

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke harde capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

Hulpstof:

Elke harde capsule bevat 19 mg lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

Pravafenix is een harde capsule met een lichtgroene romp en een olijfgroen kapje, die een wasachtige wit-beige massa en een tablet bevat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Pravafenix is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een verhoogd risico op coronaire hartziekten die lijden aan gemengde dyslipidemie, gekenmerkt door hoge concentraties triglyceriden, lage concentraties HDL-cholesterol en voldoende beheerste concentraties LDL-C tijdens behandeling met pravastatine 40 mg monotherapie.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voordat behandeling met Pravafenix wordt gestart, dienen secundaire oorzaken van gecombineerde dyslipidemie te worden uitgesloten en moeten patiënten op een standaard cholesterol- en triglyceridenverlagend dieet worden gezet, dat gedurende de behandeling moet worden volgehouden.

#### Dosering

De aanbevolen dosering is één capsule per dag. Dieetbeperkingen die voorafgaand aan de behandeling zijn ingesteld, moeten worden voortgezet.

De reactie op behandeling dient te worden gecontroleerd door bepaling van de lipidenwaarden in serum. Meestal treedt bij een behandeling met Pravafenix snel een verlaging van lipidenwaarden in serum op, maar als na drie maanden geen afdoende respons is bereikt, dient de behandeling te worden gestaakt.

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten (≥ 65 jaar)*

Tot instelling van behandeling met Pravafenix mag pas worden besloten na evaluatie van de nierfunctie (zie rubriek 4.4 Nier- en urinewegaandoeningen). Er zijn beperkte veiligheidsgegevens over Pravafenix beschikbaar bij patiënten > 75 jaar en bij hen is voorzichtigheid geboden.

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is gewoonlijk geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten met een licht gestoorde nierfunctie.

Pravafenix is gecontra-indiceerd voor patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (gedefinieerd als een creatinineklaring < 60 ml/min, zie rubriek 4.3).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen aanpassing van de dosering nodig voor patiënten met een licht gestoorde leverfunctie. Pravafenix wordt niet aanbevolen voor patiënten met een matig gestoorde leverfunctie en is gecontra-indiceerd voor patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

#### *Pediatrische patiënten (< 18 jaar)*

Er is geen relevante toepassing van Pravafenix bij pediatrische patiënten voor de indicatie gemengde dyslipidemie (zie rubriek 4.3).

#### Wijze van toediening

De aanbevolen dosering is één capsule die dagelijks bij de avondmaaltijd wordt ingenomen. Omdat Pravafenix op een lege maag minder goed wordt geabsorbeerd, moet het middel altijd met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 4.5 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis, zoals biliaire cirrose of actieve leveraandoening, waaronder onverklaarde en aanhoudende verhoogde waarden bij leverfunctietests (bv. verhoogde serumtransaminasen) van meer dan driemaal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) (zie rubriek 4.4).
- Kinderen en adolescenten (jonger dan 18 jaar).
- Matige tot ernstige nierfunctiestoornis (gedefinieerd als een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min).
- Bekende fotoallergie of fototoxische reactie tijdens behandeling met fibraten of ketoprofen.
- Galblaasaandoening (zie rubriek 4.4).
- Chronische of acute pancreatitis met uitzondering van acute pancreatitis als gevolg van ernstige hypertriglyceridemie (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Myopathie en/of rabdomyolyse met statinen en/of fibraten in de persoonlijke anamnese of bevestigde verhoogde creatinekinase (CK) van meer dan vijfmaal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) bij eerdere statinebehandeling (zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De farmacokinetische eigenschappen van Pravafenix zijn niet volledig identiek aan die van de gelijktijdig toegediende afzonderlijke werkzame bestanddelen bij inname met vet voedsel of op de nuchtere maag. Patiënten mogen niet van een vrije gelijktijdige toediening van fenofibraat en een pravastatinepreparaat worden overgezet op Pravafenix (zie rubriek 5.2).

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Net als andere lipidenverlagende middelen zijn pravastatine en fenofibraat in verband gebracht met het ontstaan van myalgie, myopathie en in zeer zeldzame gevallen rabdomyolyse met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rabdomyolyse is een acute, mogelijk fatale aandoening van de skeletspieren, die op elk moment tijdens de behandeling kan ontstaan en wordt gekenmerkt door massale spierafbraak in samenhang met verhoging van CK (doorgaans > 30 of 40 x ULN), met als gevolg myoglobinurie.

Het risico op spiertoxiciteit is verhoogd wanneer een fibraat en een 3-hydroxy-3-methyl-glutarylco-enzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmer samen worden toegediend. Myopathie moet worden overwogen bij elke patiënt die zich presenteert met onverklaarde spierklachten als pijn of gevoeligheid, spierzwakte of spierkrampen. In dergelijke gevallen dienen de CK-concentraties te worden gemeten (zie hierna).

Daarom dient de mogelijke baten-risicoverhouding van Pravafenix zorgvuldig te worden beoordeeld voordat behandeling wordt ingesteld, en moeten patiënten worden gecontroleerd op tekenen van spiertoxiciteit. Bepaalde predisponerende factoren, zoals leeftijd > 70, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis, hypothyreoïdie, spiertoxiciteit met een statine of fibraat in de persoonlijke anamnese, erfelijke spierziekten in de persoonlijke anamnese of de familieanamnese of alcoholmisbruik, kunnen het risico op spiertoxiciteit verhogen en daarom is een CK-bepaling geïndiceerd voordat bij deze patiënten de combinatietherapie wordt gestart (zie hierna).

Pravastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemisch fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen (zie rubriek 4.5). Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met statinen te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij of zij spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid ervaart.

De statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langduriger gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van pravastatine en fusidinezuur uitsluitend worden overwogen per individueel geval en onder strikt medisch toezicht.

#### *Voor aanvang van de behandeling*

Voor aanvang van de behandeling dienen de CK-concentraties te worden gemeten. De uitgangswaarden van de CK-concentraties kunnen ook nuttig zijn als referentie in het geval van een latere verhoging tijdens de combinatietherapie. De gemeten CK-concentraties moeten worden geïnterpreteerd in de context van andere mogelijke factoren die tijdelijke spierschade kunnen veroorzaken, zoals zware inspanning of spiertrauma, en zo nodig moet de bepaling worden herhaald.

Als de CK-concentraties in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), moeten de uitslagen na 5-7 dagen worden gecontroleerd. Als de waarden worden bevestigd, mag de behandeling definitief niet worden gestart (zie rubriek 4.3).

#### *Tijdens de behandeling*

Aanbevolen wordt gedurende de eerste 12 maanden van de combinatietherapie systematisch elke 3 maanden een standaardcontrole van CK uit te voeren. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

Patiënten moet worden aangeraden onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen onmiddellijk te melden. In dergelijke gevallen dienen de CK-concentraties te worden gemeten.

