

**ANNEXE I**  
**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule contient 19 mg de lactose monohydrate et 33.3 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule, constituée d'un corps vert clair et d'une coiffe vert olive, contenant une masse cireuse de couleur blanc beige et un comprimé.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pravafenix est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) pour le traitement de l'hyperlipidémie mixte chez des patients adultes à haut risque cardiovasculaire afin de réduire le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de cholestérol HDL, lorsque le taux de cholestérol LDL est contrôlé de manière adéquate par 40 mg de pravastatine en monothérapie.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter un traitement par Pravafenix, les causes secondaires de dyslipidémie combinée doivent être exclues et les patients doivent suivre un régime standard hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant qu'ils devront continuer pendant toute la durée du traitement.

#### Posologie

La dose recommandée est d'une gélule par jour. Le régime alimentaire débuté avant l'instauration du traitement doit être continué.

Il convient de surveiller la réponse au traitement par mesure des lipides sériques. Une diminution rapide du taux de lipides sériques est habituellement observée à la suite du traitement, toutefois si une réponse suffisante n'est pas obtenue dans les trois mois, le traitement doit être interrompu.

#### Populations particulières

*Patients âgés ( $\geq 65$  ans)*

La mise en place du traitement par Pravafenix doit être décidée après l'évaluation de la fonction rénale (voir la rubrique 4.4 Affections du rein et des voies urinaires). Les données de sécurité disponibles chez le patient âgé de plus de 75 ans sont limitées, par conséquent, il convient d'être prudent.

#### *Insuffisance rénale*

Pravafenix est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min) (voir rubrique 4.3).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

#### *Insuffisance hépatique*

Pravafenix n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

#### *Population pédiatrique (< 18 ans)*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Pravafenix dans la population pédiatrique (< 18 ans) dans l'indication d'une dyslipidémie mixte (voir rubrique 4.3).

#### Mode d'administration

Voie orale.

La dose recommandée est d'une gélule par jour, à prendre pendant le repas du soir. Pravafenix est moins bien absorbé lorsque l'estomac est vide, il doit donc toujours être pris avec des aliments (voir rubriques 4.5 et 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- insuffisance hépatique sévère, y compris une cirrhose biliaire ou une affection hépatique évolutive, incluant des augmentations inexplicables et persistantes des paramètres de la fonction hépatique (telles qu'une augmentation des transaminases sériques) dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs de la normale (LSN) (voir rubrique 4.4)
- enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)
- insuffisance rénale modérée à sévère (définie par une clairance estimée de la créatinine < 60 ml/min)
- réaction connue de photosensibilisation ou de phototoxicité pendant un traitement par des fibrates ou du kétoprofène
- affection de la vésicule biliaire (voir rubrique 4.4)
- pancréatite chronique ou aiguë, à l'exception de la pancréatite aiguë secondaire à une hypertriglycéridémie sévère (voir rubrique 4.4)
- grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6)
- antécédents personnels de myopathie et/ou de rhabdomyolyse avec les statines et/ou les fibrates ou augmentation confirmée de la créatine phosphokinase (CK) supérieure à 5 fois la LSN lors d'un traitement antérieur par une statine (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Lors d'un repas riche en graisse ou lors d'une prise à jeun, les propriétés pharmacocinétiques de Pravafenix ne sont pas totalement superposables à celles d'une administration simultanée des deux traitements de l'association pris individuellement. Les patients ne doivent pas passer d'une association libre de comprimés de fénofibrate et de pravastatine à Pravafenix (voir rubrique 5.2).

### Affections du système nerveux

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Pravafenix doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Comme avec les autres hypolipidémifiants, la pravastatine ou le fénofibrate ont été associés à des myalgies, des myopathies et très rarement des rhabdomyolyses avec ou sans insuffisance rénale secondaire. La rhabdomyolyse est une atteinte aiguë des muscles squelettiques potentiellement fatale, qui peut apparaître à tout moment du traitement et qui est caractérisée par une destruction massive des muscles, associée à une augmentation importante de la CK (en général supérieure à 30 ou 40 fois la LSN), conduisant à une myoglobulinurie.

Le risque de toxicité musculaire est augmenté en cas d'administration simultanée d'un fibrate et d'un inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase. Une myopathie doit être évoquée chez tout patient présentant des symptômes musculaires inexplicables, tels que douleurs ou sensibilité, faiblesse ou crampes musculaires. Dans ces cas, il convient de mesurer le taux de CK (voir ci-dessous).

Par conséquent, la balance bénéfique/risque potentielle de Pravafenix doit être minutieusement évaluée avant la mise en place du traitement et les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe de toxicité musculaire. Certains facteurs prédisposants, comme un âge supérieur à 70 ans, une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, une hypothyroïdie, des antécédents personnels de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate, des antécédents personnels ou familiaux d'atteinte musculaire héréditaire ou une consommation excessive d'alcool peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire ; par conséquent, dans ces situations, il est indiqué de mesurer le taux de CK avant de débiter le traitement par l'association (voir ci-dessous).

Les statines, y compris la pravastatine, ne doivent pas être administrées conjointement à des formulations systémiques à base d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation d'acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il convient d'informer les patients de consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes tels que faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire. Le traitement par statine pourra être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique. Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple, pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'administrer conjointement Pravafenix et l'acide fusidique doit uniquement être envisagée au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

### *Avant l'initiation du traitement*

Le taux de CK doit être mesuré avant l'instauration du traitement. Le taux initial de CK peut également être utile comme valeur de référence, en cas d'augmentation ultérieure pendant le traitement par l'association. Une fois mesuré, le taux de CK doit être interprété en prenant en compte la présence d'autres causes possibles pouvant provoquer des lésions musculaires transitoires, comme la pratique d'un effort musculaire intense ou d'un traumatisme musculaire, et la mesure répétée si nécessaire.

Si le taux de CK est significativement élevé, supérieur à 5 fois la LSN, le taux devra être vérifié dans les 5 à 7 jours suivants. S'il est confirmé, le traitement ne devra pas être débuté (voir rubrique 4.3).

### *Pendant le traitement*

Il est recommandé de surveiller systématiquement le taux de CK tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement ; au-delà de cette période initiale la surveillance sera laissée à l'appréciation du clinicien.

Il convient de demander au patient de signaler immédiatement toutes douleurs musculaires inexpliquées, sensibilité, faiblesse ou crampes musculaires. Une mesure du taux de CK doit être pratiquée dans ces situations.

Si une élévation importante du taux de CK (supérieur à 5 fois la LSN) est détectée et confirmée, le traitement par Pravafenix doit être arrêté. L'arrêt du traitement doit également être envisagé en cas de symptomatologie musculaire sévère provoquant une gêne fonctionnelle quotidienne (quel que soit le taux de CK). En cas de suspicion d'une pathologie musculaire héréditaire, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement par Pravafenix.

