0,06 % av patienterna som behandlades med Pravafenix (se avsnitt 4.4).

Leverreaktioner: Markant och kvarstående ökning av serumtransaminaser har rapporterats i några fall. I kliniska studier var incidensen av betydelsefulla ökningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥ 3 gånger ULN, ≤ 5 gånger ULN) 0,83 % för patienterna som behandlades med Pravafenix. Kliniskt

betydelsefulla ökningar av serumtransaminaser (ALAT och/eller ASAT ≥ 5 gånger ULN) sågs hos 0,38 % av patienterna som behandlades med Pravafenix (se avsnitt 4.4).

Ytterligare information om de enskilda aktiva substanserna i den fasta doskombinationen
Pravafenix innehåller pravastatin och fenofibrat. Nedan redovisas ytterligare biverkningar i samband med användning av läkemedel som innehåller pravastatin eller fenofibrat, observerade i kliniska prövningar och efter försäljningsstart och som kan inträffa med Pravafenix. Frekvenskategorierna grundas på uppgifter i de europeiska produktresuméerna för pravastatin och fenofibrat.

Organsystem	Biverkning (fenofibrat)	Biverkning (pravastatin)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Sänkt hemoglobinvärde, sänkt antal vita blodkroppar		Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Trötthet och yrsel		Sällsynta
		Perifer polyneuropati	Mycket sällsynta
		Myasthenia gravis	Ingen känd frekvens
Ögon		Synrubbningar (inklusive dimsyn och diplopi)	Mindre vanliga
		Okulär myasteni	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Tromboemboli (lungemboli, djup ventrombos)*		Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Interstitiell lungsjukdom		Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar	Kolelitiasis		Mindre vanliga
		Gulsot, fulminant levernekros, hepatit	Mycket sällsynta
	Gulsot, komplikationer vid kolelitiasis (t.ex. kolecystit, kolangit, gallkolik etc.)		Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, rubbningar i hår och hårbotten (inklusive håravfall)	Mindre vanliga
		Dermatomyosit	Mycket sällsynta
	Håravfall, ljuskänslighetsreaktioner		Sällsynta
		Likenoida utslag	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsjukdom (t.ex. myosit, muskelsvaghet)		Mindre vanliga
		Muskelruptur	Ingen känd frekvens
		Rabdomyolys, som kan ha samband med akut njursvikt efter myoglobinuri, myopati (se avsnitt 4.4), myosit, polymyosit. Enstaka fall av sensjukdomar,	Mycket sällsynta

		ibland med ruptur. Lupus erythematous-liknande syndrom	
	Rabdomyolys	Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)	Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar		Onormal urinering (dysuri, frekvens, nokturi)	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Sexuell dysfunktion	Sexuell dysfunktion	Mindre vanliga
Allmänna symtom		Trötthet	Mindre vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodurea		Sällsynta

* I FIELD-studien (studie av fenofibrat), en randomiserad placebokontrollerad prövning med 9 795 patienter med diabetes mellitus typ 2, observerades en statistiskt signifikant ökning av pankreatit hos patienterna som fick fenofibrat jämfört med patienterna som fick placebo (0,8 % respektive 0,5 %, p = 0,031). I samma studie rapporterades en statistiskt signifikant ökning av incidensen av lungemboli (0,7 % i placebogruppen jämfört med 1,1 % i fenofibratgruppen, p = 0,022) och en icke signifikant ökning av djup ventrombos (placebo: 1,0 % (48/4 900 patienter) respektive fenofibrat 1,4 % (67/4 895 patienter), p = 0,074).

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:
- mardrömmar
- minnesförlut.
- depression
- sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, förhöjda triglycerider, hypertension i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Vid fall av överdosering ska symtomlindrande och stödjande åtgärder sättas in.

Pravastatin
Rapporterade fall av överdosering var asymtomatiska och orsakade inga onormala laboratorievärden. Det finns ingen känd specifik antidot. Vid misstänkt överdosering ska symtomatisk behandling och lämpliga stödjande åtgärder sättas in efter behov.

Fenofibrat
Det finns ingen känd specifik antidot. Vid misstänkt överdosering ska symtomatisk behandling och lämpliga stödjande åtgärder sättas in efter behov. Fenofibrat kan inte elimineras genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG CoA-reduktashämmare i kombination med andra lipidmodifieringsmedel, ATC-kod: C10BA03

Farmakodynamisk effekt

Pravafenix innehåller fenofibrat och pravastatin, som har olika verkningssätt och ger additiva effekter avseende sänkning av serumlipidnivåerna. Nedan följer en beskrivning av farmakodynamiska/farmakokinetiska egenskaper för de enskilda aktiva substanserna i Pravafenix.