Als een duidelijk verhoogde CK-concentratie (> 5 x ULN) wordt gevonden en bevestigd, moet de behandeling met Pravafenix worden gestaakt. Stopzetting van de behandeling moet ook worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken (ongeacht de CK-concentratie). Als bij dergelijke patiënten een erfelijke spierziekte wordt vermoed, wordt opnieuw starten met de Pravafenix-behandeling ontraden.

#### Lever- en galaandoeningen

Net als bij andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn matig verhoogde transaminasewaarden gemeld bij sommige met pravastatine of fenofibraat behandelde patiënten. In het merendeel van de gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar de uitgangswaarden zonder dat de behandeling hoefde te worden gestaakt.

Aanbevolen wordt gedurende de eerste 12 maanden van de behandeling elke 3 maanden de transaminasewaarden te controleren. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

Extra aandacht moet worden besteed aan patiënten bij wie een verhoging van transaminasewaarden optreedt. De behandeling moet worden gestaakt als aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) hoger worden dan 3 x ULN en dat blijven.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Pravafenix wordt toegediend aan patiënten met een leveraandoening of zwaar alcoholgebruik in de anamnese.

#### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij patiënten die fenofibraat of pravastatine gebruiken (zie rubriek 4.3). Dit kan wijzen op een falende werkzaamheid bij patiënten met ernstige hypertriglyceridemie, een direct effect van het geneesmiddel of een secundair verschijnsel dat wordt gemedieerd via de vorming van galstenen of sludge, wat leidt tot obstructie van de ductus choledochus.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Pravafenix is gecontra-indiceerd bij een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (rubriek 4.3). Aanbevolen wordt bij aanvang van de behandeling en vervolgens gedurende de eerste 12 maanden van de combinatietherapie elke 3 maanden systematisch de geschatte creatinineklaring te bepalen. Na deze periode wordt deze controle aan het oordeel van de arts overgelaten.

De behandeling moet worden gestaakt in geval van een geschatte creatinineklaring < 60 ml/min.

#### Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld met sommige statinen, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Gepresenteerde kenmerken kunnen onder andere bestaan uit dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met Pravafenix worden gestaakt.

#### Cholelithiase

Fenofibraat kan de uitscheiding van cholesterol in de gal verhogen, wat kan leiden tot cholelithiase. Bij een vermoeden van cholelithiase is galblaasonderzoek geïndiceerd. Pravafenix moet worden gestaakt als galstenen worden aangetroffen.

#### Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen

In het FIELD-onderzoek is een statistisch significante stijging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7 % in de placebogroep versus 1,1 % in de fenofibraatgroep;  $p = 0,022$ ), evenals een statistisch niet-significante stijging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0 % [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1,4 % [67/4895];  $p = 0,074$ ). Het verhoogde risico op veneuze trombotische gebeurtenissen kan verband houden met een verhoogde homocysteïnespiegel, een risicofactor voor trombose en andere niet-geïdentificeerde factoren. De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met longembolie in de anamnese.

#### Diabetes Mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines in het algemeen een verhoging veroorzaken van het bloedglucose gehalte en bij sommige patiënten, met een verhoogd risico op het verkrijgen van diabetes, kan een hyperglykemie optreden waarbij diabetische zorg dient te worden toegepast. Dit risico veroorzaakt door statins wordt echter gecompenseerd door de vermindering van vasculaire risicofactoren en dient daarom geen reden te zijn voor het stoppen van een behandeling met een statine. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol / L, BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>, verhoogd triglyceridengehalte, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch worden gecontroleerd volgens nationale richtlijnen.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt door patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, Lapse lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen officieel interactieonderzoek voor Pravafenix uitgevoerd. Het gelijktijdig gebruik van de werkzame stoffen bij patiënten in klinische onderzoeken heeft echter niet tot onverwachte interacties geleid. De volgende verklaringen bevatten de informatie die over de afzonderlijke werkzame bestanddelen (fenofibraat en pravastatine) beschikbaar is.

#### Interacties relevant voor pravastatine

##### *Colestyramine/colestipol*

Gelijktijdige toediening leidde tot een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine met ongeveer 40 tot 50%. Er was geen klinisch significante afname van de biologische beschikbaarheid of het therapeutisch effect wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na colestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend.

##### *Ciclosporine*

Gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer viervoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de blootstelling aan pravastatine echter nog meer toenemen. Klinische en biochemische controle van patiënten die deze combinatie ontvangen, wordt aanbevolen.

##### *Geneesmiddelen die worden omgezet door cytochroom P450*

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate omgezet door het cytochroom P450-systeem. Daarom kunnen geneesmiddelen die worden omgezet door of remmers zijn van het cytochroom P450-systeem aan een stabiel schema met pravastatine worden toegevoegd zonder dat dit significante veranderingen in de plasmaspiegels van pravastatine tot gevolg heeft, zoals bij andere statinen is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor diverse geneesmiddelen, in het bijzonder voor substraten/remmers van CYP3A4, bv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9-remmers (bv. fluconazol).

In een van twee interactieonderzoeken met pravastatine en erytromycine werd een statistisch significante toename van de oppervlakte onder de curve (AUC) (70 %) en  $C_{\max}$  (121 %) van pravastatine waargenomen. In een vergelijkbaar onderzoek met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110 %) en  $C_{\max}$  (127 %) waargenomen. Hoewel deze veranderingen gering waren, is voorzichtigheid geboden wanneer pravastatine wordt gecombineerd met erytromycine of claritromycine.

##### *Fusidinezuur*

Interactie tussen de geneesmiddelen pravastatine en fusidinezuur kan leiden tot een verhoogd risico van rhabdomyolyse. Het risico van myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse kan hoger worden door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statinen. Gelijktijdige toediening van deze combinatie kan leiden tot een stijging van de plasmaconcentratie van beide middelen. Het mechanisme van deze interactie (hetzij farmacodynamisch, hetzij farmacokinetisch, of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen. Indien behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met pravastatine te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. Zie ook rubriek 4.4.

##### *Andere geneesmiddelen*

In interactieonderzoeken werden geen statistisch significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen wanneer pravastatine werd toegediend in combinatie met acetylsalicylzuur, antacida (bij gebruik één uur vóór pravastatine), nicotinezuur of probucol.

#### Interacties relevant voor fenofibraat

##### *Galzuurbindende hars*

Galzuurbindende harsen verminderen vaak de absorptie van geneesmiddelen en bij gelijktijdige toediening moet fenofibraat 1 uur voor of 4 tot 6 uur na de hars worden ingenomen om de absorptie van fenofibraat niet te belemmeren.

### *Orale antistollingsmiddelen*

Fenofibraat versterkt het effect van orale antistollingsmiddelen en kan het risico op bloedingen vergroten. Aanbevolen wordt de dosis van antistollingsmiddelen bij aanvang van de behandeling met ongeveer een derde te verlagen en vervolgens zo nodig geleidelijk aan te passen op basis van controle van de INR (International Normalised Ratio). Deze combinatie wordt derhalve niet aanbevolen.

