

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg+160 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda twarda kapsułka zawiera 19 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Twarda kapsułka z korpusem o barwie jasnozielonej i wieczkiem o barwie oliwkowej. Zawiera woskową biało-beżową masę oraz tabletkę.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pravafenix jest wskazany jako uzupełnienie diety oraz innych form leczenia nefarmakologicznego (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) w leczeniu hiperlipidemii mieszanej u dorosłych pacjentów z wysokim ryzykiem chorób układu krążenia w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów i zwiększenia HDL-C, gdy stężenia cholesterolu LDL-C są odpowiednio kontrolowane podczas zabiegu z prawastatyny 40 mg w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Pravafenix należy wykluczyć wtórne przyczyny dyslipidemii mieszanej i pacjenci powinni wdrożyć standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu i trójglicerydów, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna kapsułka na dobę. Należy kontynuować wdrożone przed rozpoczęciem leczenia ograniczenia dietetyczne.

Za pomocą oznaczania stężeń lipidów w surowicy należy monitorować odpowiedź na leczenie. Zazwyczaj leczenie produktem Pravafenix prowadzi do szybkiego obniżenia stężeń lipidów w surowicy, jeśli jednak w okresie 3 miesięcy nie uzyska się właściwej odpowiedzi, leczenie należy przerwać.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Decyzję o włączeniu leczenia produktem Pravafenix należy podjąć po ocenie czynności nerek (patrz punkt 4.4 Zaburzenia nerek i dróg moczowych). Dostępna jest ograniczona liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Pravafenix u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, należy zatem zachować ostrożność.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (klirens kreatyniny < 60 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Pravafenix jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3.).

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym stosowanie produktu leczniczego Pravafenix jest niewskazane, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lek jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3). Nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Pravafenix nie był stosowany u dzieci (< 18 lat) ze wskazaniem w dyslipidemii mieszanej (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecana dawka to jedna kapsułka podczas posiłku wieczornego. Ponieważ preparat Pravafenix gorzej się wchłania na czczo, należy go zawsze przyjmować z jedzeniem (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, w tym żółciowa marskość wątroby lub czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione utrzymujące się podwyższone wartości testów wątrobowych (takie jak zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy) trzykrotnie powyżej górnej granicy normy (GGN) (patrz punkt 4.4).
- Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat).
- Zaburzenia czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (określone jako szacunkowy klirens kreatyniny < 60 ml/min).
- Stwierdzone uczulenie na światło lub toksyczna reakcja podczas stosowania fibratów lub ketoprofenu.
- Choroba pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki z wyjątkiem ostrego zapalenia trzustki wywołanego ciężką hipertrójglicydemią (patrz punkt 4.4).
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Występowanie w przeszłości miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas stosowania statyn i (lub) fibratów lub potwierdzone zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CK) pięciokrotnie przewyższające GGN czasie wcześniej stosowanego leczenia statynami (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Pravafenix nie są w pełni identyczne z jednoczesnym stosowaniem istniejących monoterapii przy podawaniu z posiłkiem bogatotłuszczowym lub na czczo. Nie należy zmieniać leczenia z jednocześnie podawanych osobnych preparatów fenofibratu i prawastatyny na produkt leczniczy Pravafenix (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Tak jak w przypadku innych substancji obniżających stężenie lipidów, podczas stosowania prawastatyny i fenofibratu występowały bóle mięśni, miopatia i w bardzo rzadkich przypadkach rabdomioliza z wtórną niewydolnością nerek lub bez niej. Rabdomioliza to ostre, potencjalnie prowadzące do śmierci schorzenie mięśni szkieletowych, które może się rozwinąć w dowolnym czasie podczas leczenia i charakteryzuje się ciężkim rozpadem mięśni, któremu towarzyszy duży wzrost stężenia CK (zazwyczaj ponad 30- lub 40-krotnie powyżej GGN), co prowadzi do mioglobinurii.

Ryzyko toksycznego wpływu na mięśnie zwiększa się przy jednoczesnym stosowaniu fibratu i inhibitora reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). Miopatię należy rozważyć u każdego pacjenta z niewyjaśnionymi objawami ze strony mięśni, takimi jak ból, tkliwość, osłabienie siły mięśni lub skurcze mięśni. W takich przypadkach należy dokonać pomiaru aktywności CK (patrz niżej).

Następnie przed wdrożeniem leczenia należy dokładnie ocenić potencjalny stosunek korzyści do ryzyka produktu Pravafenix i prowadzić ścisłą obserwację pacjentów pod kątem toksycznego wpływu na mięśnie. Pewne czynniki predysponujące, takie jak; wiek powyżej 70 lat, zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby, niedoczynność tarczycy, stwierdzony wcześniej toksyczny wpływ na mięśnie podczas stosowania statyny lub fibratu, występowanie u pacjenta lub w jego rodzinie wrodzonych chorób mięśni czy nadużywanie alkoholu mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na mięśnie; u takich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego zaleca się zatem oznaczenie aktywności CK (patrz niżej).

Prawastatyny nie wolno podawać jednocześnie z kwasem fusydowym stosowanym ogólnoustrojowo. Donoszono o przypadkach rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów) u pacjentów przyjmujących takie połączenie leków (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których zastosowanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie statyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Pacjenta należy poinformować, że powinien niezwłocznie zgłosić się do lekarza w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni.

Leczenie statynami można ponownie włączyć po upływie siedmiu dni od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych sytuacjach, w których konieczne jest dłuższe podawanie kwasu fusydowego, np. podczas leczenia ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania prawastatyny i kwasu fusydowego należy rozważać indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta i stosować pod ścisłym nadzorem.

Przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć aktywność CK. Wyjściowy poziom aktywności CK może być również przydatny jako odniesienie w przypadku jej późniejszego wzrostu podczas leczenia skojarzonego. Wyniki pomiarów aktywności CK należy interpretować w kontekście innych możliwych czynników, które mogą wywołać przejściowe uszkodzenie mięśni, takich jak nadmierny wysiłek fizyczny lub uraz mięśni, i w razie potrzeby pomiar należy powtórzyć.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona – wyjściowo ponad pięciokrotnie przewyższa GGN – należy powtórzyć badanie po 5–7 dniach. W przypadku potwierdzenia takiego wyniku stanowczo nie należy włączać leczenia (patrz punkt 4.3).

W trakcie leczenia

Zaleca się rutynowe monitorowanie aktywności CK regularnie co 3 miesiące w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego, a następnie – po tym wstępnym okresie – w zależności od oceny lekarza.

Pacjenci powinni zostać pouczeni o potrzebie natychmiastowego zgłaszania niewyjaśnionych bólów, tkliwości, osłabienia lub skurczów mięśni. W przypadku wystąpienia takich objawów należy oznaczyć aktywność CK.

W razie wykrycia i potwierdzenia znacznie zwiększonej aktywności CK (>5 razy GGN) należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Pravafenix. Przerwanie leczenia należy także rozważyć w przypadku wystąpienia objawów ze strony mięśni o ciężkim nasileniu wywołujących codzienny dyskomfort (niezależnie od aktywności CK). Jeśli u takich pacjentów podejrzewa się wrodzoną chorobę mięśni, nie zaleca się ponownego włączania leczenia produktem Pravafenix.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów, u niektórych pacjentów leczonych prawastatyną lub fenofibratem zgłaszano zwiększenie aktywności aminotransferaz w stopniu umiarkowanym. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych powracała do wartości wyjściowej bez konieczności przerywania leczenia.