Fenofibrat
Fenofibrat är ett fibrinsyraderivat vars lipidmodifierande effekt hos människa sker genom aktivering av peroxisomproliferatoraktiverad receptor-alfa (PPARα). Studier av fenofibrat på lipoproteinfraktioner visar sänkta nivåer av LDL- och VLDL-kolesterol. HDL-kolesterolnivåerna höjs ofta. LDL- och VLDL-triglycerider sänks. Den totala effekten blir en sänkt kvot av lipoproteiner med låg och mycket låg densitet jämfört med lipoproteiner med hög densitet.

Fenofibratets lipidsänkande egenskaper i den kliniska praktiken har förklarats *in vivo* hos transgena möss och i humana hepatocytkulturer genom aktivering av peroxisomproliferatoraktiverad receptor-alfa (PPARα). Genom denna mekanism ökar fenofibraterna lipolysen och elimineringen av triglyceridrika partiklar från plasma genom att aktivera lipoproteinlipas och sänka produktionen av apoprotein C-III. Aktivering av PPARα inducerar även en ökning av syntesen av apoprotein A-I, A-II och av HDL-kolesterol.

Det finns bevis för att behandling med fibrater kan minska kranskärlssjukdomshändelser men de har inte visat sig minska mortalitet av alla orsaker vid primär- eller sekundärprevention av kardiovaskulär sjukdom.

ACCORD-prövningen (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) lipiddel var en randomiserad placebokontrollerad studie av 5 518 patienter med typ 2-diabetes mellitus som behandlades med fenofibrat som tillägg till simvastatin. Behandling med fenofibrat plus simvastatin visade inga signifikanta skillnader jämfört med simvastatin som monoterapi avseende det sammansatta primära resultatet för icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke och kardiovaskulär död (riskkvot [HR] 0,92; 95 % KI 0,79-1,08; p = 0,32; absolut riskreduktion: 0,74 %). I den förspecificerade undergruppen med dyslipidemiska patienter, definierad som patienter i den lägsta HDL-C-tertilen (≤ 34 mg/dl eller 0,88 mmol/l) och den högsta TG-tertilen (≥ 204 mg/dl eller 2,3 mmol/l) vid baseline, visade behandling med fenofibrat plus simvastatin en relativ reduktion på 31 % jämfört med simvastatin som monoterapi avseende det sammansatta primära resultatet (riskkvot [HR] 0,69; 95 % KI 0,49-0,97; p = 0,03; absolut riskreduktion: 4,95 %). I en annan förspecificerad undergruppsanalys identifierades en statistiskt signifikant interaktion avseende behandling enligt kön (p = 0,01), vilket tyder på en möjlig behandlingsfördel med kombinationsbehandling hos män (p = 0,037), men en potentiellt högre risk för det primära resultatet hos kvinnor som behandlades med kombinationsbehandling jämfört med simvastatin som monoterapi (p = 0,069). Detta kunde inte ses i den förutnämnda undergruppen av patienter med dyslipidemi, men det fanns inte heller några tydliga belägg för fördelar hos kvinnor med dyslipidemi som behandlades med fenofibrat plus simvastatin, och en möjlig skadlig effekt i den här undergruppen kunde inte uteslutas.

Halten urinsyra i plasma ökar hos ungefär 20 % av patienterna med hyperlipidemi, särskilt hos patienter med typ IV-sjukdom. Fenofibrater ökar utsöndringen av urinsyra och är därför särskilt fördelaktig för dessa patienter.

Pravastatin
Pravastatin är en kompetitiv hämmare av 3-hydroxi-3-metylglutaryl-coenzym A-reduktas (HMG-CoA-reduktas), det enzym som katalyserar det tidiga hastighetsbegränsande steget i kolesterolbiosyntesen. Det utövar sin lipidsänkande effekt på två sätt. För det första erhålls genom reversibel och specifik kompetitiv hämning av HMG-CoA-reduktas en måttligt minskad syntes av intracellulärt kolesterol. Detta ger en ökning av antalet LDL-receptorer på cellytan och ökad receptormedierad katabolism och eliminering av cirkulerande LDL-kolesterol.

För det andra hämmar pravastatin LDL-produktionen genom att hämma leverns syntes av VLDL-kolesterol, prekursorn till LDL-kolesterol.

Hos såväl friska patienter som patienter med hyperkolesterolemi sänker pravastatin följande lipidvärden: totalt kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol och triglycerider. HDL-kolesterol och apolipoprotein A höjs.