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

### Affections hépatobiliaires

Comme avec les autres traitements hypolipémiants, une élévation modérée des taux des transaminases hépatiques a été rapportée chez certains patients traités par pravastatine ou fénofibrate. Dans la majorité des cas, les taux des transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur initiale sans qu'il ait été nécessaire d'interrompre le traitement.

Il est recommandé de surveiller les taux des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement ; au-delà de cette période initiale, la surveillance sera laissée à l'appréciation du clinicien. Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une augmentation des taux de transaminases et le traitement devra être interrompu si les augmentations de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT) dépassent 3 fois la LSN et persistent. Il convient d'être prudent lorsque Pravafenix est administré à des patients ayant des antécédents de pathologie hépatique ou de consommation excessive d'alcool.

### Pancréatite

Une pancréatite a été rapportée chez des patients prenant du fénofibrate ou de la pravastatine (voir rubrique 4.3). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament ou encore à un phénomène secondaire à la formation de calculs ou de boue dans les voies biliaires, obstruant le canal cholédoque.

### Affections des reins et des voies urinaires

Pravafenix est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

Il est recommandé d'évaluer systématiquement la clairance estimée de la créatinine lors de l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois du traitement. Au-delà de cette période, la surveillance sera laissée à l'appréciation du clinicien.

Le traitement doit être arrêté si la clairance estimée de la créatinine est inférieure à 60 ml/mn.

### Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et

fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par Pravafenix doit être arrêté.

#### Cholélithiasie

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile, ce qui peut conduire potentiellement à une cholélithiasie. En cas de suspicion de cholélithiasie, une exploration de la vésicule biliaire est indiquée. Pravafenix doit être arrêté si des calculs biliaires sont détectés.

#### Événements thromboemboliques veineux

Dans l'étude FIELD, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate ;  $p = 0,022$ ) et une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (placebo 1,0 % - 48/4900 patients, contre fénofibrate 1,4 % - 67/4895 ;  $p = 0,074$ ). L'augmentation du risque d'événements thrombotiques veineux peut être liée à l'augmentation du taux d'homocystéine, un facteur de risque thrombotique, et à d'autres facteurs non identifiés. La signification clinique de ces facteurs n'est pas claire. Par conséquent, il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents d'embolie pulmonaire.

#### Diabète sucré

Certaines données semblent indiquer que les statines peuvent augmenter la glycémie et que, chez certains patients à risque de développement ultérieur d'un diabète, les statines peuvent induire un niveau d'hyperglycémie qui nécessite une prise en charge formelle du diabète. Le risque est cependant compensé par la réduction du risque vasculaire induite par les statines, et ne justifie donc pas un arrêt de l'administration d'une statine. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hypertriglycéridémie, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biochimique, conformément aux recommandations nationales.

#### Utilisation concomitante de glécaprévir/pibrentasvir

L'utilisation de Pravafenix n'est pas recommandée chez les patients traités par glécaprévir/pibrentasvir. L'utilisation concomitante de pravastatine et de glécaprévir/pibrentasvir peut augmenter la concentration plasmatique de la pravastatine et induire une augmentation des effets indésirables dose-dépendants, y compris un risque de myopathie. Les patients traités par glécaprévir/pibrentasvir ne doivent pas dépasser la dose de 20 mg par jour de pravastatine.

#### Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

Ce médicament contient 33,3 mg de sodium par gélule (excipients et substance active), soit 1,7% de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Pravafenix ; cependant, l'utilisation concomitante des substances actives chez les patients des études cliniques n'a montré aucune interaction inattendue. Les informations mentionnées ci-dessous reprennent celles disponibles individuellement pour chaque substance active (fénofibrate et pravastatine).

#### Interactions concernant la pravastatine

### *Colestyramine/Colestipol*

L'administration concomitante a entraîné une diminution d'environ 40 à 50 % de la biodisponibilité de la pravastatine. Aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique n'a été observée lorsque la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la colestyramine ou une heure avant le colestipol.

### *Ciclosporine*

Une administration simultanée de pravastatine et de ciclosporine entraîne une augmentation d'un facteur 4 environ de l'exposition systémique à la pravastatine. Toutefois, chez certains patients, l'augmentation de l'exposition à la pravastatine peut être plus importante. Une surveillance clinique et biochimique des patients recevant cette association est recommandée.

### *Médicaments métabolisés par le cytochrome P450*

La pravastatine n'est pas métabolisée en quantité cliniquement importante par le système cytochrome P450. C'est pourquoi, les médicaments métabolisés ou inhibiteurs du cytochrome P450 peuvent être ajoutés à un traitement équilibré de pravastatine sans induire de modifications importantes de la concentration plasmatique de pravastatine, comme cela a été observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique importante avec la pravastatine a été démontrée spécifiquement pour plusieurs médicaments, en particulier ceux qui sont des substrats ou des inhibiteurs du CYP3A4, comme le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéases, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (p. ex. le fluconazole).

Dans une des deux études d'interaction médicamenteuses menées avec la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'aire sous la courbe (ASC) (70 %) et de la  $C_{max}$  (121 %) de la pravastatine a été observée. Dans une étude similaire réalisée avec la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'ASC (110 %) et de la  $C_{max}$  (127 %) a été observée. Bien que ces modifications soient mineures, il convient d'être prudent lorsque l'on associe la pravastatine avec l'érythromycine ou la clarithromycine.

### *Acide fusidique*

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (qu'elle soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est inconnu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique est nécessaire, le traitement par pravastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir également rubrique 4.4.

### *Glécaprévir/pibrentasvir*

L'utilisation concomitante de pravastatine et de glécaprévir/pibrentasvir peut augmenter la concentration plasmatique de pravastatine et induire une augmentation des effets indésirables dose-dépendants, y compris un risque de myopathie. Les patients traités par glécaprévir/pibrentasvir ne doivent pas dépasser la dose de 20 mg par jour de pravastatine. Ainsi, l'utilisation de Pravafenix n'est pas recommandée chez ces patients.

### *Autres médicaments*

Dans des études d'interaction, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de biodisponibilité lorsque la pravastatine était administrée avec l'acide acétylsalicylique, les antiacides (pris une heure avant la pravastatine), l'acide nicotinique ou le probucol.

### Interactions concernant le fénofibrate

*Résine séquestrant les acides biliaires*

Les résines séquestrant les acides biliaires diminuent fréquemment l'absorption des médicaments et, en cas de co-administration de résine, le fénofibrate doit être pris 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la résine, de façon à ne pas entraver l'absorption du fénofibrate.

#### *Anticoagulants oraux*

Le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants oraux et peut majorer le risque de saignement. Il est recommandé de réduire la dose des anticoagulants d'environ un tiers au début du traitement et de réajuster la dose progressivement si nécessaire, en fonction des résultats de la surveillance de l'INR (*International Normalised Ratio*). Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.

#### *Ciclosporine*

Des cas sévères d'insuffisance rénale mais réversible ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de ciclosporine. La fonction rénale de ces patients doit donc être étroitement surveillée et le traitement par le fénofibrate arrêté en cas de modification importante des paramètres de laboratoire.