Zaleca się monitorowanie aktywności aminotransferaz co 3 miesiące w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, a następnie – po tym wstępnym okresie – w zależności od oceny lekarza.

Szczególne uwagę należy zwrócić na pacjentów, u których dochodzi do zwiększenia aktywności aminotransferaz, a jeśli aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT) trzykrotnie przewyższa GGN i utrzymuje się, leczenie należy przerwać.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Pravafenix u pacjentów z rozpoznaną w przeszłości chorobą wątroby lub spożywających duże ilości alkoholu.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych prawastatyną lub fenofibratem zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4.3). Występowanie tego schorzenia może wskazywać na brak skuteczności u pacjentów z ciężką hipertrójglicydemią, bezpośredni wpływ produktu leczniczego lub wtórne zjawisko wywołane przez kamieć dróg żółciowych lub wytworzenie błota cholesterolowego, co prowadzi do zatkania przewodu żółciowego wspólnego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Pravafenix jest przeciwwskazany w zaburzeniach czynności nerek o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego (patrz punkt 4.3).

Zaleca się systematyczną ocenę szacunkowego klirensu kreatyniny na początku leczenia i co 3 miesiące w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego, a następnie – po tym wstępnym okresie – w zależności od oceny lekarza.

Leczenie należy przerwać, jeśli szacunkowy klirens kreatyniny wynosi < 60 ml/min.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano wyjątkowe przypadki rozwoju śródmiąższowej choroby płuc w związku z leczeniem niektórymi statynami, zwłaszcza leczeniem długotrwałym (patrz punkt 4.8). Choroba może objawiać się dusznością, obecnością suchego kaszlu i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie preparatem Pravafenix.

Kamica żółciowa

Fenofibrat może zwiększać wydzielanie cholesterolu w żółci, co potencjalnie prowadzi do cholestazy. Przy podejrzeniu kamicy żółciowej zaleca się badania pęcherzyka żółciowego. W przypadku wykrycia kamieni żółciowych należy przerwać leczenie produktem Pravafenix.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe żyłne

W badaniu FIELD zgłoszono statystycznie istotny wzrost występowania zatorów płucnych (0,7% w grupie przyjmującej placebo w porównaniu z 1,1% w grupie leczonej fenofibratem; $p=0,022$) i statystycznie nieistotny wzrost występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo 1,0% – 48/4900 pacjentów) w porównaniu z fenofibratem 1,4% (67/4895); $p=0,074$. Zwiększone ryzyko zakrzepowych zdarzeń żylnych może mieć związek z podwyższonym stężeniem homocysteiny, co jest czynnikiem ryzyka zakrzepicy oraz z innymi niewykrytymi czynnikami. Znaczenie kliniczne tego działania jest niejasne. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których w przeszłości występowały zatory płucne.

Cukrzyca

Część dowodów naukowych wskazuje na to, że statyny jako grupa farmakologiczna, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów, narażonych na ryzyko zachorowania na cukrzycę w przyszłości, mogą prowadzić do hiperglikemii w stopniu wymagającym formalnej opieki diabetologicznej. Ryzyko to jest jednak mniejsze niż korzyści wynikające ze zmniejszenia ryzyka

powikłań naczyniowych, w związku z czym nie powinno ono stanowić powodu przerwania stosowania statyn. Pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko (glikemia na czczo wynosząca 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) należy monitorować zarówno klinicznie, jak i biochemicznie zgodnie z obowiązującymi w danym kraju wytycznymi.

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, z niedoborem laktazy typu Lapp lub z zaburzonym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań interakcji produktu leczniczego Pravafenix. Jednak jednoczesne stosowanie substancji czynnych u pacjentów w badaniach klinicznych nie doprowadziło do żadnych niespodziewanych interakcji. Następujące twierdzenia odzwierciedlają dostępne informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych (fenofibratu i prawastatyny).

Interakcje związane z prawastatyną

Cholestyramina/Kolestypol

Jednoczesne stosowanie doprowadziło do obniżenia o około 40–50% dostępności biologicznej prawastatyny. Kiedy prawastatyna była podawana na jedną godzinę przed przyjęciem cholestyraminy lub cztery godziny po jej przyjęciu lub na jedną godzinę przed przyjęciem kolestypolu, nie doszło do klinicznie istotnego zmniejszenia dostępności biologicznej ani działania leczniczego.

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie prawastatyny i cyklosporyny prowadzi do około czterokrotnego wzrostu ekspozycji układowej na prawastatynę. Jednakże u niektórych pacjentów wzrost ekspozycji na prawastatynę może być większy. Zaleca się kliniczną i biochemiczną obserwację pacjentów stosujących taką terapię skojarzoną.

Produkty lecznicze metabolizowane w układzie cytochromu P450

Prawastatyna nie jest metabolizowana, w istotnym klinicznie stopniu, w układzie cytochromu P450. Dlatego produkty lecznicze metabolizowane przez układ cytochromu P450 lub będące inhibitorami układu cytochromu P450 mogą być włączane do stałego schematu leczenia prawastatyną i nie wywołają przy tym istotnych zmian stężenia prawastatyny w osoczu, jak było to obserwowane w przypadku innych statyn. Wykazano brak istotnej klinicznie interakcji farmakokinetycznej pomiędzy prawastatyną a wieloma produktami leczniczymi, zwłaszcza substratami/inhibitorami CYP3A4 np. diltiazemem, werapamilem, itrakonazolem, ketokonazolem, inhibitorami proteazy, sokiem grejpfrutowym i inhibitorami CYP2C9 (np. flukonazol).

W jednym z dwóch badań dotyczących interakcji pomiędzy prawastatyną a erytromycyną obserwowano statystycznie istotne zwiększenie wielkości pola pod krzywą (AUC) (70%) i C_{max} (121%) dla prawastatyny. W podobnym badaniu z klarytromycyną obserwowano statystycznie istotne zwiększenie AUC (110%) i C_{max} (127%). Choć zmiany te były niewielkie, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania prawastatyny z erytromycyną lub klarytromycyną.

Kwas fusydowy

Interakcje prawastatyny i kwasu fusydowego mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka rabdomiolizy. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być większe po jednoczesnym podawaniu kwasu fusydowego stosowanego ogólnoustrojowo ze statynami. Jednoczesne podawanie takiej kombinacji leków może powodować zwiększone stężenia obydwu substancji w surowicy krwi. Mechanizm tych interakcji nie jest jeszcze znany (nie wiadomo, czy wynika z farmakodynamiki, farmakokinetyki, czy też z obydwu). Donoszono o przypadkach rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów) u pacjentów przyjmujących takie połączenie leków. Jeżeli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, leczenie prawastatyną należy przerwać na czas podawania kwasu fusydowego. Patrz również punkt 4.4.

Inne produkty lecznicze

W badaniach dotyczących interakcji nie obserwowano statystycznie istotnych różnic w zakresie dostępności biologicznej podczas stosowania prawastatyny z kwasem acetylosalicylowym, środkami zobojętniającymi kwas żółciowy (podawanymi na jedną godzinę przed przyjęciem prawastatyny), kwasem nikotynowym czy probukolem.

Interakcje związane z fenofibratem

Żywnice wiążące kwasy żółciowe

Żywnice wiążące kwasy żółciowe często zmniejszają wchłanianie produktów leczniczych, więc w przypadku ich jednoczesnego stosowania, aby nie doszło do utrudnienia wchłaniania fenofibratu, lek ten należy przyjmować na 1 godzinę przed przyjęciem żywicy lub 4–6 godzin po jej przyjęciu.