Pravafenix
Effekterna av pravastatin och fenofibrat kompletterar varandra. Pravastatin sänker LDL-C och totalt kolesterol mer än fenofibrat men ger endast måttliga effekter på TG och HDL-C, medan fenofibrat är en mycket effektiv TG-sänkare och HDL-C-höjare som dock har liten effekt på LDL-C.
Fibrater kan även förändra LDL-C-partiklarnas storlek och densitet så att de blir mindre aterogena. Fibrater och statiner i kombination har också visats ha synergieffekter avseende ökning av transkriptionsaktiviteten hos PPARα-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Fyra multicenterstudier med antingen Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg eller simvastatin 20 mg utfördes. Tre av studierna omfattade en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad period med en öppen förlängningsfas, medan en var en 24-veckors öppen studie.

Totalt deltog 1 637 patienter i Europa och USA som inte svarat tillräckligt på behandling med pravastatin 40 mg som monoterapi eller simvastatin 20 mg i studierna.

I den pivotala europeiska kliniska multicenterprövningen över 64 veckor ingick en 12 veckor lång randomiserad, dubbelblind, dubbeldummy, parallellstudie med 2 grupper. 248 patienter med blandad dyslipidemi och hög vaskulär risk randomiserades till en av de två behandlingsgrupperna: Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg. Endast patienter som inte hade uppfyllt sina LDL-C- och triglyceridmål enligt NCEP ATP III (LDL > 100 mg/dl och TG > 150 mg/dl) efter 8 veckor på pravastatin 40 mg (1 tablett en gång dagligen) randomiserades. Patienterna som fick Pravafenix 40 mg/160 mg jämfördes med de patienter som fick pravastatin 40 mg: Pravafenix sänkte signifikant icke-HDL-C, LDL-C samt TG och ökade signifikant HDL-C i större omfattning än pravastatin 40 mg (tabell).

Genomsnittlig procentuell förändring från baslinjen till vecka 12
för patienter behandlade med Pravafenix 40 mg/160 mg resp. pravastatin 40 mg en gång dagligen

	Pravafenix 40 mg/160 mg $N^a = 120$ Genomsn. (%) ± SE^b	Pravastatin 40 mg $N^a = 119$ Genomsn. (%) ± SE^b	Pravafenix jämfört med Pravastatin p-värde[c]
Icke-HDL-C (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-C (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010

TC (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A_1 (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_1	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

[a] Antal patienter
[b] Genomsnittlig procentuell förändring (minsta kvadratmedelvärde ± standardfel) mellan baslinjen uppmätt efter 8 veckor på pravastatin 40 mg och 12 ytterligare veckor med Pravafenix 40 mg/160 mg eller pravastatin 40 mg
[c] Parvisa p-värden är signifikanta om < 0,05

Effekterna av Pravafenix 40 mg/160 mg bekräftades i en liknande multicenter-, 64-veckorsprövning som inkluderade en 12 veckor lång randomiserad dubbelblind fas i en studie genomförd i USA. Pravafenix 40 mg/160 mg jämfördes med fenofibrat 160 mg som monoterapi och pravastatin 40 mg som monoterapi hos patienter med blandad dyslipidemi. Den stegvis ökande positiva effekten av Pravafenix 40 mg/160 mg på viktiga lipidparametrar i jämförelse med pravastatin 40 mg och fenofibrat 160 mg som monoterapi fastställdes även.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Pravafenix för alla grupper av den pediatriska populationen för lipoproteinmetabolismrubbningar och andra hyperlipidemier (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner sågs vid samtidig administrering av fenofibrat och pravastatin.

Absorption

Pravastatin visades vara bioekvivalent med samtidigt administrerat fenofibrat och pravastatin i en enkeldosstudie. I en studie med flera doser visades dock att läkemedlet inte är bioekvivalent eftersom dess biotillgänglighet efter flera doser är 20 % lägre för fenofibratkomponenten i kombinationen. Detta beror på måltidens fettinnehåll. Den fasta doskombinationen (Pravafenix) kunde därför inte anses vara utbytbar mot separata samtidigt administrerade läkemedel med fenofibrat och pravastatin som enskilda komponenter.

En farmakokinetisk studie efter administrering av en enkeldos Pravafenix har utförts i fastande tillstånd samt vid måltid. Resultaten av studien visat att föda påverkar hastighet och omfattning av upptaget av den fasta doskombinationen. Biotillgängligheten för fenofibrinsyra är lägre vid fastande efter en enkeldos av fenofibrat–pravastatin 160/40 mg-kombinationen. Sänkningen i AUC_t, AUC_∞ och C_{max} för fenofibrinsyra (punktestimat) är 30,94 %, 10,9 % respektive 68,71 %.