### *Ciclosporine*

Er zijn enkele ernstige gevallen van reversibele nierfunctiestoornis gemeld tijdens gelijktijdige toediening van fenofibraat en ciclosporine. Daarom moet de nierfunctie van deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd en de behandeling met fenofibraat worden gestaakt in geval van een sterke verandering in laboratoriumparameters.

### Interactie met voedsel

Pravafenix moet met voedsel worden ingenomen, omdat voedsel de biologische beschikbaarheid van fenofibraat verbetert (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

In alle klinische onderzoeken werden patiënten geïnstrueerd om Pravafenix dagelijks bij de avondmaaltijd in te nemen en vóór de behandeling ingestelde dieetbeperkingen voort te zetten. Omdat actuele veiligheids- en werkzaamheidsgegevens zijn gebaseerd op toediening met voedsel en met dieetbeperkingen, wordt aanbevolen Pravafenix met voedsel toe te dienen (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

#### *Pravafenix*

Er zijn geen gegevens over het gecombineerde gebruik van pravastatine en fenofibraat bij zwangere vrouwen. De combinatie is niet getest in onderzoek naar reproductietoxiciteit. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Voor zover pravastatine gecontra-indiceerd is (zie hierna), is Pravafenix daarom gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

#### *Pravastatinenatrium*

Pravastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden toegediend wanneer het onwaarschijnlijk is dat ze zwanger worden en wanneer ze zijn geïnformeerd over het mogelijke risico. Aanbevolen wordt vrouwen die zwanger kunnen worden, extra te waarschuwen om te zorgen dat ze goed doordrongen zijn van het mogelijke risico van behandeling met pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een patiënte zwanger wordt of wil worden, moet de arts hiervan onmiddellijk op de hoogte worden gesteld en moet het gebruik van pravastatine worden gestaakt vanwege het mogelijke risico voor de foetus.

#### *Fenofibraat*

Er zijn geen gegevens over het gebruik van fenofibraat bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen teratogene effecten gebleken. Embryotoxische effecten zijn gebleken bij doses die toxisch waren voor het moederdier (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

### Borstvoeding

#### *Pravafenix*

Er is met Pravafenix geen onderzoek onder zogende dieren uitgevoerd. Gezien de contra-indicatie voor pravastatine tijdens borstvoeding is Pravafenix daarom gecontra-indiceerd tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven (zie rubriek 4.3).

#### *Pravastatinenatrium*

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Daarom is pravastatine gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### *Fenofibraat*

Fenofibraat wordt uitgescheiden in de melk van vrouwtjesratten.

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van fenofibraat en/of metabolieten in humane moedermelk.

### Vruchtbaarheid

In onderzoek naar reproductietoxiciteit zijn voor fenofibraat noch voor pravastatine effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij het gecombineerde gebruik van fenofibraat en pravastatine.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Pravafenix heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het gebruik van machines moet er echter wel rekening mee worden gehouden dat tijdens de behandeling duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden.

### **4.8 Bijwerkingen**

In klinische onderzoeken hebben meer dan 1566 patiënten Pravafenix ontvangen. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en voorbijgaand van aard.

#### Totale bijwerkingen met Pravafenix

Hieronder staan de klinische bijwerkingen die door de onderzoekers zijn gemeld.

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt geordend: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Diabetes mellitus verergerd, obesitas	Soms
Psychische stoornissen	Slaapstoornissen waaronder slapeloosheid en nachtmerries	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Opgezette buik, buikpijn, pijn in de bovenbuik, obstipatie, diarree, droge mond, dyspepsie, oprispingen, flatulentie, misselijkheid, abdominaal ongemak, braken	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminasen verhoogd	Vaak
	Leverpijn, gammaglutamyltransferase verhoogd	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus, urticaria	Soms
Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, rugpijn, creatinekinase in bloed verhoogd, spierspasmen, skeletspierstelselpijn, myalgie, pijn in extremiteit	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloedcreatinine verhoogd, renale creatinineklaring verlaagd, renale creatinineklaring verhoogd, nierfalen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte	Soms



Onderzoeken	Bloedcholesterol verhoogd, bloedtriglyceriden verhoogd, low-density-lipoproteïne verhoogd, gewicht verhoogd	Soms
-------------	---	------

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Skeletspieren:* Opvallende en aanhoudende verhogingen van creatinekinase (CK) zijn zelden gemeld. In klinisch onderzoek was de incidentie van belangrijke verhogingen van creatinekinase ( $CK \geq 3 \times ULN$ ,  $\leq 5 \times ULN$ ) 1,92 % voor patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Klinisch belangrijke verhogingen van creatinekinase ( $CK \geq 5 \times ULN$ ,  $\leq 10 \times ULN$  zonder spiërsymptomen) werden gezien bij 0,38 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Een klinisch belangrijke verhoging ( $CK \geq 10 \times ULN$  zonder spiërsymptomen) werd gezien bij 0,06 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. (Zie rubriek 4.4.)

*Leverreacties:* Opvallende en aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen zijn zelden gemeld. In klinisch onderzoek was de incidentie van belangrijke verhogingen van serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT  $\geq 3 \times ULN$ ,  $\leq 5 \times ULN$ ) 0,83 % voor patiënten die met Pravafenix werden behandeld. Klinisch belangrijke verhogingen van serumtransaminasen (ALAT en/of ASAT  $\geq 5 \times ULN$ ) werden gezien bij 0,38 % van de patiënten die met Pravafenix werden behandeld. (Zie rubriek 4.4.)

Aanvullende informatie over de afzonderlijke werkzame bestanddelen van de vaste dosiscombinatie Pravafenix bevat pravastatine en fenofibraat. Hieronder staan aanvullende bijwerkingen die samenhangen met het gebruik van pravastatine of fenofibraat bevattende geneesmiddelen en tijdens klinische onderzoeken of postmarketingervaring zijn waargenomen. Deze bijwerkingen kunnen mogelijk optreden bij gebruik van Pravafenix. De frequentiecategorieën zijn gebaseerd op informatie uit de samenvattingen van de productkenmerken voor pravastatine en fenofibraat die in de EU beschikbaar zijn.