Antykoagulanty doustne

Fenofibrat zwiększa działanie doustnych antykoagulantów i może zwiększać ryzyko krwawienia. Zaleca się obniżenie dawki antykoagulantu o około jedną trzecią na początku leczenia, a następnie – jeśli to konieczne – jej stopniowe dostosowanie w zależności od wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalized Ratio, INR). Jednak taka terapia skojarzona jest niezalecana.

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu i cyklosporyny zgłaszano ciężkie przypadki odwracalnych zaburzeń czynności nerek. Dlatego u takich pacjentów należy ściśle monitorować czynność nerek i w przypadku poważnych zmian parametrów laboratoryjnych leczenie fenofibratem należy przerwać.

Interakcje z pokarmem

Pravafenix należy przyjmować podczas posiłku, ponieważ pokarm zwiększa dostępność biologiczną fenofibratu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

We wszystkich badaniach klinicznych pacjentom zalecano przyjmowanie produktu Pravafenix codziennie podczas kolacji i kontynuowanie przestrzegania ograniczeń dietetycznych wdrożonych przed rozpoczęciem leczenia. Ponieważ obecne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności są oparte na stosowaniu podczas posiłku z ograniczeniami dietetycznymi, zaleca się, aby produkt Pravafenix był podawany podczas posiłku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Pravafenix

Brak danych dotyczących leczenia skojarzonego prawastatyną i fenofibratem u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań dotyczących oceny toksycznego wpływu terapii skojarzonej na reprodukcję. Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Dlatego też, z uwagi na przeciwwskazanie do stosowania prawastatyny (patrz niżej), produkt leczniczy Pravafenix jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Sól sodowa prawastatyny

Prawastatyna jest przeciwwskazana w okresie ciąży i można ją stosować u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy prawdopodobieństwo, że pacjentka zajdzie w ciążę jest małe i pacjentka zostanie poinformowana o możliwym ryzyku. Należy zwrócić szczególną uwagę na to, aby kobiety w wieku rozrodczym właściwie rozumiały możliwe zagrożenie związane ze stosowaniem prawastatyny w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub zajdzie w ciążę, powinna niezwłocznie poinformować lekarza i przerwać stosowanie prawastatyny z powodu możliwego zagrożenia dla płodu.

Fenofibrat

Brak danych dotyczących stosowania fenofibratu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Wykazano szkodliwy wpływ na zarodek w dawkach mieszczących

się w zakresie dawek toksycznych dla matki (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane.

Karmienie piersią

Pravafenix

Nie przeprowadzono badań ze stosowaniem produktu Pravafenix u zwierząt w okresie laktacji. Dlatego też, z uwagi na przeciwwskazanie do stosowania prawastatyny w okresie laktacji, produkt leczniczy Pravafenix jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Sól sodowa prawastatyny

Mała ilość prawastatyny przenika do mleka ludzkiego, dlatego stosowanie prawastatyny w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 5.3).

Fenofibrat

Fenofibrat przenika do mleka samic szczura.

Brak danych dotyczących przenikania fenofibratu i (lub) jego metabolitów do mleka ludzkiego.

Płodność

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję nie obserwowano wpływu fenofibratu ani prawastatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

Brak danych dotyczących płodności podczas leczenia skojarzonego fenofibratem i prawastatyną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pravafenix nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia mogą występować zawroty głowy i zaburzenia widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas terapii lekiem Pravafenix to zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Zestawienie działań niepożądanych w formie tabeli

W badaniach klinicznych produkt leczniczy Pravafenix zastosowano u ponad 1566 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Pogorszenie w przebiegu cukrzycy, otyłość	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, w tym bezsenność i koszmary senne	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy, parestezja	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często

Zaburzenia żołądka i jelit	Rozdęcie brzucha, bóle brzucha, bóle w nadbrzuszu, zaparcie, biegunka, suchość w ustach, niestrawność, odbijanie się treści żołądkowej, wzdęcia, nudności, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wymioty.	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.	Często
	Bóle wątroby, zwiększenie aktywności transferazy gamma-glutamylowej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Bóle stawów, bóle pleców, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, ból kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny, podwyższenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, zmęczenie, objawy grypopodobne	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Podwyższenie stężenia cholesterolu we krwi, podwyższenie stężenia trójglicerydów we krwi, podwyższenie stężenia lipoprotein niskiej gęstości, zwiększenie masy ciała.	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

Mięśnie szkieletowe: Zgłaszano niezbyt częste przypadki wyraźnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej. W badaniach klinicznych częstość występowania istotnego zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej (aktywność CK \geq 3-krotnie powyżej GGN, ale \leq 5-krotnie powyżej GGN) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Pravafenix wynosiła 1,92%. Klinicznie istotne zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (aktywność CK \geq 5-krotnie powyżej GGN, ale \leq 10-krotnie powyżej GGN, bez obecności objawów ze strony mięśni) obserwowano u 0,38% pacjentów leczonych produktem Pravafenix. Klinicznie istotne zwiększenie (aktywność CK \geq 10-krotnie powyżej GGN bez objawów ze strony mięśni) obserwowano u 0,06% pacjentów leczonych produktem leczniczym Pravafenix (patrz punkt 4.4).

Reakcje ze strony wątroby: Zgłaszano niezbyt częste przypadki wyraźnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy. W badaniach klinicznych częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy u pacjentów leczonych produktem Pravafenix (aktywność AlAT i (lub) AspAT \geq 3-krotnie powyżej GGN, ale \leq 5-krotnie powyżej GGN) wynosiła 0,83%. Klinicznie istotne zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (aktywność AlAT i (lub) AspAT \geq 5-krotnie powyżej GGN) obserwowano u 0,38% pacjentów leczonych produktem Pravafenix (patrz punkt 4.4).

Dodatkowe informacje dotyczące poszczególnych substancji czynnych preparatu złożonego o ustalonej dawce.

Pravafenix zawiera prawastatynę i fenofibrat. Poniżej wymieniono dodatkowe działania niepożądane związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających prawastatynę lub fenofibrat obserwowane w badaniach klinicznych oraz w trakcie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, które mogą potencjalnie wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Pravafenix. Kategorie częstości występowania zostały ustalone w oparciu o informacje zamieszczone w charakterystykach produktu leczniczego preparatów prawastatyny i fenofibratu dostępnych w UE.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane (fenofibrat)	Działanie niepożądane (prawastatyna)	Częstość
---------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------	----------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek białych		Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zmęczenie i zawroty głowy		Rzadko
		Polineuropatia obwodowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia (w tym niewyraźne widzenie i podwójne widzenie)	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Incydenty zakrzepowozatorowe (zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich)*		Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Śródmiąższowe choroby płuc		Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa		Niezbyt często
		Żółtaczką, piorunująca martwica wątroby	Bardzo rzadko
	Żółtaczką, powikłania kamicy żółciowej (np. zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych, kolka żółciowa itp.)		Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka skórna, nieprawidłowości skóry głowy/włosów (w tym łysienie)	Niezbyt często
	Łysienie, reakcje nadwrażliwości na światło		Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	Zaburzenia mięśni (np. zapalenie mięśni, osłabienie mięśni)		Niezbyt często
		Rabdomioliza, której może towarzyszyć ciężka niewydolność nerek wtórna do mioglobinurii (patrz punkt 4.4); zapalenie mięśni, zapalenie wielomięśniowe. Pojedyncze przypadki zaburzeń ścięgien, czasami powikłane zerwaniem	Bardzo rzadko
	Rabdomioliza	Immuno zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych:		Zaburzenia oddawania moczu (takie jak bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy)	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia funkcji seksualnych	Zaburzenia funkcji seksualnych	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne:		Zmęczenie	Niezbyt często

Badania diagnostyczne	Podwyższenie stężenia mocznika we krwi		Rzadko
-----------------------	----------------------------------------	--	--------

* W badaniu FIELD (badanie z fenofibratem) będącym badaniem z randomizacją i grupą kontrolną placebo z udziałem 9795 pacjentów z cukrzycą typu 2 u pacjentów leczonych fenofibratem obserwowano statystycznie istotny wzrost przypadków zapalenia trzustki w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo (0,8% w porównaniu z 0,5%; p=0,031). W tym samym badaniu zgłoszono statystycznie istotny wzrost częstości występowania zatorowości płucnej (0,7% w grupie przyjmującej placebo w porównaniu z 1,1% w grupie leczonej fenofibratem; p=0,022) i statystycznie nieistotny wzrost częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (placebo: 1,0% [48/4900 pacjentów] w porównaniu z fenofibratem: 1,4% [67/4895 pacjentów]; p=0,074).