Biotillgängligheten för pravastatin är högre efter en enkeldos av testläkemedlet fenofibrat/pravastatin 160/40 mg vid fastande än efter en enkeldos av läkemedlet som intas i samband med föda. Ökningen av AUC_∞, AUC_t, och C_{max} är 111,88 %, 114,06 % respektive 115,28 %. Som vid flera formuleringar av fenofibrat rekommenderas att den fasta kombinationen intas i samband med föda eftersom biotillgängligheten hos fenofibrat ökar när det tas tillsammans med föda och den lipidsänkande effekten hos pravastatin inte påverkas.

Pravastatin
Pravastatin administreras peroralt i sin aktiva form. Det absorberas snabbt och maximala serumkoncentrationer uppnås 1 till 1,5 timme efter intaget. I genomsnitt absorberas 34 % av den peroralt administrerade dosen, med en absolut biotillgänglighet på 17 %.

Närvaro av föda i magtarmkanalen minskar biotillgängligheten, men den kolesterolsänkande effekten av pravastatin är densamma oavsett om det tas med eller utan föda.

Efter absorptionen genomgår 66 % av pravastatinet förstapassage-metabolism i levern, som är primärt effektororgan och den primära platsen för kolesterolsyntes och eliminering av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier visade att pravastatin transporteras in i hepatocyterna och att upptaget är betydligt lägre i andra celler. Med tanke på denna betydande förstapassage genom levern har koncentrationen av pravastatin i plasma endast begränsat värde för att förutsäga den lipidsänkande effekten.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot den tillförda dosen.

Fenofibrat
Maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) uppnås inom 4 till 5 timmar efter peroral administrering. Plasmakoncentrationerna är stabila vid kontinuerlig behandling hos en given individ.

Absorptionen av fenofibrat ökar när det ges tillsammans med föda. Födans effekt ökar med fettinnehållet: ju högre fettinnehåll, desto högre biotillgänglighet för fenofibrat.

Distribution

Pravastatin
Omkring 50 % av cirkulerande pravastatin är bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg. En liten mängd pravastatin utsöndras i bröstmjölk.

Fenofibrat
Fenofibrinsyra har stark bindning till plasmaalbumin (över 99 %).

Metaolism och eliminering

Pravastatin
Pravastatin metaboliseras inte i någon högre grad av cytokrom P450 och verkar inte heller vara ett substrat för eller hämmare av P-glykoprotein, utan snarare ett substrat för andra transportproteiner.

Efter peroral administrering elimineras 20 % av den initiala dosen via urinen och 70 % via avföring. Halveringstiden för eliminering av oralt tillfört pravastatin är 1,5 till 2 timmar.

Efter intravenös administrering elimineras 47 % via njurarna och 53 % utsöndras via gallan och biotransformering. Pravastatins huvudmetabolit är 3-α-hydroxi-isomeren. Denna metabolit står för mellan en tiondel och en fyrtiondel av den HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten hos modersubstansen.

Systemisk clearance av pravastatin är 0,81 l/tim/kg och njurclearance är 0,38 l/tim/kg, vilket tyder på tubulär sekretion.

Fenofibrat
Inget oförändrat fenofibrat kan detekteras i plasma där huvudmetaboliten är fenofibrinsyra. Läkemedlet utsöndras huvudsakligen via urinen. Så gott som hela mängden läkemedel elimineras inom 6 dagar. Fenofibrat utsöndras huvudsakligen i form av fenofibrinsyra och dess glukuronidkonjugat. Det sker ingen

förändring av total plasmaclearance för fenofibrinsyra hos äldre patienter. Halveringstiden för plasmaeliminering av fenofibrinsyra är ungefär 20 timmar.

Kinetiska studier efter administrering av en enkeldos och kontinuerlig behandling har visat att läkemedlet inte ackumuleras. Fenofibrinsyra elimineras inte genom hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerheten vid samtidig administrering av pravastatin och fenofibrat bedömdes hos råtta. Toxikologiska fynd vid dessa samadministreringsstudier överensstämde med resultaten då pravastatin och fenofibrat administrerades var för sig.

Pravastatin
Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och reproduktionstoxicitet visade inte några andra risker för patienten än de som kan förväntas mot bakgrund av den farmakologiska verkningsmekanismen.

Studier av upprepad tillförsel tyder på att pravastatin kan inducera varierande grad av hepatotoxicitet och myopati. Betydande effekter på dessa vävnader sågs i allmänhet först vid doser som låg ≥ 50 gånger den maximala dosen till människa i mg/kg. Studier *in vitro* och *in vivo* av genetisk toxicitet har inte visat några tecken på mutagen potential. I en 2-årig karcinogenicitetsstudie med pravastatin på möss visas att doser på 250 och 500 mg/kg/dag (> 310 gånger maximal dos till människa i mg/kg) ger statistiskt signifikant ökning av incidensen av hepatocellulära karcinom hos han- och honmöss och lungadenom endast hos honor. I en 2-årig karcinogenicitetsstudie med pravastatin på råtta visas att doser på 100 mg/kg/dag (125 gånger maximal dos till människa i mg/kg) ger statistiskt signifikant ökning av incidensen av hepatocellulära karcinom endast hos hanråttor.