#### *Glitazones*

Certains cas de réduction paradoxale réversible du cholestérol HDL ont été rapportés lors de l'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le cholestérol HDL si Pravafenix est co-administré avec une glitazone et d'arrêter l'un des deux traitements si le cholestérol HDL est trop bas.

#### Interaction alimentaire

Pravafenix doit être pris avec des aliments, car ces derniers augmentent la biodisponibilité du fénofibrate (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Dans toutes les études cliniques, il a été demandé aux patients de prendre Pravafenix quotidiennement au cours du repas du soir et les restrictions alimentaires instituées avant le traitement devaient être maintenues. Les données actuelles de sécurité et d'efficacité étant fondées sur une administration avec des aliments et avec le maintien des restrictions alimentaires, il est recommandé d'administrer Pravafenix avec des aliments (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

#### *Pravafenix*

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pravastatine associée à du fénofibrate chez la femme enceinte. L'association n'a pas été testée dans des études de toxicité de la reproduction. Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. Par conséquent, dans la mesure où la pravastatine est contre-indiquée (voir ci-dessous), Pravafenix est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

#### *Pravastatine sodique*

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être administrée aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Il est recommandé d'être particulièrement prudent chez les femmes en âge de procréer, afin de s'assurer de leur bonne compréhension du risque potentiel d'un traitement par la pravastatine pendant la grossesse. Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et la pravastatine doit être interrompue en raison du risque potentiel pour le fœtus.

#### *Fénofibrate*



Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les résultats des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Toutefois, des effets embryotoxiques ont été observés à des doses se situant dans l'intervalle des valeurs induisant une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu.

#### Allaitement

##### *Pravafenix*

Aucune étude n'a été réalisée avec Pravafenix chez des animaux femelles allaitantes. Par conséquent, compte tenu de la contre-indication de la pravastatine pendant l'allaitement, Pravafenix est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

##### *Pravastatine sodique*

Une faible quantité de pravastatine est excrétée dans le lait maternel ; la pravastatine est par conséquent contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Fénofibrate

Le fénofibrate est excrété dans le lait des rattes.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'excrétion du fénofibrate et/ou de ses métabolites dans le lait humain.

#### Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans les études de toxicité pour la reproduction, ni avec le fénofibrate, ni avec la pravastatine (voir rubrique 5.3)

Aucune donnée relative à la fertilité n'est disponible quant à l'utilisation du fénofibrate en association avec la pravastatine.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Pravafenix n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en considération la possible survenue de vertiges et de troubles de la vision.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables (EI) le plus fréquemment signalés lors du traitement sous Pravafenix sont une augmentation du taux de transaminase et des troubles gastro-intestinaux.

#### Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Dans les essais cliniques, plus de 1 566 patients ont reçu Pravafenix. Les effets indésirables ont été généralement légers et transitoires.

Les fréquences des effets indésirables sont classées comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité	Peu fréquent

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diabète sucré aggravé, obésité	Peu fréquent
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil, incluant insomnie et cauchemars	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Vertiges, maux de tête, paresthésie	Peu fréquent
Affections cardiaques	Palpitations	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Distension abdominale, douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, flatulences, nausées, inconfort abdominal, vomissements	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases	Fréquent
	Douleur hépatique, augmentation de la gamma-glutamyl transférase	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, urticaire	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies, dorsalgies, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, spasmes musculaires, douleurs musculo-squelettiques, myalgies, douleurs aux extrémités	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatinine sanguine, diminution de la clairance rénale de la créatinine, augmentation de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue, syndrome grippal	Peu fréquent
Investigation	Augmentation du cholestérol sanguin, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation des lipoprotéines de faible densité, prise de poids	Peu fréquent

#### Description de certains effets indésirables

*Muscle squelettique* : Des augmentations marquées et persistantes de la créatine phosphokinase (CK) ont été rapportées peu fréquemment. Dans les études cliniques, l'incidence des augmentations significatives de la créatine phosphokinase ( $CK \geq 3$  fois la LSN,  $\leq 5$  fois la LSN) était de 1,92 % chez les patients traités par Pravafenix. Des augmentations cliniquement significatives de la créatine phosphokinase ( $CK \geq 5$  fois la LSN,  $\leq 10$  fois la LSN sans symptômes musculaires) ont été observées chez 0,38 % des patients traités par Pravafenix. Une augmentation cliniquement significative ( $CK \geq 10$  fois la LSN sans symptômes musculaires) a été observée chez 0,06 % des patients traités par Pravafenix. (voir rubrique 4.4).

*Réactions hépatiques* : Des augmentations marquées et persistantes des transaminases sériques ont été rapportées peu fréquemment. Dans les études cliniques, l'incidence des augmentations significatives des transaminases sériques (ALT et/ou AST  $\geq 3$  fois la LSN,  $\leq 5$  fois la LSN) était de 0,83 % chez les patients traités par Pravafenix. Des augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALT et/ou AST  $\geq 5$  fois la LSN) ont été observées chez 0,38 % des patients traités par Pravafenix. (voir rubrique 4.4).

Informations complémentaires sur chacune des substances actives composant l'association à doses fixes  
 Pravafenix contient de la pravastatine et du fénofibrate. D'autres effets indésirables, associés à la prise de médicaments contenant de la pravastatine ou du fénofibrate, ont été observés dans des essais cliniques et après commercialisation ; ils sont susceptibles de survenir lors de la prise de Pravafenix et sont présentés ci-dessous

Les fréquences sont basées sur les informations disponibles dans les résumés des caractéristiques du produit de la pravastatine et du fénofibrate disponibles dans l'UE.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables (fénofibrate)	Effets indésirables (pravastatine)	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Diminution de l'hémoglobine Diminution du nombre des globules blancs		Rare
Affections du système nerveux	Fatigue et vertiges		Rare
		Polyneuropathie périphérique	Très rare
		Myasthénie	Fréquence indéterminée
Affections oculaires		Troubles de la vision (notamment vision trouble et diplopie)	Peu fréquent
		Myasthénie oculaire	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Thromboembolie (embolie pulmonaire, thromboses veineuses profondes)*		Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Pneumopathies interstitielles		Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire		Peu fréquent
		Jaunisse, nécrose hépatique fulminante, hépatite	Très rare
	Jaunisse, complications de la lithiase biliaire (tels que. cholécystite, cholangite, coliques biliaires, etc.)		Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée, anomalies du cuir chevelu/des cheveux (incluant l'alopecie)	Peu fréquent
		Dermatomyosite	Très rare
	Alopécie, réactions de photosensibilité		Rare
		Éruption lichénoïde	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Affections musculaires (telles que myosite, faiblesse musculaire)		Peu fréquent
		Rupture musculaire	Fréquence indéterminée

		Rhabdomyolyse pouvant être associée à une insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie, myopathies (voir rubrique 4.4) ; myosite, polymyosite. Cas isolés d'affections des tendons, parfois compliqués par une rupture. Syndrome de type lupus érythémateux.	Très rare
	Rhabdomyolyse	Myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires		Miction anormale (notamment dysurie, fréquence, nycturie)	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonctionnement sexuel	Dysfonctionnement sexuel	Peu fréquent
Troubles généraux		Fatigue	Peu fréquent
Investigations	Augmentation de l'urémie		Rare

\* Dans l'étude FIELD (portant sur le fénofibrate), étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9 795 patients présentant un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatite a été observée chez les patients ayant reçu du fénofibrate par rapport à ceux ayant reçu le placebo (0,8 % versus 0,5 % ; p = 0,031). Dans cette même étude, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo versus 1,1 % dans le groupe fénofibrate ; p = 0,022), ainsi qu'une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (placebo : 1,0 % [48/4900 patients] versus fénofibrate 1,4 % [67/4 895 patients] ; p = 0,074).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés pour certaines statines :

- cauchemars
- perte de mémoire
- dépression
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.4).
- diabète sucré : La fréquence dépend de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq$  5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, des mesures symptomatiques et de soutien doivent être mises en place.