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking (fenofibraat)	Bijwerking (pravastatine)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoening en	Hemoglobine verlaagd, wittebloedceltelling verlaagd		Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Vermoeidheid en vertigo		Zelden
		Perifere polyneuropathie	Zeer zelden
Oogaandoeningen		Visuele stoornis (waaronder wazig zien en dubbelzien)	Soms
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolie (longembolie, diepe veneuze trombose)*		Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening en	Interstitiële longziekte		Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Cholelithiase		Soms
		Geelzucht, fulminante hepatische necrose	Zeer zelden
	Geelzucht, complicaties van cholelithiase (bv. cholecystitis, cholangitis, galkoliek, enz.)		Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, hoofdhuid-/haarafwijkingen (waaronder alopecia)	Soms

	Alopecia, fotosensibiliteitsreacties		Zelden
Skeletspierstelsel-, bot- en bindweefsel-aandoening en	Spieraandoening (bv. myositis, spierzwakte)		Soms
		Rabdomyolyse, wat gepaard kan gaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4); myositis, polymyositis. Op zichzelf staande gevallen van peesaandoeningen, soms gecompliceerd door scheuring	Zeer zelden
	Rabdomyolyse		Niet bekend
Nier- en urine-wegaandoeningen		Abnormale urinelozing (waaronder dysurie, frequentie, nycturie)	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Seksuele disfunctie	Seksuele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen		Vermoeidheid	Soms
Onderzoeken	Bloedureum verhoogd		Zelden

\* In het FIELD-onderzoek (fenofibraatonderzoek), een gerandomiseerde placebogecontroleerde proef onder 9795 patiënten met type 2 diabetes mellitus, werd een statistisch significante stijging van het aantal gevallen van pancreatitis waargenomen bij patiënten die fenofibraat ontvingen ten opzichte van patiënten die placebo ontvingen (0,8 % versus 0,5 %;  $p = 0,031$ ). In hetzelfde onderzoek is een statistisch significante stijging van de incidentie van longembolie gemeld (0,7 % in de placebogroep versus 1,1 % in de fenofibraatgroep;  $p = 0,022$ ), evenals een statistisch niet-significante stijging van diepe veneuze trombose (placebo 1,0 % [48/4900 patiënten] versus fenofibraat 1,4 % [67/4895 patiënten];  $p = 0,074$ ).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij sommige statinen:

- Nachmerries;
- geheugenverlies;
- depressie;
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes Mellitus: Het ontstaan van diabetes mellitus is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter bloed glucosegehalte  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogd triglyceride gehalte, een verleden met hypertensie)

#### 4.9 Overdosering

In geval van een overdosis moeten symptomatische en ondersteunende maatregelen worden getroffen.

##### Pravastatine

Gemelde gevallen van overdosering waren asymptomatisch en leidden niet tot afwijkende laboratoriumuitslagen. Er is geen specifiek tegengif bekend. Bij een vermoeden van een overdosis moet de patiënt asymptomatisch worden behandeld en moeten zo nodig de juiste ondersteunende maatregelen worden getroffen.

##### Fenofibraat

Er is geen specifiek tegengif bekend. Bij een vermoeden van een overdosis moet de patiënt asymptomatisch worden behandeld en moeten zo nodig de juiste ondersteunende maatregelen worden getroffen. Fenofibraat kan niet worden geëlimineerd via hemodialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenwijzigende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers in combinatie met andere lipidenwijzigende middelen, ATC-code: C10BA03

#### Farmacodynamische effecten

Pravafenix bevat fenofibraat en pravastatine, die verschillende werkingsmechanismen hebben en additieve effecten vertonen wat betreft reductie van serumlipiden. De volgende verklaringen beschrijven de farmacodynamische/farmacokinetische eigenschappen van de afzonderlijke werkzame bestanddelen van Pravafenix.

#### *Fenofibraat*

Fenofibraat is een fibrinezuurderivaat waarvan de lipidenwijzigende effecten bij de mens worden gemedieerd door activering van de 'peroxisome proliferator activated receptor type alpha' (PPAR $\alpha$ ). Onderzoek met fenofibraat naar lipoproteïnefracties laat dalingen van de concentraties LDL- en VLDL-cholesterol zien. De concentraties HDL-cholesterol worden vaak verhoogd. LDL- en VLDL-triglyceriden worden verlaagd. Het totale effect is een verlaging van de verhouding tussen low- en very-low-density-lipoproteïnen enerzijds en high-density-lipoproteïnen anderzijds.

De lipidenverlagende eigenschappen van fenofibraat die in de klinische praktijk worden gezien, zijn verklaard in transgene muizen (in vivo) en in gekweekte humane hepatocyten door activering van de PPAR $\alpha$ . Via dit mechanisme verhoogt fenofibraat de lipolyse en eliminatie van triglyceridenrijke deeltjes uit plasma door activering van lipoproteïnelipase en verlaging van de aanmaak van apoproteïne C-III. Activering van PPAR $\alpha$  induceert ook een toename van de synthese van apoproteïne A-I en A-II en HDL-cholesterol.

Urinezuurspiegels in plasma worden verhoogd bij ongeveer 20 % van de patiënten met hyperlipidemie, met name bij patiënten met type IV van deze aandoening. Fenofibraat heeft een uricosurisch effect, waardoor deze patiënten extra baat hebben bij dit middel.

#### *Pravastatine*

Pravastatine is een competitieve remmer van 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym-A (HMG-CoA)-reductase, het enzym dat de vroege snelheidsbepalende stap in de biosynthese van cholesterol katalyseert, en zorgt op twee manieren voor het lipidenverlagende effect. In de eerste plaats zorgt de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA-reductase voor een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit leidt tot een toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakken en een verhoogd receptorgemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol.

In de tweede plaats verlaagt pravastatine de aanmaak van LDL door de hepatische synthese van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol, te remmen.

Bij zowel gezonde proefpersonen als patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatine de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden. HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

#### *Pravafenix*

De respectieve effecten van pravastatine en fenofibraat vullen elkaar aan. Pravastatine is effectiever in het verlagen van LDL-C en totaal cholesterol maar heeft slechts bescheiden effecten op triglyceriden (TG) en HDL-C, terwijl fenofibraat zeer effectief is in het verlagen van TG en het verhogen van HDL-C, maar weinig effect heeft op LDL-C.

Daarnaast hebben fibraten de eigenschap dat ze de grootte en dichtheid van LDL-C-deeltjes wijzigen, waardoor deze minder atherogeen worden.

Van fibraten en statinen in combinatie is ook aangetoond dat ze de transcriptionele activiteiten van PPAR $\alpha$ -receptoren synergistisch verhogen.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn vier multicentrische onderzoeken met Pravafenix 40 mg/160 mg, pravastatine 40 mg of simvastatine 20 mg uitgevoerd: drie onderzoeken kenden een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, met werkzame stof gecontroleerde periode met een open-label verlengingsfase en één onderzoek bestond uit een 24 weken durend open-label onderzoek.

In totaal werden in deze onderzoeken in Europa en de VS 1637 patiënten opgenomen die onvoldoende hadden gereageerd op monotherapie met pravastatine 40 mg of simvastatine 20 mg.

In de centrale, Europese, multicentrische, 64 weken durende klinische proef die een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, double-dummy, tweearmige, parallelle onderzoeksperiode omvatte, werden 248 patiënten met een hoog vasculair risico en gemengde dyslipidemie gerandomiseerd naar een van de twee behandelgroepen: Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg. Alleen patiënten die na 8 weken met pravastatine 40 mg (1 tablet eenmaal daags) niet hun NCEP ATP III-streefwaarde voor LDL-C en triglyceriden (LDL >2,6 mmol/l [100 mg/dl] en TG >1,7 mmol/l [150 mg/dl]) hadden bereikt, werden gerandomiseerd. Patiënten die Pravafenix 40 mg/160 mg ontvingen, werden vergeleken met patiënten die pravastatine 40 mg ontvingen: Pravafenix zorgde voor een significante verlaging van niet-HDL-C, LDL-C en TG en een significante verhoging van HDL-C, in grotere mate dan pravastatine 40 mg (tabel).