Fenofibrat
Studier av kronisk toxicitet har inte gett någon relevant information om specifik toxicitet hos fenofibrater. Mutagenicitetsstudier med fenofibrat har varit negativa. Hos råtta och möss har man funnit levertumörer vid höga doser, vilket kan hänföras till peroxisomproliferation. Förändringarna är specifika för små gnagare och har inte observerats hos andra djurarter. De är inte relevanta för terapeutisk användning till människa.

Studier på mus, råtta och kanin visade inte på någon teratogen effekt. Embryotoxiska effekter observerades vid doser inom intervallet för toxicitet hos moderdjuret. Förlängd dräktighet och förlossningssvårigheter observerades vid höga doser. Ingen effekt på fertiliteten har påvisats.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Askorbylpalmitat
Povidon K29-32
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Talk
Triacetin
Natriumvätekarbonat

Lauroylmakrogolglycerider typ 1 500
Hydroxipropylcellulosa
Makrogol 20 000

Kapselns skal
Gelatin
Indigokarmin
Svart järndioxid
Titandioxid
Gul järndioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

HDPE-burk
3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av polyamid-aluminium-PVC/aluminium innehållande 30, 60 eller 90 hårda kapslar.

Ogenomskinlig vit HDPE-burk innehållande 14, 30, 60 eller 90 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26–28
B-1080 Bryssel
Belgien
Tfn. +32 (2) 411 48 28
Fax. +32 (2) 411 28 28

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/679/001-007

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 april 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

30 hårda kapslar
60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26–28
B-1080 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/679/001 30 hårda kapslar
EU/1/11/679/002 60 hårda kapslar
EU/1/11/679/003 90 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pravafenix

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SMB

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BURKAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg, hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 hårda kapslar
30 hårda kapslar
60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26–28
B-1080 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Pravafenix

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK FÖR 14 OCH 30 HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och natrium.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

14 hårda kapslar
30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/679/007 14 hårda kapslar
EU/1/11/679/004 30 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKAR FÖR 60 OCH 90 HÅRDA KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravafenix 40 mg/160 mg hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat och natrium. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

60 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bryssel
Belgien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/679/005 60 hårda kapslar
EU/1/11/679/006 90 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Informatio till användaren

Pravafenix 40 mg/160 mg hårda kapslar
pravastatinnatrium/fenofibrat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Pravafenix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Pravafenix
3. Hur du tar Pravafenix
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pravafenix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pravenix är och vad det används för

Pravafenix innehåller två aktiva substanser: pravastatin och fenofibrat. Båda är läkemedel som förändrar halten av kolesterol och fetter i blodet.

Pravafenix används till vuxna i tillägg till fettsnål diet
- för att sänka halten av det ”dåliga” kolesterolet (LDL-kolesterol). Denna effekt uppnås genom att läkemedlet sänker halten totalt kolesterol och fetter som kallas triglycerider i blodet
- för att höja halten av det ”goda” kolesterolet (HDL-kolesterol).

Vad bör jag veta om kolesterol och triglycerider?
Kolesterol är ett av flera fettämnen som finns i blodet. Mängden totalt kolesterol utgörs huvudsakligen av LDL- och HDL-kolesterol.

LDL-kolesterol kallas ofta det ”dåliga” kolesterolet eftersom det kan ansamlas på kärlväggarna och bilda så kallade plack. Med tiden kan dessa plack bli så stora att de täpper till dina blodkärl. Detta kan göra att blodflödet till viktiga organ som hjärtat och hjärnan blir långsammare eller helt upphör. När blodflödet upphör helt kan man få en hjärtinfarkt eller stroke.

HDL-kolesterol kallas ofta det ”goda” kolesterolet eftersom det bidrar till att förhindra att det ”dåliga” kolesterolet ansamlas på kärlväggarna och för att det skyddar mot hjärtsjukdomar.

Triglycerider är ytterligare ett fettämne som finns i blodet. Det kan öka risken för hjärtproblem.

De flesta människor märker till en början inte att de har problem med kolesterolvärdena. Din läkare kan mäta kolesterolet genom ett enkelt blodprov. Gå på regelbundna besök till din läkare för att hålla koll på ditt kolesterolvärde.