### Pravastatine

Les cas de surdosage rapportés étaient asymptomatiques et n'ont pas entraîné d'anomalie des tests de laboratoire. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, il convient de mettre en place un traitement symptomatique et des mesures d'appoint qui s'imposent.

### Fénofibrate

Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, il convient de mettre en place un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques de soutien. Le fénofibrate ne peut pas être éliminé par hémodialyse.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiants, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase en association avec d'autres hypolipémiants, Code ATC : C10BA03.

### Effets pharmacodynamiques

Pravafenix contient du fénofibrate et de la pravastatine, qui ont des modes d'action différents et présentent des effets additifs en termes de réduction des lipides sériques. Les informations mentionnées ci-dessous reprennent les propriétés pharmacodynamiques/pharmacocinétiques de chacune des substances actives composant Pravafenix.

### *Fénofibrate*

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets sur les paramètres lipidiques rapportés chez l'homme s'exercent par l'intermédiaire de l'activation du récepteur PPAR (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor*) de type alpha ( $\alpha$ ). Des études menées avec le fénofibrate sur les fractions des lipoprotéines montrent des diminutions des taux de cholestérol LDL et VLDL. Le taux de cholestérol HDL est souvent augmenté. Les taux de triglycérides des LDL et VLDL sont diminués. L'effet global est une diminution du rapport entre les lipoprotéines de faible et de très faible densité et les lipoprotéines de haute densité.

Les propriétés hypolipémiantes du fénofibrate observées en pratique clinique ont été expliquées *in vivo* chez des souris transgéniques et dans des cultures d'hépatocytes humains par activation du récepteur PPAR $\alpha$  (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor type  $\alpha$* ). Par ce mécanisme, le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination des particules riches en triglycérides présentes dans le plasma, en activant la lipoprotéine lipase et en réduisant la production d'apoprotéine C-III. L'activation du PPAR $\alpha$  induit également une augmentation de la synthèse des apoprotéines A-I et A-II, ainsi que du cholestérol HDL.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

L'étude sur les lipides intitulée ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5 518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine. Il n'a pas été observé, pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08,  $p = 0,32$  ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédéfini de patients dyslipidémiques, définis

comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG ( $\geq 204$  mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit, pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95 % 0,49-0,97,  $p = 0,03$  ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfinie a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative ( $p = 0,01$ ) indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme ( $p = 0,037$ ), mais un risque potentiellement plus élevé d'événements du critère principal chez les femmes traitées par l'association par rapport à un traitement par la simvastatine seule ( $p = 0,069$ ). Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

Les taux plasmatiques d'acide urique sont augmentés d'environ 20 % chez les patients hyperlipidémiques, en particulier chez ceux qui présentent une maladie de type IV. Le fénofibrate a un effet uricosurique et apporte par conséquent un bénéfice supplémentaire à ces patients.

### *Pravastatine*

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de l'hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme catalysant la première étape de la biosynthèse du cholestérol, et produit son effet hypolipémiant de deux façons.

Premièrement, de par son inhibition compétitive réversible et spécifique de la HMG-CoA réductase, la pravastatine induit une diminution modérée de la synthèse du cholestérol intracellulaire. Cela induit une augmentation du nombre de récepteurs de LDL à la surface des cellules et accroît le catabolisme via ces récepteurs et la clairance du cholestérol LDL circulant.

Deuxièmement, la pravastatine inhibe la production de LDL en inhibant la synthèse hépatique du cholestérol VLDL, le précurseur du cholestérol LDL.

Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine abaisse les valeurs des paramètres lipidiques suivants : cholestérol total, cholestérol LDL, apolipoprotéine B, cholestérol VLDL et triglycérides, tandis que le cholestérol HDL et l'apolipoprotéine A sont augmentés.

### *Pravafenix*

Les effets respectifs de la pravastatine et du fénofibrate sont complémentaires. La pravastatine est plus efficace pour réduire le C-LDL et le cholestérol total, mais n'exerce que des effets modestes sur les TG et le C-HDL, tandis que le fénofibrate est très efficace pour diminuer les TG et augmenter le C-HDL, mais n'a que peu d'effet sur le C-LDL.

De plus, les fibrates ont la propriété de modifier la taille et la densité des particules de C-LDL, pour les rendre moins athérogènes.

Il a également été montré que les fibrates et les statines en association agissent en synergie pour augmenter les activités de transcription des récepteurs PPAR $\alpha$ .

### Efficacité et sécurité cliniques

Quatre études multicentriques ont été réalisées soit avec Pravafenix 40 mg/160 mg, soit avec pravastatine 40 mg ou simvastatine 20 mg : 3 des études comprenaient une période de 12 semaines randomisée, en

double aveugle et contrôlée, suivies d'une phase d'extension en ouvert, la quatrième étude était en ouvert sur une période de 24 semaines.

Au total, ces études ont inclus 1 637 patients, qui n'avaient pas répondu de façon adéquate à un traitement par pravastatine 40 mg seule ou par simvastatine 20 mg en Europe et aux États-Unis.

Dans l'étude clinique pivot, réalisée dans plusieurs centres en Europe et menée sur 64 semaines, comprenant une période de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, contre placebo et en groupes parallèles, 248 patients à haut risque vasculaire et présentant une dyslipidémie mixte ont été randomisés dans l'un des deux groupes de traitement : Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatine 40 mg. Seuls les patients qui n'avaient pas atteint l'objectif du NCEP ATP III pour le LDL-C et les triglycérides (LDL > 100 mg/dl et TG > 150 mg/dl) après 8 semaines de traitement par pravastatine 40 mg (1 comprimé une fois par jour) ont été randomisés. Les patients recevant Pravafenix 40 mg/160 mg ont été comparés à ceux traités par pravastatine 40 mg : Pravafenix a significativement réduit le C-non HDL, le LDL-C, les TG et a augmenté de façon significative le HDL-C dans une plus grande mesure que pravastatine 40 mg (voir tableau).