#### **Gemiddelde procentuele veranderingen vanaf de uitgangssituatie tot week 12 voor patiënten behandeld met Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg eenmaal daags**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N <sup>a</sup> = 120 Gemiddelde (%) $\pm$ SE <sup>b</sup>	Pravastatine 40 mg N <sup>a</sup> = 119 Gemiddelde (%) $\pm$ SE <sup>b</sup>	Pravafenix versus pravastatine p-waarde <sup>c</sup>
Niet-HDL-C (mg/dl)	-14,1 $\pm$ 1,78	-6,1 $\pm$ 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 $\pm$ 1,75	-5,9 $\pm$ 1,76	0,019
HDL-C (mg/dl)	+6,5 $\pm$ 1,12	+2,3 $\pm$ 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 $\pm$ 4,37	-2,0 $\pm$ 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 $\pm$ 1,37	-4,4 $\pm$ 1,38	0,006
Apo A <sub>1</sub> (g/l)	+5,5 $\pm$ 0,99	+2,8 $\pm$ 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 $\pm$ 1,57	-3,8 $\pm$ 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A <sub>1</sub>	-16,3 $\pm$ 1,66	-6,0 $\pm$ 1,61	<0,0001
Fibrinogeen (g/l)	-8,8 $\pm$ 1,80	+1,4 $\pm$ 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 $\pm$ 0,61	+0,6 $\pm$ 0,70	0,003

<sup>a</sup> Aantal patiënten

<sup>b</sup> Gemiddelde procentuele verandering (kleinste kwadratengemiddelde  $\pm$  standaardfout) tussen uitgangswaarde na 8 weken met pravastatine 40 mg en waarde na 12 aanvullende weken met Pravafenix 40 mg/160 mg of pravastatine 40 mg

<sup>c</sup> Paarsgewijze p-waarde is significant als <0,05

De effecten van Pravafenix 40 mg/160 mg werden bevestigd in een vergelijkbare multicentrische, 64 weken durende proef met een 12 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde fase in een onderzoek dat in de VS werd uitgevoerd, waarbij Pravafenix 40 mg/160 mg werd vergeleken met fenofibraat 160 mg als monotherapie en pravastatine 40 mg als monotherapie bij patiënten met gemengde dyslipidemie. Het incrementele voordeel van Pravafenix 40 mg/160 mg wat betreft de belangrijkste lipidenparameters versus pravastatine 40 mg en fenofibraat 160 mg als monotherapie werd eveneens vastgesteld.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Pravafenix in alle subgroepen van pediatrische patiënten met aandoeningen van het lipoproteïenmetabolisme en andere vormen van hyperlipidemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Er is geen klinisch significante farmacokinetische interactie waargenomen bij gelijktijdige toediening van fenofibraat en pravastatine.

#### Absorptie

Pravafenix was bio-equivalent met gelijktijdig toegediend fenofibraat en pravastatine in een onderzoek naar een enkele dosis. Uit de resultaten van een onderzoek naar meerdere doses bleek echter dat het middel niet bio-equivalent is, omdat de biologische beschikbaarheid van de fenofibraatcomponent van de combinatie na meerdere toedieningen 20 % lager is. Dit is het gevolg van het vetbestanddeel van de maaltijd.

Daarom kon de vaste dosiscombinatie (Pravafenix) niet als uitwisselbaar met de vrije gelijktijdige toediening van de enkelvoudige middelen fenofibraat en pravastatine worden beschouwd.

Een farmacokinetisch onderzoek naar toediening van een enkele dosis Pravafenix is uitgevoerd in gevoede en nuchtere toestand. De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat voedsel gevolgen heeft voor de snelheid en mate van absorptie van de vaste dosiscombinatie. De biologische beschikbaarheid van fenofibrinezuur na toediening van een enkele dosis van de combinatie fenofibraat-pravastatine 160/40 mg is in nuchtere toestand lager. De daling van de  $AUC_t$ ,  $AUC_\infty$  en  $C_{max}$  van fenofibrinezuur (puntschatting) bedraagt respectievelijk 30,94 %, 10,9 % en 68,71 %.

De biologische beschikbaarheid van pravastatine na toediening van een enkele dosis van het testmiddel fenofibraat-pravastatine 160/40 mg in nuchtere toestand is hoger dan na een enkele dosis van het middel in gevoede toestand. De toename van de  $AUC_\infty$ ,  $AUC_t$  en  $C_{max}$  bedraagt respectievelijk 111,88 %, 114,06 % en 115,28 %. Aanbevolen wordt de vaste combinatie, net als diverse formuleringen van fenofibraat, met voedsel in te nemen, omdat de biologische beschikbaarheid van fenofibraat bij toediening met voedsel wordt verhoogd en de lipidenverlagende werkzaamheid van pravastatine hierdoor niet wordt gewijzigd.

#### *Pravastatine*

Pravastatine wordt oraal in de werkzame vorm toegediend. Het middel wordt snel geabsorbeerd; de piekserumconcentratie wordt 1 tot 1,5 uur na inname bereikt. Gemiddeld wordt 34 % van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd, met een absolute biologische beschikbaarheid van 17 %.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal leidt tot een verminderde biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagende effect van pravastatine is bij inname met of zonder voedsel gelijk.

Na absorptie ondergaat 66 % van de pravastatine een *first-pass*-extractie door de lever, de belangrijkste werkingsplaats van het middel en ook de belangrijkste plaats waar cholesterolsynthese en klaring van LDL-cholesterol plaatsvinden. Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat pravastatine naar de hepatocyten wordt getransporteerd en beduidend minder door andere cellen wordt opgenomen. Gezien deze aanzienlijke *first pass* door de lever hebben de plasmaconcentraties van pravastatine slechts een beperkte waarde bij het voorspellen van het lipidenverlagende effect.

De plasmaconcentraties zijn recht evenredig met de toegediende doses.

### *Fenofibraat*

De maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) treden binnen 4 tot 5 uur na orale toediening op. De plasmaconcentraties zijn bij continue behandeling bij elke willekeurige persoon stabiel. De absorptie van fenofibraat neemt toe bij toediening met voedsel. Het effect van voedsel neemt toe naarmate het voedsel meer vet bevat: hoe meer lipiden in het voedsel, hoe groter de biologische beschikbaarheid van fenofibraat.

### Distributie

#### *Pravastatine*

Ongeveer 50 % van de circulerende pravastatine is gebonden aan plasma-eiwitten. Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg. Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt in de moedermelk uitgescheiden.

#### *Fenofibraat*

Fenofibrinezuur wordt sterk gebonden aan plasma-albumine (meer dan 99 %).

### Biotransformatie en eliminatie

#### *Pravastatine*

Pravastatine wordt niet significant door cytochroom P450 gemetaboliseerd en lijkt ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne te zijn, maar veeleer een substraat van andere transporteiwitten.