Pravafenix används om du är en vuxen person som har förhöjd risk för hjärtsjukdom och behöver förbättra dina kolesterol- och triglyceridvärden i blodet och dina nivåer av det ”dåliga” kolesterolet kontrolleras tillräckligt med enbart pravastatin (en statin, dvs. ett kolesterolsänkande läkemedel).

2. Vad du behöver veta innan du tar Pravefenix

Ta inte Pravafenix

- om du är allergisk mot fenofibrat, pravastatin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har någon leversjukdom
- om du är under 18 år
- om du har någon njursjukdom
- om du har haft fotoallergi (allergisk reaktion orsakad av solljus eller UV-ljus) eller fototoxiska reaktioner (hudskador orsakade av solljus eller UV-ljus) under behandling med fibrater (kolesterolsänkande läkemedel) eller ketoprofen (ett antiinflammatoriskt läkemedel som kan intas via munnen eller användas på huden vid muskel- och skelettsjukdomar, och intas via munnen vid gikt eller mensvärk)
- om du har någon sjukdom i gallblåsan
- om du har pankreatit (inflammation i bukspottkörteln med åtföljande buksmärtor)
- om du är gravid eller ammar
- om du tidigare har fått muskelproblem (t.ex. myopati eller rabdomyolys) vid behandling med kolesterolsänkande läkemedel, så kallade statiner (till exempel simvastatin, atorvastatin, pravastatin eller rosuvastatin) eller fibrater (t.ex. fenofibrat eller bezafibrat).

Om något av det ovanstående gäller dig ska du inte ta Pravafenix. Om du är osäker ska du rådfråga din läkare eller apotekspersonal innan du tar Pravafenix.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Pravafenix.

Före behandling med Pravafenix ska du tala om för läkaren om du har eller har haft några medicinska problem.

- Informera läkaren om alla dina sjukdomstillstånd, även allergier.
- Informera läkaren om du dricker stora mängder alkohol (om du dricker mer än rekommenderat dagligt intag; fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker) -eller om du har eller har haft någon leversjukdom. Se även nedan i avsnittet ”Pravafenix med mat, dryck och alkohol”.
- Läkaren bör ta ett blodprov innan du börjar med Pravafenix. Blodprovet tas för att kontrollera hur din lever och dina njurar fungerar.
- Läkaren kan också vilja ta blodprover för att kontrollera hur din lever fungerar efter att du har börjat behandlingen med Pravafenix.
- Om du har eller har haft myasteni (en sjukdom med allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning) eller okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat) eftersom statiner ibland kan förvärra tillståndet eller leda till uppkomsten av myasteni (se avsnitt 4).

Kontakta omedelbart läkaren om du får oförklarliga muskelbesvär som smärtor, ömhet eller svaghet.
I sällsynta fall kan nämligen muskelproblemen bli allvarliga och medföra att musklerna bryts ner, vilket kan få njurskador som följd. I mycket sällsynta fall har även dödsfall inträffat.

Tala om för läkaren eller apotekspersonalen om du har en ihållande muskelsvaghet. Ytterligare tester och läkemedel kan behövas för att undersöka och behandla detta.

Risken för muskelnedbrytning är större hos vissa patienter. Tala om för läkaren om något av följande gäller för dig:
- Problem med levern eller njurarna
- Problem med sköldkörteln
- Du är över 70 år
- Du har någon gång fått muskelproblem vid behandling med kolesterolsänkande läkemedel som statiner eller fibrater
- Du tar eller, under de senaste 7 dagarna, har tagit ett läkemedel som kallas fusidinsyra (ett läkemedel mot bakteriella infektioner), antingen genom munnen eller som en injektion. Kombinationen av fusidinsyra och Pravafenix kan leda till allvarliga muskelproblem (rabdomyolys).
- Du själv eller någon nära släkting har en ärftlig muskelsjukdom.
- Alkoholproblem (du dricker regelbundet stora mängder alkohol).

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Pravafenix om du får svår andningssvikt, dvs. du får problem med att andas och en ihållande torrhosta, ditt allmäntillstånd blir sämre (t.ex. trötthet), du går ner i vikt och/eller blir andfådd eller får feber. Om du får något av dessa symtom ska du sluta ta Pravafenix och tala om det för din läkare.

Under behandlingen med detta läkemedel kommer läkaren att kontrollera dig noggrant om du har diabetes eller löper risk att få diabetes. Det är mer troligt att du löper risk att få diabetes om du har höga blodsocker- och höga blodfettnivåer, är överviktig och har högt blodtryck.

Barn och ungdomar
Ta inte Pravafenix om du är under 18 år.