**Variations moyennes en pourcentage entre valeur de base et la semaine 12  
chez les patients traités par Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatine 40 mg une fois par jour**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N <sup>a</sup> = 120 Moyenne (%) ± ES <sup>b</sup>	PRAVASTATINE 40 mg N <sup>a</sup> = 119 Moyenne (%) ± ES <sup>b</sup>	Pravafenix versus PRAVASTATINE Valeur de p <sup>c</sup>
C-non HDL (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
C-LDL (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
C-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 <sub>I</sub> (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 <sub>I</sub>	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	< 0,0001
Fibrinogène (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

<sup>a</sup> Nombre de patients

<sup>b</sup> Variation moyenne en pourcentage (moyenne des moindres carrés ± erreur standard) entre la valeur de base et après 8 semaines sous Pravastatine 40 mg et 12 semaines supplémentaires sous Pravafenix 40 mg/160 mg ou pravastatine 40 mg

<sup>c</sup> La valeur de p pour chaque paire est significative si elle est < 0,05.

Les effets de Pravafenix 40 mg/160 mg ont été confirmés dans une étude multicentrique similaire de 64 semaines, comprenant une phase randomisée, en double aveugle de 12 semaines, réalisée aux États-Unis et comparant Pravafenix 40 mg/160 mg au fénofibrate 160 mg en monothérapie et à la pravastatine 40 mg en monothérapie, chez des patients présentant une dyslipidémie mixte. Le bénéfice supplémentaire

de Pravafenix 40 mg/160 mg sur les paramètres lipidiques, par rapport à pravastatine 40 mg et fénofibrate 160 mg en monothérapie, a également été établi.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pravafenix dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour les troubles du métabolisme des lipoprotéines et autres hyperlipidémies (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque le fénofibrate était associé à la pravastatine.

### Absorption

Dans une étude de dose unique, Pravafenix est bioéquivalent au fénofibrate et à la pravastatine administrés en association.

Toutefois, dans une étude de doses répétées, les résultats ont montré que Pravafenix n'est pas bioéquivalent, car sa biodisponibilité après des prises répétées est inférieure de 20 % pour le composant fénofibrate de l'association. Cela est dû à la teneur en graisses du repas.

Par conséquent, l'association à doses fixes (Pravafenix) n'est pas substituable à l'association libre de fénofibrate et de pravastatine.

Une étude pharmacocinétique après administration d'une dose unique de Pravafenix a été réalisée dans des conditions de prise au moment d'un repas et à jeun. Les résultats de cette étude montrent que les aliments ont un effet sur la vitesse et l'intensité de l'absorption de l'association fixe. Après administration d'une dose unique de l'association fénofibrate-pravastatine 160/40 mg, la biodisponibilité de l'acide fénofibrique en condition à jeun est plus faible. La diminution de l'ASC<sub>t</sub>, de l'ASC<sub>∞</sub> et de la C<sub>max</sub> de l'acide fénofibrique (estimation ponctuelle) est respectivement de 30,94 %, 10,9 % et de 68,71 %.

Après administration d'une dose unique de l'association fénofibrate/pravastatine 160/40 mg, la biodisponibilité de la pravastatine est plus élevée dans les conditions à jeun qu'après l'administration d'une dose unique du produit pris avec des aliments. L'augmentation de l'ASC<sub>∞</sub>, de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> est respectivement de 111,88 %, 114,06 % et 115,28 %. En accord avec plusieurs formulations contenant du fénofibrate, il est recommandé de prendre l'association fixe avec des aliments, car la biodisponibilité du fénofibrate est plus élevée lorsqu'il est administré avec des aliments et l'efficacité de l'action hypolipémiante de la pravastatine n'est pas modifiée.

### *Pravastatine*

La pravastatine est administrée par voie orale sous sa forme active. Elle est absorbée rapidement ; les pics des taux sériques sont atteints 1 à 1,5 heure après l'ingestion. En moyenne, 34 % de la dose administrée par voie orale sont absorbés, avec une biodisponibilité absolue de 17 %.

La présence d'aliments dans le tube digestif entraîne une réduction de la biodisponibilité, mais l'effet hypocholestérolémiant de la pravastatine est identique, qu'elle soit prise avec ou sans aliments.

Après absorption, 66 % de la pravastatine subit un effet de premier passage hépatique, principal site de son action ainsi que de la synthèse du cholestérol et de la clairance du cholestérol-LDL. Des études in



in vitro ont démontré que la pravastatine est transportée dans les hépatocytes avec une entrée nettement moindre dans les autres cellules. Du fait de cet effet important de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de la pravastatine n'ont qu'une valeur prédictive limitée de l'effet hypolipémiant.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

### *Fénofibrate*

Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont atteintes 4 à 5 heures après l'administration orale. En cas de traitement continu, les concentrations plasmatiques sont stables.

L'absorption du fénofibrate est augmentée lorsqu'il est administré avec des aliments. L'effet des aliments augmente avec le contenu en graisses : plus la teneur en lipides est élevée, plus la biodisponibilité du fénofibrate est importante.

### Distribution

#### *Pravastatine*

La pravastatine circulante est liée à près de 50 % à des protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 0,5 l/kg. Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait humain.

#### *Fénofibrate*

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (à plus de 99 %).

### Biotransformation et élimination

#### *Pravastatine*

La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 ; elle ne semble pas non plus être un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P, mais plutôt un substrat d'autres protéines de transport.

Après administration par voie orale, 20 % de la dose initiale sont éliminés dans les urines et 70 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine prise oralement est de 1,5 à 2 heures.

Après administration intraveineuse, 47 % de la dose est éliminée par excrétion rénale et 53 % par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal produit de dégradation de la pravastatine est le métabolite isomérique 3- $\alpha$ -hydroxy. L'activité inhibitrice de ce métabolite sur la HMG-CoA réductase est de 1/10 à 1/40 de celle du composé mère.

La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/h/kg et la clairance rénale est de 0,38 l/h/kg, ce qui indique une sécrétion tubulaire.

#### *Fénofibrate*

Aucune quantité de fénofibrate inchangé ne peut être détectée dans le plasma, où le métabolite principal est l'acide fénofibrique. Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son glucurono-conjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique totale apparente de l'acide fénofibrique n'est pas modifiée. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est de 20 heures environ.

Des études cinétiques ont démontré que le médicament ne s'accumule pas après administration d'une dose unique et après un traitement en continu. L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

La sécurité de l'administration concomitante de pravastatine et de fénofibrate a été évaluée chez le rat. Les résultats toxicologiques obtenus dans ces études en association concordent avec ceux observés avec la pravastatine et le fénofibrate administrés séparément.

### Pravastatine

D'après les études conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux attendus du fait de son mécanisme d'action pharmacologique.