Zgłaszano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących niektóre statyny:

- koszmary senne
- utrata pamięci;
- depresja;
- wyjątkowe przypadki rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4);
- cukrzyca — częstość zależy od obecności czynników ryzyka (glikemia na czczo wynosząca 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Prawastatyna

Zgłaszane przypadki przedawkowania były bezobjawowe i nie prowadziły do wystąpienia nieprawidłowości w wynikach testów laboratoryjnych. Nie jest znane specyficzne antidotum. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby odpowiednie leczenie podtrzymujące.

Fenofibrat

Nie jest znane specyficzne antidotum. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie potrzeby odpowiednie leczenie podtrzymujące. Fenofibrat nie może zostać usunięty drogą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG CoA w skojarzeniu z innymi środkami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA03

Rezultat działania farmakodynamicznego

Pravafenix zawiera fenofibrat i prawastatynę, które mają różne sposoby działania i wywierają sumujące się wpływy obniżające stężenie lipidów w surowicy. Następujące twierdzenia

odzwierciedlają właściwości farmakodynamiczne/farmakokinetyczne poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibrat jest pochodną kwasu fibrynowego, której działanie modyfikujące stężenie lipidów u ludzi jest pobudzane poprzez aktywację receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów typu alfa (ang. Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha, PPAR α). W badaniach dotyczących oceny wpływu fenofibratu na frakcje lipoprotein wykazano obniżenie stężenia cholesterolu LDL i VLDL. Stężenie cholesterolu HDL często ulega podwyższeniu. Stężenia cholesterolu LDL, VLDL i trójglicerydów obniżają się. Ogólnym skutkiem jest zmniejszenie stosunku lipoprotein niskiej i bardzo niskiej gęstości do lipoprotein wysokiej gęstości.

W badaniach *in vivo* u myszy transgenicznym i w hodowlach hepatocytów ludzkich wykazano, że obserwowane w praktyce klinicznej właściwości fenofibratu obniżające stężenie lipidów są wynikiem aktywacji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów typu α (PPAR α). Poprzez ten mechanizm fenofibrat zwiększa lipolizę i eliminację cząsteczek bogatych w trójglicerydy z osocza poprzez aktywację lipazy lipoproteinowej oraz zmniejszenie wytwarzania apoproteiny C-III. Aktywacja PPAR α prowadzi także do zwiększenia syntezy apoprotein A-I, A-II i cholesterolu HDL.

Wykazano, że fibraty mogą łagodzić epizody choroby niedokrwiennej serca, jednakże nie wykazano, że obniżają one niezależną od przyczyny śmiertelność w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych.

Badanie nad lipidami „Działanie na rzecz kontroli ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z Cukrzycą” (ACCORD; ang. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) było badaniem randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u 5518 pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych fenofibratem jako dodatkiem do symwastatyny. Leczenie fenofibratem z symwastatyną w porównaniu z leczeniem symwastatyną w monoterapii nie skutkowało żadnymi znaczącymi różnicami w złożonym, głównym punkcie końcowym: niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar lub zgon związany z układem sercowo-naczyniowym (wskaźnik ryzyka 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; całkowite obniżenie ryzyka: 0,74%). W uprzednio określonej podgrupie pacjentów z dyslipidemią składającej się z pacjentów, którzy w punkcie początkowym znajdują się w najniższym tercylu poziomu cholesterolu HDL (≤ 34 mg/dl lub 0,88 mmol/l) oraz w najwyższym tercylu poziomu trójglicerydów (≥ 204 mg/dl lub 2,3 mmol/l), leczenie fenofibratem w skojarzeniu z symwastatyną wykazało względne obniżenie o 31% dla złożonego, głównego punktu końcowego, w porównaniu do monoterapii symwastatyną (wskaźnik ryzyka 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; całkowite obniżenie ryzyka: 4,95%). Inna analiza uprzednio określonej podgrupy wykazała, że istnieje statystycznie istotna zależność leczenia od płci ($p = 0,01$), wskazując na możliwą korzyść z łączonego leczenia u mężczyzn ($p = 0,037$), jednak potencjalnie wyższe ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego u kobiet otrzymujących łączone leczenie, w porównaniu do monoterapii symwastatyną ($p = 0,069$). Nie obserwowano tego efektu w opisywanej wcześniej grupie pacjentów z dyslipidemią, jednakże nie wykazano również w sposób bezpośredni korzyści ze stosowania fenofibratu z symwastatyną u kobiet z dyslipidemią i dodatkowo, w tej podgrupie pacjentów nie można wykluczyć działania szkodliwego.

U około 20% pacjentów z hiperlipidemią stężenie kwasu moczowego w osoczu jest podwyższone, zwłaszcza u chorych z chorobą typu IV. Fenofibrat ma działanie urykozuryczne, co stanowi dodatkową korzyść u tych pacjentów.

Prawastatyna

Prawastatyna jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG--CoA), enzymu katalizującego wczesny etap hamowania szybkości biosyntezy cholesterolu, i wywiera swoje działanie obniżające stężenie lipidów na dwa sposoby. Po pierwsze, w drodze odwracalnego i specyficznego kompetycyjnego hamowania reduktazy HMG--CoA, wywiera małego stopnia wpływ zmniejszający syntezę cholesterolu wewnątrzkomórkowego. Prowadzi to do wzrostu liczby receptorów LDL na powierzchni komórek i zwiększa pobudzany przez receptory katabolizm i klirens krążącego cholesterolu LDL.

Po drugie, prawastatyna hamuje wytwarzanie LDL poprzez hamowanie wątrobowej syntezy cholesterolu VLDL, który jest prekursorem cholesterolu LDL.

Zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z hipercholesterolemią, prawastatyna obniża stężenia następujących lipidów: cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B, cholesterolu VLDL i trójglicerydów, podczas gdy stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny A ulegają podwyższeniu.

Pravafenix

Indywidualne efekty działania prawastatyny i fenofibratu uzupełniają się. Prawastatyna jest bardziej skuteczna w obniżaniu stężeń cholesterolu LDL-C i cholesterolu całkowitego, ale wywiera tylko niewielki wpływ na stężenia trójglicerydów (TG) i cholesterolu HDL-C, podczas gdy fenofibrat jest bardzo skuteczny w obniżaniu stężeń trójglicerydów i zwiększaniu stężeń cholesterolu HDL-C, z niewielkim wpływem na stężenie cholesterolu LDL-C.

Ponadto fibryny mają właściwości modyfikujące rozmiar i gęstość cząsteczek cholesterolu LDL-C, tak że stają się one mniej aterogenne.