Na orale toediening wordt 20 % van de aanvankelijke dosis uitgescheiden in de urine en 70 % in de feces. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van orale pravastatine bedraagt 1,5 tot 2 uur.

Na intraveneuze toediening wordt 47 % van de dosis via de renale excretie geëlimineerd en 53 % door biliaire excretie en biotransformatie. Het belangrijkste afbraakproduct van pravastatine is de 3- $\alpha$ -hydroxy-isomere metaboliet. De remmingsactiviteit van deze metaboliet op HMG-CoA-reductase is een factor tien tot veertig lager dan die van pravastatine.

De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, wat wijst op tubulaire secretie.

#### *Fenofibraat*

In het plasma kan geen ongewijzigd fenofibraat worden gevonden, terwijl de belangrijkste metaboliet fenofibrinezuur is. Het middel wordt voornamelijk in de urine uitgescheiden. Binnen 6 dagen vindt vrijwel volledige eliminatie plaats. Fenofibraat wordt voornamelijk uitgescheiden in de vorm van fenofibrinezuur en het glucuronideconjugaat ervan. Bij oudere patiënten is de schijnbare totale plasmaklaring van fenofibrinezuur ongewijzigd. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fenofibrinezuur bedraagt ongeveer 20 uur.

In kinetisch onderzoek na toediening van een enkele dosis en continue behandeling is aangetoond dat het middel zich niet ophoopt. Fenofibraat wordt niet geëlimineerd via hemodialyse.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De veiligheid van gelijktijdige toediening van pravastatine en fenofibraat is beoordeeld bij ratten. De toxicologische bevindingen in deze onderzoeken met gelijktijdige toediening kwamen overeen met de bevindingen bij afzonderlijke toediening van pravastatine en fenofibraat.

### Pravastatine

Gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan de risico's die kunnen worden verwacht als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme.

Onderzoek naar herhaalde doses wijst erop dat pravastatine in wisselende mate hepatotoxiciteit en myopathie kan veroorzaken; in het algemeen werden alleen substantiële effecten op deze weefsels waargenomen bij doses die een factor 50 of meer hoger waren dan de maximale dosis in mg/kg bij de

mens. In-vitro- en in-vivo-onderzoek naar de genetische toxiciteit leverde geen aanwijzingen voor mutageen potentieel op. In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek met pravastatine bij muizen bleken doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (> 310 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens) een statistisch significante toename van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannetjes en vrouwtjes te veroorzaken, en van longadenomen alleen bij vrouwtjes. Een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten toonde aan dat een dosering van 100 mg/kg/dag (125 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens) een statistisch significante toename van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen alleen bij mannetjes veroorzaakte.

#### Fenofibraat

Onderzoek naar chronische toxiciteit heeft geen relevante informatie over de specifieke toxiciteit van fenofibraat opgeleverd. Onderzoek naar mutageniteit van fenofibraat was negatief. Bij ratten en muizen zijn bij hoge doseringen levertumoren aangetroffen, die toe te schrijven zijn aan de proliferatie van peroxisomen. Deze veranderingen zijn specifiek voor kleine knaagdieren en niet bij andere diersoorten waargenomen. Ze hebben geen relevantie voor het therapeutisch gebruik bij de mens. Onderzoek bij muizen, ratten en konijnen heeft geen teratogeen effect aan het licht gebracht. Embryotoxische effecten zijn waargenomen bij doses die toxisch waren voor het moederdier. Verlenging van de zwangerschapsduur en problemen tijdens de bevalling zijn waargenomen bij hoge doses. Er is geen enkele aanwijzing voor een effect op de vruchtbaarheid gevonden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Ascorbylpalmitaat  
Povidon K29-32  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat  
Talk  
Triacetine  
Natriumwaterstofcarbonaat  
Lauroylmacrogolglyceriden type 1500  
Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 20 000

#### Omhulsel van de capsule

Gelatine  
Indigokarmijn (E132)  
IJzeroxide zwart (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide geel (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Polyamide-aluminium-pvc/aluminium blisterverpakkingen  
2 jaar.

HDPE-flesjes

3 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polyamide-aluminium-pvc/aluminium blisterverpakkingen met 30, 60 of 90 harde capsules.

Ondoorzichtige witte HDPE-flesjes met 14,30, 60 of 90 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.

Rue de la Pastorale 26-28

B-1080 Brussel

België

Tel. +32 (2) 411 48 28

Fax +32 (2) 411 28 28

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/679/001-007

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2011

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).



**BIJLAGE II**

- A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

## **A. HOUDER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

## **B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

### **Geneesmiddelenbewakingssysteem**

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1. van de aanvraag voor de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het middel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

### **Risk Management plan**

De vergunninghouder stelt zich verplicht om de onderzoeken en verdere maatregelen ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking uit te voeren zoals uitgewerkt in het Pharmacovigilance Plan en zoals overeengekomen in versie 0.6 van het Risk Management Plan (RMP), opgenomen in module 1.8.2. van de aanvraag voor de handelsvergunning en in enige daaropvolgende, door de CHMP goedgekeurde herziening van het RMP.

Conform de richtlijn van de CHMP met betrekking tot risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, moet de herziening van een RMP gelijktijdig met het eerstvolgende Periodic Safety Update Report (PSUR) worden ingediend.

Bovendien moet een herziening van het RMP worden ingediend:

- wanneer er nieuwe informatie beschikbaar is die van invloed kan zijn op de bestaande veiligheidsspecificatie (Safety Specification), het Pharmacovigilance Plan of maatregelen voor risicominimalisatie;
- binnen 60 dagen nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of risicominimalisatie) is bereikt;
- op verzoek van het EMA.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules  
Pravastatine/fenofibraat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules  
60 harde capsules  
90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pravafenix

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules  
Pravastatine/fenofibraat

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

SMB

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR FLESSEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules  
Pravastatine/fenofibraat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules  
30 harde capsules  
60 harde capsules  
90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Pravafenix

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLES VOOR 30 HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules  
Pravastatine/fenofibraat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/679/004 30 harde capsules

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLES VOOR 60 EN 90 HARDE CAPSULES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules  
Pravastatine/fenofibraat

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules  
90 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussel  
België

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

### Pravafenix 40 mg/160 mg harde capsules Pravastatine/fenofibraat

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

#### 1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

De naam van dit geneesmiddel is Pravafenix. Het bevat twee werkzame stoffen: pravastatine en fenofibraat. Beide zijn cholesterol-/lipidenwijzigende geneesmiddelen.

#### Pravafenix wordt bij volwassenen in aanvulling op een vetarm dieet gebruikt

- om de concentratie ‘slechte’ cholesterol (LDL-cholesterol) te verlagen. Dit wordt bereikt door verlaging van de concentratie totale cholesterol en vetten (triglyceriden) in het bloed;
- om de concentratie ‘goede’ cholesterol (HDL-cholesterol) te verhogen.

#### Wat moet ik weten over cholesterol en triglyceriden?

Cholesterol is een van de vetten die in uw bloed voorkomen. Uw totale cholesterol bestaat voornamelijk uit LDL- en HDL-cholesterol.