Les études de doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire, à des degrés variables, une hépatotoxicité et une myopathie ; en général, les effets importants sur ces tissus ne sont apparus qu'à des doses au moins 50 fois supérieures à la dose maximale chez l'homme en mg/kg. Les études in vitro et in vivo de génotoxicité n'ont mis en évidence aucun risque mutagène. Chez la souris, une étude de carcinogénicité de 2 ans avec la pravastatine a démontré, à des doses de 250 et 500 mg/kg/jour (> 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles, ainsi que des adénomes pulmonaires, seulement chez les femelles. Chez le rat, une étude de carcinogénicité de 2 ans à une dose de 100 mg/kg/jour (= 125 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), a montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles uniquement.

### Fénofibrate

Les études de toxicité chronique n'ont apporté aucune information importante sur la toxicité spécifique du fénofibrate. Les études de mutagénicité du fénofibrate étaient négatives. Chez le rat et la souris, il a été observé des tumeurs hépatiques à des doses élevées, qui ont été attribuées à une prolifération de peroxyosomes. Ces modifications sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Elles sont sans conséquence pour l'usage thérapeutique chez l'homme. Des études menées chez la souris, le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques aux doses entraînant une toxicité maternelle, ainsi qu'un allongement de la période de gestation et des difficultés pendant la mise bas, ont été observés aux doses élevées. Aucun effet sur la fertilité n'a été décelé.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Palmitate d'ascorbyle  
Povidone K-29/32  
Carboxyméthylamidon sodique  
Stéarate de magnésium  
Talc  
Triacétine  
Bicarbonate de sodium  
Macroglycérides lauriques type 1500  
Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 20 000

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine

Indigotine  
Oxyde de fer noir  
Dioxyde de titane  
Oxyde de fer jaune

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

Plaquettes en polyamide-aluminium-PVC/aluminium

2 ans.

Flacons HDPE

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes de plaquettes en polyamide-aluminium-PVC/aluminium contenant 30, 60 et 90 gélules.

Flacons HDPE blancs opaques contenant 14, 30, 60 et 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Belgique  
Tel. +32 (2) 411 48 28  
Fax. +32 (2) 411 28 28

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/679/001-007

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14 avril 2011

Date du dernier renouvellement : 14 janvier 2016

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
  
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
  
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
  
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SMB Technology S.A.  
Rue du Parc Industriel 39  
B-6900 Marche en Famenne  
Belgique

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR et d'actualisation d'un PGR coïncident, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON POUR PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules  
pravastatine sodique/fénofibrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 gélules  
60 gélules  
90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pravafenix

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules  
pravastatine sodique/fénofibrate

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

SMB

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**BOÎTE EN CARTON POUR LES FLACONS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules  
pravastatine sodique/fénofibrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules  
30 gélules  
60 gélules  
90 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Utilisation par voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Belgique

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pravafenix

## **17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## **18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON DE 14 ET 30 GÉLULES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules  
pravastatine sodique/fénofibrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté et du sodium.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules  
30 gélules

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE D'EXPIRATION**

EXP



**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON DE 60 ET 90 GELULES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pravafenix 40 mg/160 mg gélules  
pravastatine sodique/fénofibrate

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté et du sodium. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 gélules  
90 gélules

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE D'EXPIRATION**

EXP

**9. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**13. NUMÉRO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Pravafenix 40 mg/160 mg gélules** pravastatine sodique/fénofibrate

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Pravafenix et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pravafenix
3. Comment prendre Pravafenix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pravafenix
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Pravafenix et dans quel cas est-il utilisé ?**

Pravafenix contient deux substances actives, la pravastatine et le fénofibrate, qui sont tous les deux des médicaments modifiant les taux de cholestérol et de lipides dans votre sang.

#### **Pravafenix est utilisé en complément d'un régime alimentaire pauvre en graisses chez l'adulte :**

- pour diminuer le taux de votre « mauvais » cholestérol (cholestérol LDL). Il agit en diminuant le cholestérol total et les substances grasses, appelées triglycérides, de votre sang
- pour augmenter le taux de votre « bon » cholestérol (cholestérol HDL).

#### **Que dois-je savoir concernant le cholestérol et les triglycérides ?**

Le cholestérol est l'une des graisses présentes dans votre sang. Votre cholestérol total est constitué principalement de cholestérol LDL et de cholestérol HDL.

Le cholestérol LDL est souvent appelé « mauvais » cholestérol, parce qu'il peut s'accumuler sur les parois de vos artères et former une plaque. Avec le temps, la formation de cette plaque peut entraîner une obstruction de vos artères. Cette obstruction peut ralentir ou bloquer la circulation du sang vers des organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Lorsque le flux sanguin est bloqué, il peut en résulter une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

Le cholestérol HDL est souvent appelé « bon » cholestérol, parce qu'il empêche le « mauvais » cholestérol de s'accumuler dans les artères et parce qu'il protège des maladies cardiaques.

Les triglycérides sont une autre catégorie de graisses présentes dans le sang. Ils peuvent augmenter le risque d'avoir des problèmes cardiaques.

Chez la plupart des personnes, il n'y a pas, dans un premier temps de signe clinique lié à un problème de cholestérol. Votre médecin peut mesurer votre cholestérol par une simple analyse de sang. Consultez votre médecin régulièrement pour surveiller votre taux de cholestérol.

**Pravafenix est indiqué si vous êtes un adulte présentant un risque élevé de maladie cardiaque et que vous devez améliorer vos taux de cholestérol et de triglycérides dans le sang, dès lors que votre taux de « mauvais » cholestérol est contrôlé de manière adéquate par la pravastatine seule (une statine qui abaisse le taux de cholestérol).**

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pravafenix ?**

### **Ne prenez jamais Pravafenix**

- si vous êtes allergique au fénofibrate, à la pravastatine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous souffrez d'une maladie du foie
- si vous avez moins de 18 ans
- si vous souffrez d'une maladie des reins
- si vous avez souffert d'une réaction photo-allergique (réaction allergique provoquée par la lumière solaire ou l'exposition à la lumière UV) ou de réactions phototoxiques (lésions de la peau dues à l'exposition à la lumière solaire ou à la lumière UV) pendant un traitement par des fibrates (médicaments modifiant les taux de lipides) ou par le kétoprofène (médicament anti-inflammatoire pouvant être pris par voie orale ou appliqué sur la peau pour des affections des muscles et des os, et par voie orale pour la goutte ou les douleurs menstruelles)
- si vous souffrez d'une maladie de la vésicule biliaire
- si vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas provoquant des douleurs abdominales)
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez
- si vous avez eu des problèmes musculaires (p. ex. myopathie ou rhabdomyolyse) lors de traitement par des médicaments hypocholestérolémiants appelés «statines» (tels que simvastatine, atorvastatine, pravastatine ou rosuvastatine) ou par des fibrates (tels que le fénofibrate et le bézafibrate).

Ne prenez pas Pravafenix si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien avant de prendre Pravafenix.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Pravafenix.

Avant de prendre Pravafenix, veuillez indiquer à votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes médicaux.