Andra läkemedel och Pravafenix
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att du talar om för din läkare om du redan behandlas med något av följande:
- Gallsyrabindande medel, till exempel kolestyramin/kolestipol (ett kolesterolsänkande läkemedel), eftersom detta påverkar Pravafenix verkningssätt.
- Ciklosporin (ett läkemedel som ofta används vid organtransplantationer).
- Läkemedel som förhindrar blodproppar, t.ex. warfarin, fluindion, fenprokoumon eller acenokumarol (antikoagulantia).
- Antibiotika, till exempel erytromycin eller klaritromycin, för att behandla infektioner orsakade av bakterier.
- Fusidinsyra: Om du behöver ta fusidinsyra genom munnen för att behandla en bakteriell infektion kommer du att tillfälligt behöva sluta ta detta läkemedel. Din läkare kommer att tala om för dig när det är säkert för dig att börja ta Pravafenix igen. Samtidig behandling med Pravafenix och fusidinsyra kan i sällsynta fall orsaka muskelsvaghet, ömhet eller smärta (rabdomyolys). Se mer information beträffande rabdomyolys i avsnitt 4
- Glekaprevir/pibrentasvir (används för att behandla hepatit C-virusinfektion) eftersom det kan förvärra vissa biverkningar, inklusive muskelproblem.
- en särskild grupp av läkemedel för att behandla diabetes (såsom rosiglitazon, pioglitazon).

Pravafenix med mat, dryck och alkohol
- Ta alltid Pravafenix tillsammans med mat eftersom Pravafenix inte tas upp i kroppen lika bra från tom mage.
- Du bör alltid hålla din alkoholkonsumtion på ett minimum. Om du undrar över hur mycket alkohol du kan dricka när du tar detta läkemedel ska du diskutera detta med din läkare.

Följ läkarens råd om du är osäker på något av detta.

Graviditet och amning
Ta inte Pravafenix om du är gravid, försöker bli gravid eller tror att du kan vara gravid.

Om du planerar att bli gravid eller blir gravid, tala omedelbart om detta för din läkare. Läkemedelsbehandlingen måste avbrytas eftersom det finns en potentiell risk för fostret.

Ta inte Pravafenix om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner
Pravafenix påverkar i normala fall inte din körförmåga eller förmåga att använda maskiner. Om du skulle känna dig yr, få dimsyn eller se dubbelt under behandlingen måste du försäkra dig om att du klarar av att köra bil eller använda maskiner innan du försöker dig på det.

Pravafenix innehåller laktos och natrium
Pravafenix innehåller sockerarten laktos. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.
Detta läkemedel innehåller 33,3 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per kapsel (hjälpämnen och aktiv substans). Detta motsvarar 1,7% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du tar Pravafenix

Ta alltid Pravafenix enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Innan du börjar ta Pravafenix ska du stå på diet för att sänka ditt kolesterolvärde.
- Denna diet ska du hålla under hela tiden du tar Pravafenix.

Den vanliga dosen är en kapsel dagligen som tas till kvällsmåltiden. Svälj kapseln hel med ett glas vatten. Det är viktigt att kapseln tas tillsammans med mat eftersom den inte har lika god effekt på tom mage.

Om din läkare har ordinerat Pravafenix tillsammans med kolestyramin eller något annat gallsyrabindande medel (kolesterolsänkande läkemedel) ska du ta Pravafenix 1 timme före eller 4 till 6 timmar efter detta medel. Det beror på att kolestyramin och andra gallsyrabindande medel ofta minskar läkemedelsupptaget om de tas för nära i tiden och alltså kan försämra upptaget av Pravafenix. Om du tar något läkemedel mot matsmältningsbesvär (för att neutralisera magsyran) ska du ta Pravafenix 1 timme efter detta.

Om du har tagit för stor mängd av Pravafenix
Kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Pravafenix
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara din vanliga dos av Pravafenix vid vanlig tid nästa dag.

Om du slutar att ta Pravafenix
Sluta inte att ta Pravafenix utan att först diskutera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande två biverkningar är viktiga och kräver omedelbara åtgärder

Kontakta omedelbart läkaren om du får oförklarliga muskelbesvär som smärtor, kramper, ömhet eller svaghet. I mycket sällsynta fall (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) kan nämligen muskelproblemen bli allvarliga och medföra att musklerna bryts ner, vilket kan få njurskador som följd. I mycket sällsynta fall har även dödsfall inträffat.

Plötsliga allergiska reaktioner med svullnad i ansiktet, läppar, tunga eller luftvägar kan ge allvarliga andningssvårigheter. Detta är en mycket sällsynt reaktion som kan bli allvarlig. Kontakta omedelbart din läkare om detta händer.

Andra biverkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Påverkan på matsmältningen: mag- och tarmbesvär (magsmärtor, illamående, kräkningar, diarré och väderspänning, förstoppning, muntorrhet, smärta i övre magtrakten med uppblåsthet (dyspepsi), rapningar)
- Påverkan på levern: förhöjda serumtransaminaser.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Onormal hjärtrytm (hjärtklappning), blodproppsbildning i venerna (djup ventrombos) och blodproppar som täpper till lungartärerna (lungemboli)
- Hudutslag, klåda, nässelutslag eller reaktioner mot solljus eller UV-ljus (ljuskänslighetsreaktioner), rubbning i hårbotten eller hår (även håravfall)
- Påverkan på nervsystemet: yrsel (ostadighetskänsla), huvudvärk, sömnstörningar (med sömnsvårigheter och mardrömmar), stickningar och domningar (parestesi)
- Muskel- och ledsmärta (myalgi, artralgi), ryggsmärta, förändringar i vissa laboratorievärden som mäter muskelfunktion
- Synproblem som dimsyn eller dubbelseende
- Njurproblem (höjda eller sänkta nivåer av vissa enzymer i kroppen som påvisats vid provtagning), problem med urinblåsan (smärtor när man kissar eller täta trängningar, måste kissa på natten), sexuella problem
- Trötthet, svaghet, influensaliknande sjukdom
- Överkänslighet
- Förhöjt blodkolesterol, förhöjda blodtriglycerider, förhöjda LDL-nivåer, förhöjt gammaglutamyltransferas (olika leverenzymer), leversmärta (smärta i övre högerdelen av buken med eller utan ryggsmärta), viktökning
- Fetma
- Muskelinflammation (myosit), muskelkramper och svaghet.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)
- Sänkt hemoglobinvärde (det syrebärande pigmentet i blodet) och sänkt antal leukocyter (vita blodkroppar).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)
- Inflammation i levern (hepatit). Symtomen kan vara lätt gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot), buksmärta och klåda
- Muskelnedbrytning (rabdomyolys), några fall med senproblem som ibland komplicerats av ruptur (senan går av)
- Ett tillstånd kännetecknat av en inflammation i musklerna och i huden (dermatomyosit).
- Hudutslag, möjligen tillsammans med ledsmärta (lupus erythematous-liknande syndrom).
- Stickningar och domningar (perifer polyneuropati).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Muskelsvaghet som är ihållande
- Muskelbristning
- Hudutslag (likenoida utslag)
- Myasthenia gravis (en sjukdom som orsakar allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning)
- Okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat).

Tala med läkare om du upplever svaghet i armar eller ben som förvärras efter perioder av aktivitet, dubbelseende eller hängande ögonlock, svårigheter att svälja eller andfåddhet.

Möjliga biverkningar som rapporterats med vissa statiner (samma typ av kolesterolsänkande läkemedel som pravastatin)

- Minnesförlust
- Depression
- Andningsproblem, däribland ihållande hosta/eller andnöd eller feber
- Diabetes. Detta är mer troligt om du har höga blodsocker- och höga blodfettnivåer, är överviktig och har högt blodtryck. Läkaren kommer att kontrollera dig medan du tar detta läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Pravafenix ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen/burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är fenofibrat och pravastatinnatrium. Varje hård kapsel innehåller 40 mg pravastatinnatrium och 160 mg fenofibrat.
- Övriga innehållsämnen är
  - *kapselns innehåll:* laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, askorbylpalmitat, povidon, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, talk, triacetin, natriumvätekarbonat, lauroylmakrogolglycerider, hydroxipropylcellulosa och makrogol 20 000,
  - *kapselns skal:* gelatin, indigokarmin (E132), svart järnoxid (E172), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kapslarna är hårda gelatinkapslar med olivgrön överdel och ljusgrön underdel. De innehåller en vaxartad vitbeige massa och en tablett. Kapslarna finns förpackade i blisterförpackningar av polyamid-aluminium-PVC/aluminium innehållande 30, 60 eller 90 kapslar, samt i ogenomskinliga plastburkar innehållande 14, 30, 60 eller 90 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26–28
B-1080 Bryssel
Belgien

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel :

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.

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

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

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

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

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
Galephar Nordic ApS
Tel: +45 5666 0490

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida http://www.ema.europa.eu/

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för fenofibrat/pravastatin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med hänsyn till tillgängliga data om muskelbristning från litteraturen och spontana rapporter, inklusive i 62 fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge (14 fall) och/eller re-challenge (2 fall) och med tanke på en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsakssamband mellan pravastatin och muskelbristning är åtminstone en rimlig möjlighet. PRAC kom till slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller fenofibrat/pravastatin ska ändras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC rekommendation instämmer CHMP med PRAC övergripande slutsatser och skälen för rekommendationen.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för fenofibrat/pravastatin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller fenofibrat/pravastatin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.