LDL-cholesterol wordt vaak ‘slechte’ cholesterol genoemd, omdat het zich op de wanden van uw slagaderen kan afzetten en plaque kan vormen. Na verloop van tijd kunnen uw slagaderen door deze plaquevorming verstopt raken. Een verstopping kan de bloedtoevoer naar vitale organen als het hart en de hersenen vertragen of blokkeren. Een geblokkeerde bloedtoevoer kan een hartinfarct of een beroerte veroorzaken.

HDL-cholesterol wordt vaak ‘goede’ cholesterol genoemd, omdat het helpt voorkomen dat het ‘slechte’ cholesterol zich in de slagaderen afzet en omdat het bescherming biedt tegen hartziekten.

Triglyceriden zijn een ander soort vet dat in het bloed voorkomt. Ze kunnen de kans op hartproblemen vergroten.

De meeste mensen merken in het begin niets van cholesterolproblemen. Uw arts kan uw cholesterol meten met een eenvoudige bloedtest. Maak regelmatig een afspraak met uw arts om uw cholesterolgehalte te laten controleren.

**Pravafenix wordt gebruikt om bij patiënten met een verhoogd risico op hartziekten het cholesterol- en triglyceridengehalte in het bloed te verbeteren wanneer het gehalte ‘slechte’ cholesterol voldoende onder controle kan worden gehouden met alleen pravastatine (een statine, een cholesterolverlagend geneesmiddel).**

## **2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor fenofibraat, pravastatine of een van de andere stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6: Aanvullende informatie.
- U heeft een leveraandoening.
- U bent jonger dan 18 jaar.
- U heeft een nieraandoening.
- U heeft een fotoallergie (allergische reactie die wordt veroorzaakt door zonlicht of blootstelling aan UV-licht) of fototoxische reacties (beschadiging van de huid door blootstelling aan zonlicht of UV-licht) gehad tijdens een behandeling met fibraten (lipidenwijzigende geneesmiddelen) of ketoprofen (een ontstekingsremmend middel dat via de mond wordt ingenomen of op de huid wordt aangebracht bij spier- en botaandoeningen, of wordt ingenomen tegen jicht of menstruatiepijn).
- U heeft een galblaasaandoening.
- U heeft pancreatitis (alvleesklierontsteking met als gevolg buikpijn).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.
- U heeft in het verleden spierproblemen gehad tijdens een behandeling met zogeheten ‘statinen’ (cholesterolverlagende middelen zoals simvastatine, atorvastatine, pravastatine of rosuvastatine) of fibraten (zoals fenofibraat en bezafibraat).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, mag u Pravafenix niet gebruiken. Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker voordat u Pravafenix gebruikt.

### Kinderen

Gebruik Pravafenix niet als u jonger dan 18 bent.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Voordat u Pravafenix gebruikt, moet u het uw arts vertellen als u medische problemen heeft of heeft gehad.

- Breng uw arts op de hoogte van al uw medische aandoeningen, ook eventuele allergieën.
- Vertel het uw arts als u grote hoeveelheden alcohol drinkt (zie de rubriek ‘Waarop moet u letten met eten en drinken’ hierna).
- Uw arts moet uw bloed laten onderzoeken voordat u met Pravafenix begint. Dit onderzoek is bedoeld om te controleren of uw lever en nieren goed werken.
- Uw arts kan ook bloedonderzoek laten uitvoeren om te controleren of uw lever goed werkt nadat u met Pravafenix bent begonnen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid of zwakte. In zeldzame gevallen kunnen namelijk ernstige spierproblemen optreden, zoals spierafbraak met als gevolg nierbeschadiging, en zeer zelden zijn sterfgevallen voorgekomen.

Bepaalde patiënten hebben een hoger risico op spierafbraak. Vertel het uw arts als een van de volgende situaties op u van toepassing is:

- lever- of nierproblemen;
- schildklierproblemen;
- u bent ouder dan 70 jaar;
- u heeft in het verleden spierproblemen gehad tijdens een behandeling met cholesterolverlagende geneesmiddelen als statinen of fibraten;
- u gebruikt een geneesmiddel dat fusidinezuur heet (een geneesmiddel tegen bacteriële infectie), of u hebt dit in de afgelopen 7 dagen gebruikt of gekregen
- u of naaste familieleden van u hebben een erfelijke spierziekte;
- u heeft alcoholproblemen (regelmatig gebruik van grote hoeveelheden alcohol).



Neem voordat u Pravafenix gebruikt contact op met uw arts of apotheker als u ernstige ademhalingsinsufficiëntie heeft, bv. problemen met de ademhaling waaronder aanhoudende niet-productieve (droge) hoest, of als uw algehele gezondheid achteruitgaat, bv. door vermoeidheid, gewichtsverlies en/of kortademigheid of koorts.

Als u een of meer van deze klachten krijgt, moet u stoppen met het gebruik van Pravafenix en uw arts inlichten.

Als u dit geneesmiddel gebruikt zal uw arts u nauwgezet controleren als u diabetes heeft of als u een verhoogd risico loopt om diabetes te ontwikkelen. U loopt mogelijk een verhoogd risico om diabetes te ontwikkelen als u een hoog suiker of vetgehalte in uw bloed heeft en tegelijkertijd overgewicht en een hoge bloeddruk heeft.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Pravafenix nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Het is belangrijk dat u uw arts inlicht als u al met een van de volgende middelen wordt behandeld:

- galzuurbindende harsen zoals colestyramine/colestipol (geneesmiddelen die het cholesterolgehalte verlagen), omdat deze middelen de werking van Pravafenix beïnvloeden;
- ciclosporine (een geneesmiddel dat vaak wordt gebruikt voor patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan);
- geneesmiddelen die het ontstaan van bloedstolsels voorkomen, zoals warfarine, fluindion, fenprocoumon of acenocoumarol (antistollingsmiddelen);
- een antibioticum zoals erytromycine of claritromycine ter behandeling van door bacteriën veroorzaakte infecties;
- fusidinezuur: gebruik geen fusidinezuur (een geneesmiddel tegen bacteriële infecties) wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Zie ook rubriek 4 van deze bijsluiter.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

- Neem Pravafenix altijd in bij de maaltijd, want op een lege maag wordt Pravafenix minder goed opgenomen.
- Beperk uw alcoholgebruik altijd tot een minimum. Als u zich zorgen maakt over hoeveel alcohol u tijdens het gebruik van dit geneesmiddel mag drinken, bespreekt u dit dan met uw arts.

Volg in geval van twijfel het advies van uw arts op.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Gebruik Pravafenix niet als u zwanger bent, zwanger wilt worden of vermoedt dat u zwanger bent. Als u zwanger wilt worden of zwanger wordt, moet u uw arts hiervan onmiddellijk op de hoogte stellen. Het gebruik van het geneesmiddel moet dan worden stopgezet vanwege het mogelijke risico voor de foetus.

Gebruik Pravafenix niet als u borstvoeding geeft.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Pravafenix heeft gewoonlijk geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Als u tijdens de behandeling last krijgt van duizeligheid of wazig of dubbel zien, vergewis u er dan van dat u in staat bent om een voertuig te besturen of een machine te gebruiken voordat u dat doet.

### **Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden**

Pravafenix bevat een suiker dat lactose wordt genoemd. Heeft uw arts u verteld dat u sommige suikers niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

### **3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?**

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- Voordat u Pravafenix gaat gebruiken, moet u een cholesterolverlagend dieet volgen.
- Tijdens het gebruik van Pravafenix moet u doorgaan met dit dieet.

De gebruikelijke dosering voor volwassenen is één capsule die dagelijks bij de avondmaaltijd wordt ingenomen. Slik de capsule door met water. Het is belangrijk dat u de capsule met voedsel inneemt, omdat het middel minder goed werkt als uw maag leeg is.

Wanneer uw arts Pravafenix samen met colestyramine of een andere galzuurbindende hars (cholesterolverlagende middelen) heeft voorgeschreven, moet u Pravafenix 1 uur vóór of 4 tot 6 uur na de hars innemen. Colestyramine en andere galzuurbindende harsen zorgen er namelijk vaak voor dat andere geneesmiddelen minder goed worden opgenomen wanneer ze te kort na elkaar worden gebruikt, en kunnen er dus toe leiden dat Pravafenix niet goed wordt opgenomen. Als u een middel tegen indigestie (maagzuurremmer) gebruikt, moet u Pravafenix 1 uur na dit middel innemen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Neem contact op met uw arts of apotheker.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de normale hoeveelheid Pravafenix de volgende dag gewoon op de gebruikelijke tijd in.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Pravafenix zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals elk geneesmiddel kan Pravafenix bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Gaan de bijwerkingen niet weg na een paar dagen of voelt u zich anderszins niet lekker? Neem dan contact op met uw arts voordat u de volgende dosis inneemt.

Vertel het uw arts direct als u last heeft van onverklaarbare spierpijn of krampen, gevoeligheid of zwakte. In zeer zeldzame gevallen kunnen namelijk ernstige spierproblemen optreden, zoals spierafbraak met als gevolg nierbeschadiging, en zeer zelden zijn sterfgevallen voorgekomen. Plotselinge ernstige allergische reacties met zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de luchtpijp kunnen ernstige ademhalingsproblemen veroorzaken. Dergelijke reacties komen zeer zelden voor maar kunnen ernstig zijn. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zo'n reactie krijgt.

**De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijke actie.**

#### **Vaak voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers)**

- Effecten op de spijsvertering: maag- of darmstoornissen (buikpijn, misselijkheid, braken, diarree en winderigheid, obstipatie, droge mond, pijn in de bovenbuik met een opgeblazen gevoel (dyspepsie), boeren).
- Effecten op de lever: verhoogde serumtransaminasen.

#### **Soms voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers)**

- Abnormale hartslag (hartkloppingen), vorming van bloedstolsels in aderen (diepe veneuze trombose) en afsluiting van de longslagaderen door bloedstolsels (longembolie).
- Huiduitslag, jeuk, netelroos of reacties op zonlicht of blootstelling aan UV-licht (fotosensibiliteitsreacties), afwijking van hoofdhuid/haar (bv. haaruitval).

- Effecten op het zenuwstelsel: duizeligheid (onvast gevoel), hoofdpijn, slaapstoornissen (waaronder slapeloosheid en nachtmerries), tintelingen (paresthesie).
- Spier- en gewrichtspijn (myalgie, artralgie), rugpijn, veranderingen in bepaalde uitslagen van bloedonderzoek naar de spierfunctie.
- Problemen met het gezichtsvermogen, zoals wazig of dubbel zien.
- Nierproblemen (verhoogde of verlaagde concentraties van bepaalde enzymen in het lichaam, aangetoond met een test), blaasproblemen (pijn bij het plassen, vaak plassen, 's nachts plassen), seksuele disfunctie.
- Vermoeidheid, zwakte, griepachtige ziekte.
- Overgevoeligheid.
- Verhoogde bloedcholesterol, verhoogde bloedtriglyceriden, verhoogde LDL, verhoogde gammaglutamyltransferase (verschillende leverenzymen), leverpijn (pijn rechtsboven in de buik met of zonder rugpijn), verhoogd gewicht.
- Ernstig overgewicht.
- Spierontsteking ( myositis), spierkrampen en -zwakte.

#### **Zelden voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers)**

- Daling van hemoglobine (zuurstoftransporterende kleurstof in het bloed) en leukocyten (witte bloedcellen).

#### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)**

- Leverontsteking (hepatitis) met verschijnselen als een lichte geelkleuring van de huid en het oogwit (geelzucht), buikpijn en jeuk.
- Spieraafbraak (rabdomyolyse), enkele gevallen van peesproblemen, soms gecompliceerd door scheuring.
- Tintelen en ongevoeligheid (perifere polyneuropathie).

#### **Mogelijke bijwerkingen die zijn gemeld met sommige statinen (zelfde type cholesterolverlagende middelen als pravastatine)**

- Geheugenverlies.
- Depressie.
- Problemen met de ademhaling waaronder aanhoudende (droge) hoest of kortademigheid, of koorts.
- Diabetes. Dit is meer waarschijnlijk als u een hoog suiker- en vetgehalte in uw bloed heeft en wanneer u tegelijkertijd overgewicht en een hoge bloeddruk heeft. Uw arts zal u regelmatig controleren tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blister/fles na EXP.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

## Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn fenofibraat en pravastatine. Elke harde capsule bevat 40 mg pravastatinenatrium en 160 mg fenofibraat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - *inhoud van de capsule:* lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, ascorbylpalmitaat, povidon, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, talk, triacetine, natriumwaterstofcarbonaat, lauroylmacrogolglyceriden, hydroxypropylcellulose, macrogol 20 000;
  - *omhulsel van de capsule:* gelatine, indigokarmijn (E132), zwart ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).

## Hoe ziet Pravafenix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De capsule is een harde capsule van gelatine met een olijfkleurig kapje en een lichtgroene romp, die een wasachtige wit-beige massa en een tablet bevat. De capsules worden geleverd in blisterverpakkingen van polyamide-aluminium-pvc/aluminium met 30, 60 of 90 capsules en in ondoorzichtige, witte plastic flesjes met 14, 30, 60 of 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale 26-28  
B-1080 Brussel  
België

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

Synapsis Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359.2.444.24.94

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### **Malta**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### **Danmark**

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

Galephar Pharma GmbH  
Tel: +49 7164 66 26

### **Norge**

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

### **Eesti**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### **Österreich**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### **Ελλάδα**

### **Polska**

Meditrina Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +30 210 67 26 260

**España**

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

**France**

Laboratoires SMB S.A.  
Tél: + 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.

**Lietuva**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

**Portugal**

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

**România**

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.

**Deze bijsluiter is goedgekeurd op 20/03/2013**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).