- Informez votre médecin de toutes vos maladies, notamment des allergies.
- Indiquez à votre médecin si vous consommez de grandes quantités d'alcool (si vous buvez plus que la quantité quotidienne recommandée ; consultez votre médecin ou votre pharmacie en cas de doute)- ou si vous avez déjà eu une maladie du foie. Voir aussi ci-dessous la rubrique « Pravafenix avec des aliments et boissons ».
- Votre médecin devra effectuer une analyse de sang avant que vous commenciez à prendre Pravafenix, afin de vérifier si votre foie et vos reins fonctionnent bien.

- Votre médecin pourra également effectuer des analyses de sang pour vérifier le fonctionnement de votre foie pendant le traitement par Pravafenix.
- Si vous avez ou avez eu une myasthénie (maladie accompagnée d'une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer) ou une myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse musculaire au niveau des yeux), car les statines peuvent parfois aggraver ces affections ou entraîner leur apparition (voir rubrique 4).

Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires inexpliquées. En effet en de rares cas, les problèmes musculaires peuvent être graves, notamment s'il s'agit d'une dégradation des muscles qui endommage les reins, et dans de très rares cas, des décès sont survenus.

Prévenez également votre médecin ou votre pharmacien si vous avez une faiblesse musculaire constante. Des examens complémentaires et un traitement peuvent être nécessaires pour la diagnostiquer et la traiter.

Le risque de dégradation musculaire est plus élevé chez certains patients. Indiquez à votre médecin si vous êtes concerné(e) par l'une des situations ci-dessous :

- Si vous avez des problèmes de foie ou de reins
- Si vous avez des problèmes de thyroïde
- Si vous avez plus de 70 ans
- Si vous avez déjà eu des problèmes musculaires lors d'un traitement par un médicament abaissant le cholestérol, tel qu'une statine ou un fibrate
- Si vous prenez, ou avez pris au cours des 7 derniers jours, un médicament appelé acide fusidique (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes), par voie orale ou par injection.  
L'association d'acide fusidique et de Pravafenix peut provoquer de graves problèmes musculaires (rhabdomyolyse).
- Si vous-même ou des membres de votre famille proche présentez une affection musculaire héréditaire
- Si vous avez des problèmes avec l'alcool (vous consommez régulièrement de grandes quantités d'alcool).

Vérifiez avec votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Pravafenix si vous avez une insuffisance respiratoire grave, p. ex. si vous avez des problèmes pour respirer, y compris une toux non productive persistante, une altération de l'état général comme de la fatigue, une perte de poids et/ou une respiration courte ou de la fièvre. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, vous devez arrêter de prendre Pravafenix et en informer votre médecin.

Pendant le traitement avec ce médicament, votre médecin vous surveillera étroitement si vous souffrez de diabète ou si vous êtes à risque de développer un diabète. Les facteurs de risque de développement d'un diabète sont les suivants : taux élevé de sucre et de graisses dans le sang, surpoids et pression sanguine élevée.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas prendre Pravafenix avant l'âge de 18 ans.

### **Autres médicaments et Pravafenix**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est important d'informer votre médecin si vous êtes déjà sous traitement par l'un des médicaments suivants :

- les résines chélatrices des acides biliaires, comme la colestyramine ou le colestipol (médicament qui abaisse le taux de cholestérol), car la résine modifie la manière dont Pravafenix agit
- la ciclosporine (médicament souvent utilisé chez les patients ayant reçu une greffe d'organe)

- les médicaments destinés à prévenir la formation de caillots sanguins, tels que la warfarine, la fluindione, le phenprocoumon ou l'acénocoumarol (anticoagulants)
- un antibiotique comme l'érythromycine ou la clarithromycine, qui traite les infections dues à des bactéries
- acide fusidique : si vous devez prendre de l'acide fusidique par voie orale pour traiter une infection bactérienne, vous devrez temporairement cesser d'utiliser ce médicament. Votre médecin vous dira quand vous pourrez prendre Pravafenix en toute sécurité. Dans de rares cas, l'utilisation de Pravafenix et d'acide fusidique peut provoquer une faiblesse, une sensibilité ou une douleur musculaire (rhabdomyolyse). Vous trouverez davantage d'informations concernant la rhabdomyolyse à la rubrique 4.
- l'association glécaprévir/pibrentasvir (utilisée pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C), car elle peut accroître certains effets indésirables, notamment les problèmes musculaires.
- une classe particulière de médicaments pour traiter le diabète (tels que la rosiglitazone, la pioglitazone)

#### **Pravafenix avec des aliments, boissons et de l'alcool**

- Prenez toujours Pravafenix avec des aliments, car Pravafenix est moins bien absorbé lorsque l'estomac est vide.
- Vous devez toujours maintenir votre consommation d'alcool au minimum. Si vous avez des inquiétudes quant à la quantité d'alcool que vous pouvez consommer pendant que vous prenez ce médicament, parlez-en avec votre médecin.

Si vous avez des doutes à ce sujet, suivez les conseils de votre médecin.

#### **Grossesse et allaitement**

Ne prenez pas Pravafenix si vous êtes enceinte, essayez de le devenir ou pensez que vous pouvez être enceinte.

Si vous devenez ou prévoyez de devenir enceinte, informez immédiatement votre médecin. Le médicament doit être arrêté en raison du risque potentiel pour le fœtus.

Ne prenez pas Pravafenix si vous allaitez.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En général, Pravafenix n'influe pas sur votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Si vous avez des vertiges, une vision trouble ou double pendant le traitement, assurez-vous que vous êtes en mesure de conduire et d'utiliser des machines avant de tenter de le faire.

#### **Pravafenix contient du lactose et du sodium**

Pravafenix contient un sucre appelé lactose. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient 33,3 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) dans chaque gélule (excipients et substance active). Cela équivaut à 1,7% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.

### **3. Comment prendre Pravafenix ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- Avant de commencer à prendre Pravafenix, vous devez suivre un régime pour diminuer votre cholestérol.
- Vous devez poursuivre ce régime pendant toute la durée de votre traitement par Pravafenix.



La dose habituelle est d'une gélule par jour à prendre au cours du repas du soir. Avalez la gélule avec de l'eau. Il est important de prendre la gélule avec des aliments, car elle perd en efficacité si votre estomac est vide.

Si votre médecin vous a prescrit Pravafenix à prendre simultanément avec de la colestyramine ou toute autre résine chélatrice des acides biliaires (médicaments abaissant le cholestérol), prenez Pravafenix 1 heure avant ou 4 à 6 heures après la résine. Cela est indispensable parce que la colestyramine ou les autres résines chélatrices des acides biliaires diminuent souvent l'absorption des médicaments lorsqu'ils sont pris de manière trop rapprochée dans le temps et peuvent ainsi affecter l'absorption de Pravafenix. Si vous prenez des médicaments pour traiter l'indigestion (utilisés pour neutraliser l'acide dans votre estomac), prenez Pravafenix 1 heure après.