Wykazano także, że fibryny i statyny w skojarzeniu synergistycznie zwiększają właściwości transkrypcyjne receptorów α PPAR.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeprowadzono cztery wielośrodkowe badania z preparatem Pravafenix 40 mg/160 mg, prawastatyną 40 mg lub symwastatyną 20 mg. Trzy badania składały się z 12-tygodniowej fazy z randomizacją, prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, z aktywnie leczoną grupą kontrolną oraz z fazy przedłużenia badania prowadzonej metodą otwartej próby; jedno zaś było 24-tygodniowym badaniem prowadzonym metodą próby otwartej.

Badania obejmowały łącznie 1637 pacjentów, którzy nie uzyskali właściwej odpowiedzi na monoterapię prawastatyną w dawce 40 mg lub symwastatyną w dawce 20 mg w Europie i w Stanach Zjednoczonych.

W trakcie trwającego 64 tygodnie kluczowego europejskiego wielośrodkowego badania klinicznego przeprowadzono 12 tygodniowy okres randomizowanego badania w dwóch grupach równoległych z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby z podwójnym maskowaniem. 248 pacjentów z wysokim ryzykiem choroby naczyń oraz dyslipidemią mieszaną losowo przydzielono do jednej z dwóch grup leczenia: produktem Pravafenix 40 mg/160 mg lub prawastatyną w dawce 40 mg. Randomizacją objęto jedynie pacjentów, którzy po 8 tygodniach stosowania prawastatyny w dawce 40 mg (1 tabletkę raz na dobę) nie uzyskali docelowego stężenia (zgodnie z wytycznymi NCEP ATP III) cholesterolu LDL-C i trójglicerydów ($LDL > 100$ mg/dl i $TG > 150$ mg/dl). Pacjentów leczonych produktem Pravafenix 40 mg/160 mg porównano z chorymi leczonymi prawastatyną w dawce 40 mg: Pravafenix istotnie obniżył stężenia cholesterolu non-HDL-C, cholesterolu LDL-C, trójglicerydów oraz istotnie podwyższył stężenie cholesterolu HDL-C w większym stopniu niż prawastatyna w dawce 40 mg (tabela).

Średnie procentowe zmiany od stanu wyjściowego do tygodnia 12 u pacjentów leczonych produktem Pravafenix 40 mg/160 mg lub prawastatyną 40 mg raz na dobę

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Średnie (%) ± SE ^b	PRAWASTATYNA 40 mg N ^a = 119 Średnie (%) ± SE ^b	Pravafenix w porównaniu z PRAWASTATYNĄ wartość p ^c
Cholesterol non-HDL (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
Cholesterol LDL (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
Cholesterol HDL (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
Fibrynogen (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 Liczba pacjentów

^b Średnia zmiana procentowa (najmniejszy kwadrat \pm średniego błędu standardowego) pomiędzy wartością wyjściową mierzoną po 8 tygodniach stosowania prawastatyny 40 mg a wartością po 12 tygodniach dodatkowego leczenia produktem Pravafenix 40 mg/160 mg lub prawastatyną 40 mg

^c Wartość p przy porównaniu par jest istotna, jeśli wynosi <0,05

Wpływy produktu Pravafenix 40 mg/160 mg potwierdzono w podobnym, trwającym 64 tygodnie wieloośrodkowym badaniu z 12-tygodniową fazą z randomizacją i podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych w celu porównania produktu Pravafenix 40 mg/160 mg z fenofibratem 160 mg w monoterapii oraz z prawastatyną 40 mg w monoterapii u pacjentów z dyslipidemią mieszaną. Ustalono większy korzystny wpływ produktu Pravafenix 40 mg/160 mg na główne parametry lipidowe w porównaniu z prawastatyną 40 mg i fenofibratem 160 mg stosowanymi w monoterapii.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Pravafenix we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zaburzeniach metabolizmu lipidów i innych hiperlipidemiach (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie obserwowano istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania fenofibratu i prawastatyny.

Wchłanianie

W badaniu pojedynczej dawki produkt Pravafenix okazał się równoważny biologicznie z jednocześnie podawanymi fenofibratem i prawastatyną. Jednak wyniki badania dawki wielokrotnej wskazały, że produkt nie jest równoważny biologicznie, ponieważ jego dostępność biologiczna po podaniu wielokrotnym jest o 20% niższa dla składowej fenofibratu w preparacie złożonym. Wynika to z zawartości tłuszczu w posiłku.

Dlatego produkt złożony (Pravafenix) nie może być uznany za zamiennik jednocześnie stosowanych jednoskładnikowych produktów leczniczych fenofibratu i prawastatyny.

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne po podaniu dawki pojedynczej produktu Pravafenix w warunkach po posiłku i na czczo. Wyniki tego badania wskazują, że pokarm ma wpływ na stopień i zakres wchłaniania produktu złożonego. Dostępność biologiczna kwasu fenofibrynowego jest niższa w warunkach na czczo po podaniu pojedynczej dawki produktu złożonego fenofibrat-prawastatyna 160 mg/40 mg. Zmniejszone wielkości AUC_t, AUC_∞ i C_{max} kwasu fenofibrynowego (ocena punktowa) wynoszą odpowiednio 30,94%, 10,9% i 68,71%.

Dostępność biologiczna prawastatyny jest wyższa po podaniu dawki pojedynczej badanego preparatu fenofibrat/prawastatyna 160 mg/40 mg w warunkach na czczo niż po podaniu dawki pojedynczej w warunkach po posiłku. Wzrost AUC_∞, AUC_t, i C_{max} wyniósł odpowiednio 111,88%, 114,06% i 115,28%. Podobnie jak w przypadku wielu preparatów fenofibratu zaleca się, aby preparat złożony z fenofibratem był przyjmowany podczas posiłku, ponieważ dostępność biologiczna fenofibratu jest większa podczas stosowania z posiłkiem, a skuteczność prawastatyny w obniżaniu stężenia lipidów nie zmienia się.

Prawastatyna

Prawastatyna jest podawana doustnie w postaci czynnej. Jest szybko wchłaniana, osiągając szczytowe stężenie w surowicy po 1–1,5 godziny po przyjęciu. Przeciętnie po podaniu doustnym lek wchłania się w 34%, a bezwzględna dostępność biologiczna wynosi 17%.

Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym prowadzi do zmniejszenia dostępności biologicznej, ale działanie obniżające stężenie cholesterolu prawastatyny jest takie samo jak podczas przyjmowania na czczo.

Po wchłonięciu 66% prawastatyny podlega wychwytowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę, która jest podstawowym miejscem jej działania i podstawowym miejscem syntezy cholesterolu i klirensu cholesterolu LDL. W badaniach *in vitro* wykazano, że prawastatyna jest transportowana do hepatocytów przy znacznie mniejszym poborze przez inne komórki. Biorąc pod uwagę ten znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, stężenie prawastatyny w osoczu ma jedynie niewielką wartość w przewidywaniu jej wpływu obniżającego stężenie lipidów. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do podawanych dawek.

Fenofibrat

Po podaniu doustnym lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 4–5 godzin. Podczas ciągłego leczenia u danej osoby stężenie w osoczu utrzymuje się na stałym poziomie. Wchłanianie fenofibratu wzrasta przy podawaniu w czasie posiłku. Wpływ pokarmu zwiększa się wraz z zawartością tłuszczu: im większa jest zawartość tłuszczu, tym większa jest dostępność biologiczna fenofibratu.

Dystrybucja

Prawastatyna

Około 50% krążącej prawastatyny jest związana z białkami osocza. Objętość dystrybucji wynosi około 0,5 l/kg. Niewielka ilość prawastatyny przenika do mleka ludzkiego.

Fenofibrat

Kwas fenofibrynowy silnie wiąże się z albuminami osocza (ponad 99%).

Biotransformacja i eliminacja

Prawastatyna

Prawastatyna nie jest w znacznym stopniu metabolizowana w układzie cytochromu P450 i nie jest również substratem ani inhibitorem glikoproteiny P, lecz raczej substratem innych białek transportowych.

Po podaniu doustnym 20% wstępnie podanej dawki jest wydalane z moczem, a 70% z kałem. Okres półtrwania w osoczu doustnie podanej prawastatyny wynosi od 1,5 do 2 godzin.

Po podaniu dożylnym 47% dawki jest usuwane przez wydalanie nerkowe, a 53% przez wydalanie żółciowe i biotransformację. Głównym produktem rozpadu prawastatyny jest jej 3- α -hydroksy izomer. Metabolit ten wykazuje od jednej dziesiątej do jednej czterdziestej aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA produktu macierzystego.

Klirens ogólnoustrojowy prawastatyny wynosi 0,81 l/h/kg, a klirens nerkowy wynosi 0,38 l/h/kg, co wskazuje na wydalanie cewkowe.

Fenofibrat

Nie można wykryć niezmienionego fenofibratu w osoczu, gdzie głównym metabolitem fenofibratu jest kwas fenofibrynowy. Lek jest wydalany głównie z moczem. Cały lek ulega wydalaniu praktycznie w ciągu 6 dni. Fenofibrat jest głównie wydalany w postaci kwasu fenofibrynowego i w postaci sprzężonej z glukuronidem. U pacjentów w podeszłym wieku całkowity klirens kwasu

fenofibrynowego z osocza jest niezmienny. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza kwasu fibrynowego wynosi około 20 godzin.

W badaniach kinetyki po podaniu pojedynczej dawki i ciągłym leczeniu wykazano, że lek nie kumuluje się. Kwas fenofibrynowy nie ulega eliminacji drogą hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania prawastatyny i fenofibratu oceniono u szczurów. Wyniki toksykologiczne badań dotyczących oceny jednoczesnego stosowania były takie same, jak te obserwowane podczas osobnego podawania prawastatyny i fenofibratu.

Prawastatyna

W konwencjonalnych badaniach dotyczących oceny bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym i szkodliwego wpływu na reprodukcję nie wykryto innych zagrożeń poza wynikającymi z farmakologicznego mechanizmu działania.

W badaniach dawek wielokrotnych wykazano, że prawastatyna może pobudzać różnego stopnia działanie hepatotoksyczne i miopatię. Ogólnie rzecz biorąc, istotne wpływy na te tkanki były wyraźne jedynie w dawkach 50-krotnie przekraczających dawki stosowane u ludzi w mg/kg lub wyższych. W przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* badaniach toksykologii genetycznej nie wykryto dowodów wskazujących na potencjał mutagenny. U myszy, w trwającym 2 lata badaniu dotyczącym oceny działania rakotwórczego prawastatyny stosowanej w dawkach 250 mg i 500 mg/kg/dobę (ponad 310 razy wyższych niż maksymalna dawka w stosowana u ludzi w mg/kg), wykazano statystycznie istotny wzrost występowania nowotworów komórek wątrobowych u samców i samic oraz gruczolaków płuc tylko u samic. U szczurów, w trwającym 2 lata badaniu dotyczącym oceny wpływu rakotwórczego w dawce 100 mg/kg/dobę (125 razy wyższej niż maksymalna dawka w stosowana u ludzi w mg/kg), wykazano statystycznie istotny wzrost występowania nowotworów komórek wątrobowych tylko u samców.

Fenofibrat

W badaniach toksyczności przewlekłej nie uzyskano odpowiednich informacji dotyczących szczególnej toksyczności fenofibratu. Badania dotyczące mutagennego wpływu fenofibratu dały wyniki negatywne. U szczurów i myszy przy wysokich dawkach wykryto guzy wątroby związane z proliferacją peroksysomów. Zmiany te są specyficzne dla małych gryzoni i nie były obserwowane u innych gatunków zwierząt. Nie ma to związku ze stosowaniem w dawkach terapeutycznych u ludzi. W badaniach na myszach, szczurach i królikach nie wykryto wpływów teratogennych. Obserwowano szkodliwy wpływ na zarodek w dawkach mieszczących się w zakresie dawek toksycznych dla matek. Podczas stosowania wysokich dawek obserwowano wydłużenie czasu ciąży i trudności w czasie porodu. Nie wykryto żadnych oznak wskazujących na wpływ na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Askorbylu palmitynian
Powidon K29-32
Skrobi sodowy glikolan
Magnezu stearynian
Talk
Triacetyna
Sodu wodorowęglan
Lauroilo-makroglu glicerydy Typ 1500
Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 20 000

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Błękit karminowy

Żelaza tlenek czarny

Tytanu dwutlenek

Żelaza tlenek żółty

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blisterpakninger av polyamid-aluminium-PVC/aluminium

2 år.

HDPE-flasker 3 år.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z poliamidu-aluminium-PVC/aluminium w opakowaniu zawierającym 30, 60 i 90 kapsulek twardych.

Nieprzezroczyste, białe butelki HDPE zawierające 14, 30, 60 i 90 kapsulek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Laboratoires SMB s.a.

Rue de la Pastorale, 26-28

B-1080 Bruksela

Belgia

Tel. +32 (2) 411 48 28

Faks +32 (2) 411 28 28

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/679/001-007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA/Y ODPOWIEDZIALNY/I ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko na blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg+160 mg, kapsułki twarde
prawastatyna+fenofibrat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardej
60 kapsułek twardej
90 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/679/001 30 kapsułek twardych
EU/1/11/679/002 60 kapsułek twardych
EU/1/11/679/003 90 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pravafenix

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg+160 mg, kapsułki twarde
prawastatyna+fenofibrat

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

SMB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

PUDEŁKO TEKTUROWE NA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg+160 mg, kapsułki twarde
Prawastatyna+Fenofibrat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsułek twardech
30 kapsułek twardech
60 kapsułek twardech
90 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Pravafenix

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKA NA 14 I 30 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg/160 mg, kapsułki twarde
Prawastatyna/fenofibrat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 kapsulek twardej
30 kapsulek twardej

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/679/007 14 kapsułek twardych
EU/1/11/679/004 30 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

BUTELKI NA 60 I 90 KAPSULEK TWARDYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pravafenix 40 mg+160 mg, kapsułki twarde
Prawastatyna+Fenofibrat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsulek twardej
90 kapsulek twardej

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/679/005 60 kapsułek twardych
EU/1/11/679/006 90 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Pravafenix 40 mg/160 mg, kapsułki twarde Prawastatyna/Fenofibrat

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli oznaki jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Pravafenix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pravafenix
3. Jak stosować lek Pravafenix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pravafenix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest pravafenix i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to Pravafenix. Lek zawiera dwie substancje czynne: prawastatynę i fenofibrat. Obie substancje są lekami modyfikującymi stężenie cholesterolu/lipidów.

Pravafenix jest stosowany jako uzupełnienie diety o niskiej zawartości tłuszczów u osób dorosłych

- w celu obniżenia stężenia tzw. „złego” cholesterolu (cholesterolu LDL). Jest to skutkiem obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i substancji tłuszczowych zwanych trójglicerydami we krwi.
- w celu podwyższenia stężenia tzw. dobrego cholesterolu (cholesterolu HDL).

Co należy wiedzieć o cholesterolu i trójglicerydach?

Cholesterol jest jednym z wielu tłuszczów obecnych we krwi. Cholesterol całkowity składa się głównie z cholesterolu LDL i cholesterolu HDL.

Cholesterol LDL jest często nazywany „złym” cholesterolem, ponieważ może gromadzić się w ścianach tętnic i tworzyć blaszki miażdżycowe. Z czasem narastanie blaszek może doprowadzić do zatkania tętnic. Zatkanie może zwolnić lub zablokować przepływ krwi w ważnych dla życia narządach, takich jak serce i mózg. Wynikiem zablokowania przepływu krwi może być zawał serca lub udar mózgu.

Cholesterol HDL jest często nazywany „dobrym” cholesterolem, ponieważ pomaga powstrzymać gromadzenie się „złego” cholesterolu w tętnicach i zabezpiecza przed rozwojem choroby serca.

Trójglicerydy są innym rodzajem tłuszczów w organizmie. Mogą one zwiększać ryzyko występowania chorób serca.

U większości ludzi zaburzenia stężenia cholesterolu na początku przebiegają bezobjawowo. Lekarz może oznaczyć stężenie cholesterolu za pomocą prostego badania krwi. Należy regularnie uczęszczać na wizyty lekarskie w celu kontroli stężenia cholesterolu we krwi.

Lek Pravafenix jest stosowany u dorosłych o podwyższonym ryzyku choroby serca, u których istnieje potrzeba poprawy stężeń cholesterolu i trójglicerydów we krwi w przypadku, gdy stężenie złego cholesterolu jest wystarczająco kontrolowane za pomocą samej prawastatyny (statyna – lek obniżający stężenie cholesterolu).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku pravafenix

Kiedy nie stosować leku Pravafenix:

- jeśli u pacjenta stwierdzono alergię na fenofibrat, prawastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Pravafenix (patrz punkt 6: Inne informacje);
- jeśli u pacjenta rozpoznano chorobę wątroby;
- jeśli pacjent ma poniżej 18 lat;
- jeśli u pacjenta rozpoznano chorobę nerek;
- jeśli u pacjenta wykazywał nadwrażliwość na światło (reakcja uczuleniowa wywołana przez ekspozycję na światło słoneczne lub promieniowanie UV) lub reakcje fototoksyczne (uszkodzenie skóry wskutek ekspozycji na światło słoneczne lub promieniowanie UV) podczas leczenia fibratami (leki modyfikujące stężenie lipidów) lub ketoprofenem (lek przeciwzapalny, który może być podawany doustnie lub na skórę w schorzeniach mięśni i kości oraz doustnie w dniu moczanowej lub bolesnym miesiączkowaniu);
- jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę pęcherzyka żółciowego;
- jeśli u pacjenta rozpoznano zapalenie trzustki (stan zapalny trzustki wywołujący bóle brzucha)
- w okresie ciąży i karmienia piersią;
- jeśli u pacjenta stwierdzono w przeszłości problemy z mięśniami (np. miopatię lub rabdomiolizę) podczas leczenia obniżającymi stężenie cholesterolu lekami o nazwie „statyny” (np. symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna lub rozuwastatyna) lub fibratami (np. fenofibrat i bezafibrat);

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Pravafenix. W razie wątpliwości przed zastosowaniem leku Pravafenix należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed przyjęciem leku Pravafenix należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Pravafenix należy powiadomić lekarza o przebytych lub obecnych schorzeniach.

- Należy powiadomić lekarza o wszystkich schorzeniach włącznie z uczuleniami.
- Należy powiadomić lekarza o nadmiernym spożywaniu alkoholu (jeśli dobową dawkę spożywanego alkoholu jest większa od zalecanej; w razie wątpliwości należy zapytać lekarza lub farmaceutę) lub występowaniu w przeszłości chorób wątroby (patrz sekcja poniżej: „Stosowanie leku Pravafenix z jedzeniem i piciem”).
- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Pravafenix lekarz powinien wykonać badania krwi w celu oceny czynności wątroby i nerek.
- Lekarz może także przeprowadzić badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby po rozpoczęciu leczenia lekiem Pravafenix.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli pojawi się niewyjaśniony ból, tkliwość lub osłabienie mięśni, ponieważ w rzadkich przypadkach może dojść do poważnych problemów z mięśniami, w tym do rozpadu mięśni prowadzącego do uszkodzenia nerek; w bardzo rzadkich przypadkach dochodziło także do zgonów.

Należy powiadomić lekarza lub farmaceutę także wtedy, gdy osłabienie mięśni się utrzymuje. W celu rozpoznania i leczenia tej choroby konieczne może być wykonanie dodatkowych badań i przyjmowanie dodatkowych leków.

U niektórych pacjentów ryzyko rozpadu mięśni jest większe. Jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o nich lekarza:

- choroby nerek lub wątroby;
- choroby tarczycy;
- wiek powyżej 70 lat;
- występowanie u pacjenta w przeszłości problemów z mięśniami w czasie leczenia lekami obniżającymi stężenie cholesterolu, takimi jak statyny lub fibraty;
- przyjmowanie lub otrzymywanie obecnie lub w ciągu ostatnich 7 dni leku o nazwie kwas fusydowy (leku przeciw zakażeniom bakteryjnym)
- występowanie u pacjenta lub w rodzinie wrodzonych chorób mięśni;
- problemy alkoholowe (regularne spożywanie dużych ilości alkoholu).

Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeśli: u pacjenta występuje ciężka niewydolność oddechowa, problemy z oddychaniem, takie jak przewlekły suchy kaszel, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia jak zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i/ lub spłycenie oddechu oraz gorączka. Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie leku Pravafenix i poradzić się lekarza.

W okresie stosowania tego leku lekarz będzie uważnie obserwował pacjenta pod kątem cukrzycy lub zagrożenia wystąpienia cukrzycą. Zwiększone ryzyko zachorowania na cukrzycę występuje w przypadku podwyższonego poziomu cukru i substancji tłuszczowych we krwi, nadwagi i nadciśnienia tętniczego.

Dzieci i dorośli

Nie stosować leku Pravafenix u osób poniżej 18 lat.

Lek Pravafenix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjent jest obecnie leczony którymkolwiek z poniżej wymienionych leków:

- żywice wiążące kwasy żółciowe, np. cholestyramina/kolestypol (lek obniżający stężenie cholesterolu), ponieważ wpływa on na sposób działania leku Pravafenix;
- cyklosporyna (lek stosowany u pacjentów po przeszczepie);
- leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, fluinidon, fenprokumon lub acenokumarol;
- antybiotyki, np. erytromycyna lub klarytromycyna, stosowane w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami;
- kwas fusydowy: podczas stosowania tego leku nie należy przyjmować kwasu fusydowego (leku przeciw zakażeniom bakteryjnym). Patrz również punkt 4 niniejszej ulotki.

Stosowanie leku Pravafenix z jedzeniem, pić i alkoholem

- Lek Pravafenix należy zawsze przyjmować podczas posiłku, ponieważ wchłanianie leku z pustego żołądka jest gorsze.
- Należy ograniczyć do minimum spożywanie alkoholu. Należy omówić z lekarzem, jakie ilości alkoholu można spożywać w czasie stosowania tego leku.

W razie wątpliwości należy przestrzegać zaleceń lekarza.

Ciąża i karmienie piersią

Nie stosować leku Pravafenix w przypadku ciąży, planowanej ciąży lub podejrzenia ciąży. Należy poinformować lekarza o planowanej ciąży lub zajściu w ciążę. Należy przerwać stosowanie leku z powodu możliwego zagrożenia dla płodu.

Leku Pravafenix nie stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pravafenix nie wpływa zazwyczaj na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, niewyraźnego widzenia lub podwójnego widzenia

w czasie leczenia należy upewnić się, czy jest się w stanie prowadzić pojazdy i obsługiwać maszyny przed przystąpieniem do tych czynności.

Lek Pravafenix zawiera laktozę

Pravafenix zawiera cukier o nazwie laktoza. Jeśli w przeszłości u pacjenta rozpoznano nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku należy skonsultować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek pravafenix

Pravafenix należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Pravafenix należy wdrożyć dietę obniżającą stężenie cholesterolu.
- Dietę należy utrzymywać w czasie leczenia leku Pravafenix.

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna kapsułka raz na dobę podczas wieczornego posiłku. Kapsułkę należy połknąć, popijając wodą. Ważne jest, aby przyjmować kapsułkę podczas posiłku, ponieważ działanie leku nie będzie tak samo skuteczne na czczo.

Jeśli lekarz zaleci stosowanie leku Pravafenix jednocześnie z cholestyraminą lub inną żywicą wiążącą kwasy żółciowe (leki obniżające stężenie cholesterolu), lek Pravafenix należy przyjmować na 1 godzinę przed przyjęciem żywicy lub 4–6 godzin po jej przyjęciu. Wynika to z faktu, że cholestyramina lub inne żywice wiążące kwasy żółciowe często zmniejszają wchłanianie leków przyjmowanych w zbyt krótkim czasie i mogą one także zmniejszać wchłanianie leku Pravafenix. W przypadku przyjmowania leków z powodu niestrawności (stosowanych w celu neutralizacji kwasu w żołądku) lek Pravafenix należy przyjmować po upływie 1 godziny.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Pravafenix

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku Pravafenix

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki, należy po prostu przyjąć zwykłą dawkę leku Pravafenix o zwykłej porze następnego dnia.

Przerwanie stosowania leku Pravafenix

Nie należy przerywać stosowania leku Pravafenix bez omówienia tego z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Dwa następujące działania niepożądane są ważne i będą wymagać natychmiastowego działania.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli wystąpi jakikolwiek niewyjaśniony ból mięśni lub skurcze, napięcie lub osłabienie, ponieważ w rzadkich przypadkach (może wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 osób) może dojść do poważnych problemów z mięśniami, w tym do rozpadu mięśni prowadzącego do uszkodzenia nerek; w bardzo rzadkich przypadkach dochodziło także do zgonów. Nagłe poważne reakcje alergiczne, takie jak obrzęk twarzy, warg, języka lub dróg oddechowych, mogą być przyczyną poważnych problemów w oddychaniu. Jest to bardzo rzadka reakcja, która, jeśli wystąpi, może okazać się bardzo poważna. W takim przypadku należy niezwłocznie powiadomić lekarza.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 do 10 osób):

- działania na układ trawienny: zaburzenia żołądkowe lub jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka i wzdęcia, zaparcie, suchość w ustach, ból w nadbrzuszu z rozdęciem (niestrawność), odbijanie się);
- działania na wątrobę: zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób)

- zaburzenia bicia serca (kołatanie), tworzenie zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepica żył głębokich) i zablokowanie tętnic płucnych przez skrzepy krwi (zatorowość płucna);
- wysypki, wysypka skórna, świąd, pokrzywka lub reakcje na światło słoneczne lub ekspozycję na promieniowanie UV (reakcje nadwrażliwości na światło), zaburzenia skóry głowy/włosów (w tym utrata włosów);
- działanie na układ nerwowy: zawroty głowy (uczucie niestabilności), ból głowy, zaburzenia snu, w tym trudności w zasypianiu i koszmary senne, uczucie mrowienia i kłucia (parestezje);
- ból mięśni i stawów, ból pleców, zmiany w wynikach testów laboratoryjnych dotyczących oceny czynności mięśni;
- zaburzenia widzenia takie jak niewyraźne widzenie i podwójne widzenie;
- zaburzenia nerek (podwyższone lub obniżone stężenie pewnych enzymów w organizmie w testach laboratoryjnych) zaburzenia pęcherza moczowego (bolesne lub częste oddawanie moczu, konieczność oddawania moczu w nocy), zaburzenia czynności seksualnych;
- zmęczenie, osłabienie, objawy grypopodobne;
- nadwrażliwość;
- podwyższone stężenie cholesterolu we krwi, podwyższone stężenie trójglicerydów we krwi, podwyższone LDL, zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy (różne enzymy wątrobowe), ból wątroby (ból brzucha w górnej części po prawej stronie w połączeniu z bólem pleców lub bez), zwiększona masa ciała;
- otyłość;
- zapalenie mięśni, skurcze mięśni i osłabienie.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 osób)

- obniżenie stężenia hemoglobiny (barwnika transportującego tlen we krwi) i leukocytów (białych krwinek).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 000 osób)

- objawy zapalenia wątroby, takie jak łagodne zażółcenie powłok skórnych i białkówki oczu (żółtaczką), ból brzucha, świąd;
- rozpad mięśni (rabdomioliza), przypadki chorób ścięgien, czasem powikłane przerwaniem,
- mrowienie i drętwienie (polineuropatia obwodowa).

Działania niepożądane o nieznanym częstości (na podstawie dostępnych danych nie można ustalić częstotliwości występowania):

- utrzymujące się osłabienie mięśni.

Możliwe działania niepożądane związane z podawaniem niektórych statyn (ten sam rodzaj leków obniżających stężenie cholesterolu, co prawastatyna):

- utrata pamięci;
- depresja;
- problemy z oddychaniem, w tym przewlekły kaszel lub krótki oddech lub gorączka;
- cukrzyca — ryzyko jej wystąpienia jest większe w przypadku podwyższonego stężenia cukru i substancji tłuszczowych we krwi, nadwagi i nadciśnienia tętniczego. W okresie stosowania tego leku lekarz będzie monitorował pacjenta.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek pravafenix

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Pravafenix po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze/butelce po: „EXP”.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pravafenix

- Substancje czynne to fenofibrat i prawastatyna. Każda twarda kapsułka zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny i 160 mg fenofibratu.
- Ponadto lek zawiera:
 - *zawartość kapsułki*: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, palmitynian askorbylu, powidon, sodowy glikolan skrobi, stearynian magnezu, talk, triacetyna, wodorowęglan sodu, glicerydy lauroilo-makrogolu, hydroksypropyloceluloza, makrogol 20 000.
 - *powłoka kapsułki*: żelatyna, błękit karminowy (E132), tlenek żelaza czarny (E172), dwutlenek tytanu (E171), tlenek żelaza żółty (E172).

Jak wygląda lek Pravafenix i co zawiera opakowanie

Są to twarde, żelatynowe kapsułki z wieczkiem o barwie oliwkowej i korpusem o barwie jasnozielonej zawierające woskową biało-beżową masę oraz tabletkę. Kapsułki są dostarczane w blistrach z poliamidu-aluminium-PCV/aluminium w opakowaniach zawierających 30, 60 lub 90 kapsułek oraz w białych, nieprzezroczystych plastikowych butelkach zawierających 30, 60 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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

Synapsis Bulgaria Ltd
Тел.: + 359.2.444.24.94

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Danmark

Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

Eesti

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ελλάδα

Angelini Pharma Hellas SA
Τηλ: +30 210 62 69 200

España

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

France

Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

Hrvatska

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ireland

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Ísland

Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

Italia

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

Κύπρος

Synapsis Trading Limited
Τηλ: +30 210 67 26 260

Latvija

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

România

Solartium Group 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.
Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków pod adresem: <http://www.ema.europa.eu/>.