#### **Si vous avez pris plus de Pravafenix que vous n'auriez dû**

Veillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Si vous oubliez de prendre Pravafenix**

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre, **prenez juste la dose normale de Pravafenix à l'heure habituelle le jour suivant.**

#### **Si vous arrêtez de prendre Pravafenix**

N'arrêtez pas de prendre Pravafenix sans en discuter d'abord avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Les deux effets indésirables suivants sont importants et requièrent des mesures immédiates.**

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez de façon inexplicable des douleurs, des crampes, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, car dans de très rares cas (cela peut concerner jusqu'à 1 cas sur 10 000 patients), les problèmes musculaires peuvent être graves incluant une dégradation des muscles pouvant endommager les reins et pouvant être très rarement fatals.

De soudaines réactions allergiques graves peuvent se produire, notamment un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la trachée, pouvant provoquer de grandes difficultés à respirer. Il s'agit d'une réaction très rare, qui peut être grave si elle survient. Vous devez informer immédiatement votre médecin si cela se produit.

#### **Autres effets indésirables**

##### **Effets indésirables fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 10)**

- effets digestifs : affections gastro-intestinales (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulences, constipation, sécheresse de la bouche, douleurs abdominales supérieures avec ballonnements (dyspepsie), rots (éructations)
- effets sur le foie : augmentation des transaminases sériques

##### **Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 100)**

- battements cardiaques anormaux (palpitations), formation de caillots sanguins dans les veines (thromboses veineuses profondes) et obstruction des artères pulmonaires par des caillots sanguins (embolie pulmonaire)
- rougeurs, éruptions cutanées démangeaisons, urticaire ou réactions à la lumière solaire ou à l'exposition à la lumière UV (réactions de photosensibilité), anomalies du cuir chevelu et des cheveux (notamment chute de cheveux)
- effets sur le système nerveux : étourdissements (sensation de tête qui tourne), maux de tête, troubles du sommeil (notamment difficultés à dormir et cauchemars), sensation de picotements et de fourmillements (paresthésie)
- douleurs musculaires et articulaires (myalgies, arthralgies), douleurs dorsales, modifications de certaines analyses sanguines de la fonction musculaire
- problèmes de vue, tels que vision trouble ou double
- problèmes de reins (augmentations ou diminutions des taux de certaines enzymes détectées par un test, présentes dans le corps), problèmes de vessie (miction douloureuse ou fréquente, besoin de se lever la nuit), dysfonctionnements sexuels
- fatigue, faiblesse, syndrome grippal
- hypersensibilité
- augmentation du cholestérol et des triglycérides dans le sang, augmentation du LDL et de la gamma-glutamyl transférase (diverses enzymes du foie), douleurs hépatiques (douleur abdominale haute du côté droit avant ou sans douleur dans le dos), prise de poids
- obésité
- inflammation des muscles (myosite), crampes et faiblesse musculaires

#### **Effets indésirables rares (peuvent concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000)**

- diminution de l'hémoglobine (transporteur de l'oxygène dans le sang) et des leucocytes (globules blancs).

#### **Effets indésirables très rares (peuvent concerner jusqu'à 1 patient cas sur 10 000)**

- inflammation du foie (hépatite) symptômes pouvant entraîner un léger jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse), douleurs abdominales et démangeaisons
- dégradation des muscles (rhabdomyolyse), dans certains cas problèmes de tendons, parfois compliqués par une rupture.
- affection caractérisée par l'inflammation des muscles et de la peau (dermatomyosite).
- éruption cutanée, éventuellement associée à des douleurs dans les articulations (syndrome de type lupus érythémateux).
- fourmillements et engourdissements (polyneuropathie périphérique).

#### **Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)**

- faiblesse musculaire constante.
- rupture musculaire.
- éruption cutanée (éruption lichénoïde)
- Myasthénie (maladie provoquant une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer).
- Myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse des muscles oculaires).

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez une faiblesse dans vos bras ou vos jambes qui s'aggrave après des périodes d'activité, une vision double ou des paupières tombantes, des difficultés à avaler ou un essoufflement.

### **Éventuels effets indésirables rapportés avec certaines statines (même type de médicaments que la pravastatine et destinés à diminuer le cholestérol)**

- perte de mémoire
- dépression
- problèmes respiratoires, y compris toux persistante, et/ou essoufflement ou fièvre.
- diabète : Le risque est plus important si vous présentez des taux élevés de sucre et de graisses dans le sang, si vous êtes en surpoids, ou si votre pression sanguine est élevée. Votre médecin vous surveillera pendant le traitement avec ce médicament.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Pravafenix ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la boîte et la plaquette ou le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicaments au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Pravafenix**

- Les substances actives sont le fénofibrate et la pravastatine sodique. Chaque gélule contient 40 mg de pravastatine sodique et 160 mg de fénofibrate.
- Les autres composants sont les suivants :
  - *contenu de la gélule* : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, palmitate d'ascorbyle, povidone, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, talc, triacétine, bicarbonate de sodium, macrogolglycerides lauriques, hydroxypropylcellulose, macrogol 20 000
  - *enveloppe de la gélule* : gélatine, indigotine (E132), oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Pravafenix et contenu de l'emballage extérieur ?**

Ce médicament se présente sous la forme de gélules de gélatine constituées d'un corps vert clair et d'une coiffe vert olive, contenant une masse cireuse de couleur blanc beige et un comprimé. Elles sont fournies en boîtes de plaquettes de polyamide-aluminium-PVC/aluminium contenant 30, 60 ou 90 gélules et en flacons en plastique blanc opaque contenant 14, 30, 60 ou 90 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Laboratoires SMB S.A.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Bruxelles  
Belgique

**Fabricant**

SMB Technology S.A.  
Rue du Parc Industriel 39  
B-6900 Marche en Famenne  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**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**

Thea Pharma Ltd  
Тел. : + 359.2.444.24.66

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Magyarország**

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

**Danmark**

Galephar Nordic ApS  
Tlf : + 45 5666 0490

**Malta**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Deutschland**

Galephar Pharma GmbH  
Tel : +49 7164 66 26

**Nederland**

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

**Eesti**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Norge**

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf : + 32.2.411.48.28.

**Ελλάδα**

Meditrina LTD  
Τηλ: +30 2106726260

**Österreich**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Laboratoires SMB S.A.  
Tél : + 32.2.411.48.28.

**Portugal**

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

**Hrvatska**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Ireland**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Ísland**

Laboratoires SMB S.A.  
Sími : + 32.2.411.48.28.

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**România**

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

**Slovenija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Slovenská republika**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Galephar Nordic ApS  
Tel : + 45 5666 0490

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel : + 32.2.411.48.28.

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu/>.

**ANNEXE IV**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DE  
LA/DES AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le PSUR fénofibrate/pravastatine, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les ruptures musculaires issues de la littérature et des rapports spontanés, y compris dans 62 cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif (14 cas) et/ou un re-challenge (2 cas) et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre la pravastatine et les ruptures musculaires est au-moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du fénofibrate/pravastatine devaient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions générales et les motifs de la recommandation du PRAC.

## **Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques concernant l'association fénofibrate/pravastatine, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque du ou des médicaments contenant l'association de fénofibrate/pravastatine est inchangé sous réserve des modifications proposées à l'information sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché.