

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje pravastatinum natricum 40 mg a fenofibratum 160 mg.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 19 mg monohydrát laktosy a 33,3 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Tvrdá tobolka se světlezelenou spodní částí a olivově zelenou horní částí obsahující voskovitou bíloběžovou hmotu a tabletu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pravafenix je indikován jako doplněk diety nebo jiné nefarmakologické léčby (např. cvičení, redukce hmotnosti) k léčbě smíšené hyperlipidémie u dospělých pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob ke snížení hladiny triglyceridů a zvýšení hladiny cholesterolu HDL, přičemž hladina cholesterolu LDL je adekvátně upravována při monoterapii pravastatinem 40 mg nebo při léčbě jiným statinem střední intenzity.

4.2 Dávkování a způsob podání

Před zahájením léčby přípravkem Pravafenix je třeba vyloučit sekundární příčiny kombinované dyslipidémie, pacienti by měli být převedeni na standardní dietu na snížení hladiny cholesterolu a triglyceridů a měli by tuto dietu dodržovat i během léčby.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tobolka denně. Je třeba i nadále dodržovat dietní omezení zahájená před léčbou.

Reakce na léčbu by se měla sledovat pomocí měření hladiny sérových lipidů. Při léčbě přípravkem Pravafenix obvykle dochází k rychlému snížení hladiny sérových lipidů, pokud však není do tří měsíců dosaženo adekvátní reakce, měla by se léčba přerušit.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

O zahájení léčby přípravkem Pravafenix by se mělo rozhodnout až po vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.4 Poruchy ledvin a močových cest).

Porucha funkce ledvin

Přípravek Pravafenix je kontraindikován u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin (definovanou hodnotou clearance kreatininu nižší než 60 ml/min.) (viz bod 4.3.).

U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není třeba dávkování upravovat.

Porucha funkce jater

Přípravek Pravafenix se nedoporučuje užívat u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater a je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3.). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba dávkování upravovat

Pediatrická populace (< 18 let)

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Pravafenix u pediatrické populace (< 18 let) pro danou indikaci smíšené dyslipidémie (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučená dávka je jedna tobolka užívaná denně při večeři. Přípravek Pravafenix se hůře vstřebává nalačno, a proto by měl být vždy užíván při jídle (viz body 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- závažná porucha funkce jater, včetně biliární cirhózy nebo aktivního onemocnění jater, včetně nevysvětleného trvalého zvýšení hodnot testů jaterních funkcí (včetně zvýšení hladiny sérových transamináz) trojnásobně překračující horní hranici normálního rozmezí (ULN) (viz bod 4.4)
- děti a dospívající (mladší 18 let)
- středně závažná až závažná porucha funkce ledvin (definovaná odhadovanou hodnotou clearance kreatininu nižší než 60 ml/min)
- známá fotoalergická nebo fototoxická reakce při léčbě fibráty nebo ketoprofenem
- onemocnění žlučníku (viz bod 4.4).
- chronická nebo akutní pankreatitida s výjimkou akutní pankreatitidy způsobené závažnou hypertriglyceridémií (viz bod 4.4)
- těhotenství a kojení (viz bod 4.6)
- myopatie a/nebo rhabdomyolýza v osobní anamnéze při užívání statinů a/nebo fibrátů nebo potvrzené zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CK) na více než pětinašobek ULN při předchozí léčbě statiny (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Pravafenix nejsou úplně stejné jako při současném podávání stávajících monoterapií, při užívání s tučným jídlem nebo nalačno. Pacienti by neměli být převáděni z prostého současného podávání přípravků obsahujících fenofibrát a pravastatin na přípravek Pravafenix (viz bod 5.2).

Poruchy nervového systému

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Pravafenix musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Stejně jako další přípravky na snižování lipidů je pravastatin nebo fenofibrát spojován se vznikem myalgie, myopatie a velmi zřídka rabdomyolýzy se sekundární nedostatečností ledvin nebo bez ní. Rabdomyolýza je akutní, potenciálně smrtelné poškození kosterního svalstva, které se může rozvinout kdykoli během léčby a je charakterizováno rozsáhlou destrukcí svalové tkáně spojenou s velkým zvýšením hladiny enzymu CK (obvykle > 30 nebo 40krát ULN), což vede k myoglobinurii.

Riziko svalové toxicity se zvyšuje při současném podávání fibrátu a inhibitoru 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy. U každého pacienta, který má nevysvětlitelné svalové příznaky, jako je bolest nebo citlivost, svalovou slabost nebo svalové křeče, se musí vzít v úvahu myopatie. V těchto případech by se měla stanovit hladina enzymu CK (viz níže).

Poté by se měl před zahájením léčby pečlivě zhodnotit poměr prospěchu a rizik přípravku Pravafenix a pacienti by měli být sledováni pro možný vznik příznaků svalové toxicity. Určité predispoziční faktory, jako je věk nad 70 let, porucha funkce ledvin, porucha funkce jater, hypotyreóza, svalová toxicita při léčbě statiny nebo fibráty v osobní anamnéze, dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze nebo závislost na alkoholu mohou zvýšit riziko svalové toxicity, a proto je u těchto pacientů před zahájením kombinované terapie indikováno stanovení hladiny enzymu CK (viz níže).

Statiny včetně pravastatinu se nesmí podávat souběžně s kyselinou fusidovou podávanou systémově nebo během 7 dní po ukončení léčby kyselinou fusidovou. Jestliže se u pacienta považuje podání kyseliny fusidové za nezbytné, léčba statinem se má po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně několika úmrtí) u pacientů, kterým byla podávána kombinace kyseliny fusidové a statinů (viz bod 4.5). Pacienty je třeba informovat, aby v případě známek svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Léčba statiny může být znovu zahájena sedm dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je zapotřebí prodloužené systémové podávání kyseliny fusidové, například při léčbě těžkých infekcí, je nutné potřebu souběžného podávání přípravku Pravafenix a kyseliny fusidové zvážit případ od případu a pouze za pečlivého lékařského dohledu.

Před zahájením léčby

Před zahájením léčby je třeba stanovit hladinu enzymu CK. Výchozí hodnota hladiny enzymu CK může později sloužit jako referenční hodnota, pokud později během kombinované terapie dojde k jejímu zvýšení. Při měření hladiny enzymu CK by se měly výsledky interpretovat s ohledem na další možné faktory, které mohou způsobit přechodné poškození svalů, například namáhavé cvičení nebo poranění svalů, a v případě potřeby měření opakovat.

Pokud jsou výchozí hladiny enzymu CK významně zvýšené na více než pětinašobek hodnoty ULN, měly by se výsledky měření po 5 až 7 dnech překontrolovat. Pokud budou tyto zvýšené hladiny potvrzeny, neměla by se léčba rozhodně zahajovat (viz bod 4.3).

V průběhu léčby

Systematicky se doporučuje rutinní sledování hodnot CK každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců kombinované léčby a po tomto úvodním období podle uvážení lékaře.

Pacienti by měli být poučeni, aby ihned oznámili lékaři bolest, citlivost, slabost nebo křeče svalů nejasného původu. V takových případech by se měla změřit hladina enzymu CK.

Pokud se naleznou a potvrdí značně zvýšené (> 5krát ULN) hladiny enzymu CK, musí se léčba přípravkem Pravafenix přerušit. O přerušení léčby by se mělo uvažovat i tehdy, když jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní obtíže (bez ohledu na hodnoty hladiny enzymu CK). Pokud je u takových pacientů podezření na dědičné svalové onemocnění, nedoporučuje se léčbu přípravkem Pravafenix znovu zahajovat.

Poruchy jater a žlučových cest

U některých pacientů léčených pravastatinem nebo fenofibrátem bylo hlášeno středně velké zvýšení hladiny transamináz, podobně jako u jiných léčivých přípravků snižujících hladinu lipidů. Ve většině případů se hladiny jaterních transamináz vrátily na svoje výchozí hodnoty bez nutnosti přerušit léčbu. Hladiny transamináz se doporučuje sledovat každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců léčby a po uplynutí tohoto úvodního období podle uvážení lékaře.

Pacientům, u kterých dojde ke zvýšení hladin transamináz, je třeba věnovat zvláštní pozornost, a pokud zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT) přesáhne trojnásobek hodnoty ULN a setrvá tak, měla by se léčba přerušit.

Pokud je přípravek Pravafenix podáván pacientům s jaterním onemocněním nebo s vysokou konzumací alkoholu v anamnéze, je třeba postupovat obezřetně.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Pankreatitida

U pacientů užívajících fenofibrát nebo pravastatin byla hlášena pankreatitida (viz bod 4.3). Tento případ může představovat selhání účinku u pacientů se závažnou hypertriglyceridémií, přímý účinek léčivého přípravku nebo se jedná o druhotný jev způsobený kamenem ve žlučových cestách či tvorbou usazenin vedoucích k obstrukci společného žlučovéhoodu.

Poruchy ledvin a močových cest

Přípravek Pravafenix je kontraindikován u středně závažných až závažných poruch ledvin (bod 4.3).

Doporučuje se systematicky vyhodnocovat odhadovanou clearance kreatininu na začátku léčby a každé 3 měsíce během prvních 12 měsíců kombinované léčby a po uplynutí tohoto období podle uvážení lékaře.

Pokud odhadovaná clearance kreatininu klesne pod hodnotu 60 ml/min, měla by se léčba přerušit.

Intersticiální plicní onemocnění

Při léčbě některými statiny byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zejména při dlouhodobé terapii (viz bod 4.8). Vyskytující se příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek na váze a horečka). Pokud je podezření, že se u pacienta rozvinulo intersticiální plicní onemocnění, měla by se léčba přípravkem Pravafenix přerušit.

Cholelitiáza

Fenofibrát může zvýšit vylučování cholesterolu v žluči, což může vést k cholelitiáze. Při podezření na cholelitiázu je třeba provést vyšetření žlučníku. Pokud se naleznou žlučové kameny, měla by se léčba přípravkem Pravafenix přerušit.

Případy žilní trombózy a embolie

Ve studii FIELD bylo hlášeno statisticky významné zvýšení výskytu plicní embolie (0,7% ve skupině s placebem oproti 1,1% ve skupině léčené fenofibrátem; $p=0,022$) a statisticky nevýznamné zvýšení výskytu hluboké žilní trombózy (placebo 1,0 % (48/4 900 pacientů)) oproti fenofibrátu 1,4 % (67/4 895); $p=0,074$). Zvýšené riziko výskytu žilní trombózy může souviset se zvýšenou hladinou homocysteinu, rizikového faktoru trombózy a dalších dosud neurčených faktorů. Klinický význam tohoto zjištění není jasný. Proto je třeba u pacientů s plicní embolií v anamnéze postupovat obezřetně.

Diabetes mellitus

Jsou k dispozici data, která naznačují, že statiny jako třída zvyšují hladinu krevní glukózy a u některých pacientů s vysokým rizikem budoucí cukrovky mohou vyvolat takovou hladinu hyperglykémie, u které je vhodná formální diabetická péče. Toto riziko je však převáženo snížením vaskulárního rizika a nemělo by být důvodem pro vysazení léčby statiny. Riziková pacienta (glukóza na lačno 5,6 až 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², zvýšené triglyceridy, hypertenze) by měli být monitorováni jak klinicky, tak biochemicky podle národních směrnic.

Souběžné použití s glekaprevirem/pibrentasvirem

Nedoporučuje se používat přípravek Pravafenix u pacientů léčených glekaprevirem/pibrentasvirem. Souběžné použití pravastatinu a glekapreviru/pibrentasviru může zvýšit plazmatické koncentrace pravastatinu a vést ke zvýšení nežádoucích příhod závislých na dávce, včetně rizika myopatie. U pacientů léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nemá dávka pravastatinu přesáhnout 20 mg na den.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,3 mg sodíku na tobolku (pomocné látky a léčivá látka), to odpovídá 1,7 % maximální doporučené denní dávky, která je dle WHO 2 g sodíku pro dospělého člověka

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U přípravku Pravafenix nebyly provedeny žádné formální studie interakcí, současné užívání léčivých látek u pacientů v klinických studiích nicméně nevedlo k žádným neočekávaným interakcím. Následující údaje odpovídají informacím dostupným pro jednotlivé léčivé látky (fenofibrát a pravastatin).

Interakce týkající se pravastatinu

Cholestyramin/Kolestipol

Současné podávání vedlo k přibližně 40–50% poklesu biologické dostupnosti pravastatinu. Pokud se pravastatin podával jednu hodinu před podáním cholestyraminu nebo čtyři hodiny po něm, nebo jednu hodinu před podáním kolestipolu, nebyl pozorován žádný klinicky významný pokles biologické dostupnosti nebo terapeutické účinnosti.

Cyklosporin

Současné podávání pravastatinu a cyklosporinu vede k přibližně čtyřnásobnému zvýšení systémové expozice pravastatinu. U některých pacientů však může dojít k většímu zvýšení expozice pravastatinu. Doporučuje se klinické a biochemické sledování pacientů, kteří užívají tuto kombinovanou léčbu.

Léčivé přípravky metabolizované enzymy cytochromu P450

Pravastatin není metabolizován v klinicky významném rozsahu enzymovým systémem cytochromu P450. Proto lze léčivé přípravky, které jsou metabolizovány enzymovým systémem cytochromu P450 nebo jsou jeho inhibitory, přidat ke stabilnímu režimu léčby pravastatinem, aniž by způsobily významné změny v plazmatických koncentracích pravastatinu, jaké byly pozorovány u jiných statinů. Nepřítomnost významné farmakokinetické interakce s pravastatinem byla konkrétně prokázána u několika léčivých přípravků, zejména u těch, které jsou substráty/inhibitory enzymu CYP3A4, např. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, inhibitory proteáz, šťáva z grapefruitu a inhibitory enzymu CYP2C9 (např. flukonazol).

V jedné ze dvou studií interakce mezi pravastatinem a erythromycinem bylo u pravastatinu pozorováno statisticky významné zvýšení hodnoty plochy pod křivkou (AUC) (70%) a $C_{\max}$ (121%). V podobné studii s klarithromycinem bylo pozorováno statisticky významné zvýšení hodnoty AUC (110%) a $C_{\max}$ (127%). Přestože se jednalo o zanedbatelné změny, je třeba při současném podávání pravastatinu s erythromycinem nebo klarithromycinem postupovat obezřetně.

Kyselina fusidová

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy může být zvýšené při souběžném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny. Mechanismus této interakce (zda je farmakodynamický nebo farmakokinetický nebo obojí) zatím není znám. U pacientů, kteří dostávali tuto kombinaci, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně několika úmrtí).

Pokud je léčba kyselinou fusidovou nezbytná, je třeba přerušit léčbu pravastatinem na celou dobu trvání léčby kyselinou fusidovou. Viz rovněž bod 4.4.

Glekaprevir/pibrentasvir

Souběžné použití pravastatinu a glekapreviru/pibrentasviru může zvýšit plazmatické koncentrace pravastatinu a vést ke zvýšení nežádoucích příhod závislých na dávce, včetně rizika myopatie. U pacientů léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nemá dávka pravastatinu přesáhnout 20 mg na den. Proto se u těchto pacientů Pravafenix nedoporučuje.

Jiné léčivé přípravky

Ve studiích interakce nebyly pozorovány statisticky významné rozdíly v biologické dostupnosti, pokud byl pravastatin podáván současně s kyselinou acetylsalicylovou, antacidy (podávanými jednu hodinu před pravastatinem), kyselinou nikotinovou a probukolem.

Interakce týkající se fenofibrátu

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny

Pryskyřice vázající žlučové kyseliny často snižují absorpci léčivých přípravků, a pokud se podávají současně, měl by se fenofibrát užít jednu hodinu před jejich podáním nebo 4 až 6 hodin po něm, aby nedošlo ke ztížení absorpce fenofibrátu.

Perorální antikoagulancia

Fenofibrát podporuje účinek perorálních antikoagulancií a může zvýšit riziko krvácení. Doporučuje se, aby se na začátku léčby snížila dávka antikoagulancií asi o jednu třetinu, a poté se v případě potřeby postupně upravovala na základě sledování INR (International Normalised Ratio). Z výše zmíněných důvodů se tato kombinace nedoporučuje.

Cyklosporin

Při současném podávání fenofibrátu a cyklosporinu bylo zaznamenáno několik závažných případů reverzibilní poruchy funkce ledvin. Proto je nutné u těchto pacientů pečlivě sledovat funkci ledvin a v případě závažných změn laboratorních parametrů přerušit léčbu fenofibrátem.

Glitazony

Bylo hlášeno několik případů paradoxního reverzibilního snížení HDL-cholesterolu během souběžného podávání fenofibrátu a glitazonů. Z tohoto důvodu se doporučuje při společném podávání Pravafenixu s glitazonem sledovat HDL-cholesterol a přerušit jednu z těchto dvou léčeb, když se příliš sníží hladina HDL-cholesterolu.

Interakce s potravinami

Přípravek Pravafenix se musí užívat při jídle, neboť jídlo zvyšuje biologickou dostupnost fenofibrátu (viz body 4.2 a 5.2).

Ve všech klinických studiích byli pacienti poučeni, že mají přípravek Pravafenix užívat denně při večeři a nadále dodržovat dietní omezení zahájená před léčbou. Protože stávající údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku Pravafenix jsou založeny na jeho užívání při jídle při současném dodržování dietních omezení, doporučuje se, aby se tento přípravek podával při jídle. (viz body 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Pravafenix

O kombinovaném použití pravastatinu a fenofibrátu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Tato kombinace nebyla ve studiích reprodukční toxicity testována. Potenciální riziko pro člověka není známo. Pokud je tedy pravastatin kontraindikován (viz níže), je přípravek Pravafenix kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Pravastatin sodná sůl

Přípravek Pravastatin je kontraindikován v průběhu těhotenství a ženám ve fertilním věku by se měl podávat pouze, pokud u těchto pacientek není pravděpodobné početí, a poté co byly informovány o možném riziku. U žen ve fertilním věku se doporučuje věnovat zvláštní pozornost tomu, aby správně pochopily možné riziko související s léčbou pravastatinem během těhotenství. Pokud pacientka plánuje těhotenství nebo otěhotní, měla by o tom ihned informovat svého lékaře a léčba pravastatinem by se měla přerušit vzhledem k možnému riziku pro plod.

Fenofibrát

Údaje o podávání fenofibrátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly žádné teratogenní účinky. Byly prokázány toxické účinky na embryo při dávkách v rozmezí toxickém pro matku (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Kojení

Pravafenix

S přípravkem Pravafenix nebyly provedeny žádné studie u kojících zvířat. Vezme-li se proto v úvahu kontraindikace pravastatinu během kojení, je přípravek Pravafenix kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Pravastatin sodná sůl

Malé množství pravastatinu se vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto je pravastatin kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Fenofibrát

Fenofibrát se vylučuje do mléka samic potkanů.

Údaje o vylučování fenofibrátu a/nebo jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu jak u fenofibrátu, tak u pravastatinu (viz bod 5.3).

Údaje o vlivu kombinovaného užívání fenofibrátu a pravastatinu na fertilitu nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Pravafenix nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů je však třeba vzít v úvahu fakt, že se během léčby mohou vyskytnout závratě a poruchy zraku.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem Pravafenix jsou zvýšená transamináza a gastrointestinální poruchy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích byl přípravek Pravafenix podán více než 1 566 pacientům. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné povahy.

Četnosti nežádoucích účinků jsou seřazeny podle tohoto schématu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Zhoršení diabetes mellitus, obezita	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Poruchy spánku včetně nespavosti a nočních děsů	Méně časté
Poruchy nervového systému	Závratě, bolest hlavy, parestezie	Méně časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Distenze břicha, bolesti břicha, bolesti v nadbřišku, zácpa, průjem, sucho v ústech, dyspepsie, říhání, plynatost, nauzea (pocit na zvracení), nepříjemné pocity v břiše, zvracení	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hladin transamináz	Časté
	Bolest v oblasti jater, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění, kopřivka	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest zad, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, svalové křeče, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolesti v končetinách	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hladina kreatininu v krvi, snížená hodnota renální clearance kreatininu, zvýšená hodnota renální clearance kreatininu, selhání ledvin	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie (slabost), únava, onemocnění podobné chřipce	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů v krvi, zvýšená hladina lipoproteinů o nízké hustotě, zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kosterní svaly: Vzácně byla hlášena výrazná a přetrvávající zvýšení hladin kreatinfosfokinázy (CK).

V klinických studiích dosáhl výskyt významného zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy ($CK \geq 3$ krát ULN, ≤ 5 krát ULN) u pacientů léčených přípravkem Pravafenix hodnoty 1,92 %. U 0,38 % pacientů léčených přípravkem Pravafenix bylo pozorováno klinicky významné zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy ($CK \geq$

5krát ULN, $\leq$ 10krát ULN bez svalových příznaků). U 0,06 % pacientů léčených přípravkem Pravafenix bylo pozorováno klinicky významné zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy ($CK \geq 10$ krát ULN bez svalových příznaků). (viz bod 4.4).

Jaterní reakce: Vzácně byla hlášena výrazná a přetrvávající zvýšení hladin sérových transamináz. V klinických studiích dosáhl výskyt významného zvýšení hladiny sérových transamináz (ALT a/nebo $AST \geq 3$ krát ULN, ≤ 5 krát ULN) u pacientů léčených přípravkem Pravafenix hodnoty 0,83 %. U 0,38 % pacientů léčených přípravkem Pravafenix bylo pozorováno klinicky významné zvýšení hladin sérových transamináz (ALT a/nebo $AST \geq 5$ krát ULN). (viz bod 4.4).

Další informace o jednotlivých léčivých látkách ve fixní kombinaci dávek

Přípravek Pravafenix obsahuje pravastatin a fenofibrát. Níže jsou uvedeny další nežádoucí účinky spojené s užíváním léčivých přípravků obsahujících pravastatin nebo fenofibrát, které byly pozorovány v klinických studiích a po uvedení přípravků na trh a které se eventuálně mohou objevit při léčbě přípravkem Pravafenix. Kategorie četnosti jsou založeny na informacích dostupných v souhrnech údajů o přípravku pro pravastatin a fenofibrát v rámci Evropské unie.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek (fenofibrát)	Nežádoucí účinek (pravastatin)	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Snížené množství hemoglobinu, snížený počet bílých krvinek		Vzácné
Poruchy nervového systému	Únava a závratě		Vzácné
		Periferní polyneuropatie	Velmi vzácné
		Myasthenia gravis	Není známo
Poruchy oka		Poruchy zraku (včetně rozmazaného a dvojitého vidění)	Méně časté
		Oční forma myastenie	Není známo
Cévní poruchy	Tromboembolismus (včetně plicní embolie a hluboké žilní trombózy) *		Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Intersticiální plicní onemocnění		Není známo
Poruchy jater a	Cholelitiáza		Méně časté
		Žloutenka, fulminantní nekróza jater, hepatitida	Velmi vzácné

žlučových cest	Žloutenka, komplikace cholelitiázy (např. cholecystitida, cholangitida, žlučníková kolika atd.)		Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kožní vyrážka, poruchy vlasové části hlavy/vlasů, ochlupení (včetně alopecie)	Méně časté
		Dermatomyozitida	Velmi vzácné
	Alopecie, fotosenzitivní reakce		Vzácné
		Lichenoidní erupce	Neznámé
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové poruchy (např. myozitida, svalová slabost)		Méně časté
		Ruptura svalu	Není známo
		Rabdomyolýza, která může být spojena s akutním selháním ledvin v důsledku myoglobinurie, myopatie (viz bod 4.4); myozitida, polymyozitida. Ojedinelé případy poškození šlach, někdy komplikované rupturou. Syndrom podobný lupus erythematoses.	Velmi vzácné
	Rabdomyolýza	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest:		Abnormální močení (včetně dysurie, častého močení, nykturie)	Méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Sexuální dysfunkce	Sexuální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy:		Únava	Méně časté
Vyšetření	Zvýšená hladina močoviny v krvi		Vzácné

*Ve studii FIELD (studie s fenofibrátem), randomizované placebem kontrolované studii provedené na 9 795 pacientech s onemocněním diabetes mellitus 2. typu, bylo pozorováno statisticky významné zvýšení množství případů pankreatitidy u pacientů užívajících fenofibrát oproti pacientům užívajícím placebo (0,8 % oproti 0,5 %; $p=0,031$). Ve stejné studii bylo hlášeno statisticky významné zvýšení výskytu plicní embolie (0,7% ve skupině léčené placebem oproti 1,1% ve skupině léčené fenofibrátem; $p = 0,022$)

a statisticky nevýznamné zvýšení výskytu hluboké žilní trombózy (placebo: 1,0 % [48/4 900 pacientů] oproti fenofibrátu 1,4 % [67/4 895]; $p=0,074$).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u některých statinů:

- noční děsy
- ztráta paměti
- deprese
- ojedinělé případy intersticiálního onemocnění plic, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- diabetes mellitus: četnost bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza v krvi na lačno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², zvýšené triglyceridy, anamnéza hypertenze)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba uplatnit symptomatická a podpůrná léčebná opatření.

Pravastatin

Hlášené případy předávkování byly asymptomatické a nevedly k abnormálním hodnotám v laboratorních testech. Není známo žádné specifické antidotum. V případě podezření na předávkování je třeba léčit symptomaticky a zahájit vhodná podpůrná léčebná opatření.

Fenofibrát

Není známo žádné specifické antidotum. V případě podezření na předávkování je třeba léčit symptomaticky a podle potřeby zahájit podpůrná léčebná opatření. Fenofibrát nemůže být odstraněn hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladiny lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s dalšími látkami upravujícími hladiny lipidů, ATC kód: C10BA03

Farmakodynamické účinky

Přípravek Pravafenix obsahuje fenofibrát a pravastatin, které mají rozdílné mechanismy účinku a vykazují aditivní účinky, co se týče snížení hladiny sérových lipidů. Následující údaje odrážejí farmakodynamické/farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Pravafenix.

Fenofibrát

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrové, jehož účinky upravující hladinu lipidů zaznamenané u lidí jsou zprostředkované aktivací receptoru typu alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR α). Studie vlivu fenofibrátu na lipoproteinové frakce ukazují pokles hladin cholesterolu LDL a VLDL. Hladiny cholesterolu HDL bývají často zvýšené. Hladiny triglyceridů LDL a VLDL jsou sníženy. Celkovým účinkem je pokles poměru lipoproteinů o nízké a velmi nízké hustotě vůči lipoproteinům o vysoké hustotě.

Vlastnosti fenofibrátu snižující hladiny lipidů, které byly pozorovány v klinické praxi, byly vysvětleny in vivo u transgenních myší a na kulturách lidských hepatocytů aktivací receptoru typu alfa aktivovaného peroxisomovým proliferátorem (PPAR α). Fenofibrát tímto mechanismem zvyšuje lipolýzu a eliminaci částic bohatých na triglyceridy z plazmy tím, že aktivuje lipoproteinovou lipázu a snižuje produkci apoproteinu C-III. Aktivace receptoru PPAR α také vyvolává zvýšenou tvorbu apoproteinů A-I, A-II a cholesterolu HDL.

Existují důkazy, že léčba fibráty může snížit výskyt příhod ischemické choroby srdeční, ale nebyl prokázán pokles celkové mortality u primární a sekundární prevence kardiovaskulárních chorob.

Lipidová větev studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) byla koncipována jako randomizovaná, placebem kontrolovaná studie u 5 518 pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu léčených fenofibrátem jako přídatnou léčbou k simvastatinu. Léčba fenofibrátem současně se simvastatinem neprokázala žádné významné rozdíly v porovnání s monoterapií simvastatinem v kompozitním primárním výstupním parametru výskytu non-fatálního infarktu myokardu, non-fatálního infarktu a kardiovaskulární smrti (poměr rizika [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08, $p = 0,32$; absolutní redukce rizika: 0,74%). V předem specifikované podskupině pacientů s dyslipidemií, definované jako pacienti v nejnižším tercilu HDL cholesterolu (≤ 34 mg/dl nebo 0,88 mmol/l) a nejvyšším tercilu triglyceridů (≥ 204 mg/dl nebo 2,3 mmol/l) na počátku studie, prokázala kombinace fenofibrátu a simvastatinu 31% relativní redukci v porovnání s monoterapií simvastatinem pro kompozitní primární výstupní parametr (poměr rizika [HR] 0,69, 95% CI 0,49-0,97, $p = 0,03$; absolutní redukce rizika: 4,95%). Další analýza předem specifikované podskupiny určila statisticky významný vztah mezi léčbou a pohlavím ($p=0,01$), který stanovil možný léčebný přínos kombinované léčby u mužů ($p=0,037$), ale zároveň potenciálně vyšší riziko pro primární výstupní parametr u žen léčených pomocí kombinované léčby v porovnání s monoterapií simvastatinem ($p=0,069$). Toto nebylo pozorováno ve výše uvedené podskupině pacientů s dyslipidemií, ale rovněž nebyl zřejmý žádný důkaz přínosu pro ženy s dyslipidemií léčené kombinací fenofibrátu a simvastatinu, a možný škodlivý účinek u této podskupiny tak nelze vyloučit.

Přibližně 20 % pacientů s hyperlipidemií má zvýšenou hladinu kyseliny močové v plazmě, zejména pacienti s onemocněním typu IV. Fenofibrát má urikosurické účinky, což představuje pro tyto pacienty další přínos.

Pravastatin

Pravastatin je kompetitivní inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, enzymu, který katalyzuje počáteční krok omezující rychlost při biosyntéze cholesterolu. Pravastatin vyvolává snížení hladiny lipidů dvěma způsoby. Zaprvé tím, že reverzibilně a specificky kompetitivně inhibuje HMG-CoA reduktázu, způsobuje mírné omezení syntézy intracelulárního cholesterolu. To má za následek zvýšení počtu LDL-receptorů na povrchu buněk a posílení receptory zprostředkovaného katabolismu a clearance cholesterolu LDL kolujícího v krvi.

Zadruhé pravastatin inhibuje produkci LDL tím, že zabraňuje syntéze cholesterolu VLDL v játrech, což je prekurzor cholesterolu LDL.

Jak u zdravých osob, tak u pacientů s hypercholesterolémií snižuje pravastatin hladiny následujících lipidů: celkový cholesterol, cholesterol LDL, apolipoprotein B, cholesterol VLDL a triglyceridy; zatímco cholesterol HDL a apolipoprotein A jsou zvýšeny.

Pravafenix

Příslušné účinky pravastatinu a fenofibrátu se navzájem doplňují. Pravastatin účinněji snižuje hladinu cholesterolu LDL a celkového cholesterolu, ale na triglyceridy a cholesterol HDL má pouze mírné účinky, zatímco fenofibrát velmi účinně snižuje hladinu triglyceridů a zvyšuje cholesterol HDL, avšak na cholesterol LDL působí málo.

Kromě toho mají fibráty schopnost měnit velikost a hustotu LDL cholesterolových částic a tak snižovat jejich aterogenicitu.

Ukázalo se také, že statiny a fibráty podávané společně synergicky zvyšují transkripční aktivitu receptorů PPAR α .

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly provedeny čtyři multicentrické studie buď s přípravkem Pravafenix 40 mg/160 mg, nebo s přípravkem Pravastatin 40 mg či s přípravkem Simvastatin 20 mg: 3 studie zahrnovaly 12týdenní randomizované dvojité zaslepené aktivně kontrolované období s otevřenou navazující fází a jedna studie byla otevřená a trvala 24 týdnů.

Celkově tyto studie zahrnovaly 1 637 pacientů v Evropě a USA, kteří nereagovali adekvátně na monoterapii pravastatinem 40 mg nebo simvastatinem 20 mg.

V pivotalní evropské multicentrické 64týdenní klinické studii, která zahrnovala 12 týdenní randomizovanou dvojité zaslepenou dvojité maskovanou dvouramennou fázi, bylo 248 pacientů s vysokým vaskulárním rizikem a smíšenou dyslipidémií randomizováno do jedné ze dvou léčených skupin: skupiny léčené přípravkem Pravafenix 40 mg/160 mg nebo skupiny léčené pravastatinem 40 mg. Randomizováni byli pouze pacienti, kteří po 8 týdnech léčby pravastatinem 40 mg (1 tableta denně) nedosáhli cílových hodnot cholesterolu LDL a triglyceridů podle NCEP ATP III (LDL >100 mg/dl a TG >150 mg/dl). Pacienti užívající přípravek Pravafenix 40 mg/160 mg byli porovnání s pacienty, kteří užívali pravastatin 40 mg. Přípravek Pravafenix výrazně snížil hladinu cholesterolu non-HDL, LDL cholesterolu a triglyceridů a výrazně zvýšil hladinu cholesterolu HDL, více než pravastatin 40 mg (viz tabulka).

Průměrné procentuální změny výchozích hodnot ve 12. týdnu u pacientů léčených přípravkem Pravafenix 40 mg/160 mg nebo přípravkem Pravastatin 40 mg jednou denně

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Průměrná hodnota (%)± SE ^b	PRAVASTATIN 40 mg N ^a = 119 Průměrná hodnota (%)± SE ^b	Pravafenix versus PRAVASTATIN p-hodnota ^c
Non-HDL-C (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-C (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089

TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
TC (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A1 (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 A1	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Počet pacientů

^b Průměrná procentuální změna (průměr nejmenších čtverců ± standardní odchylka) mezi výchozími hodnotami a hodnotami naměřenými po 8 týdnech léčby přípravkem Pravastatin 40 mg a dalších 12 týdnech léčby přípravkem Pravafenix 40 mg/160 mg nebo přípravkem Pravastatin 40 mg.

^c P-hodnota při vzájemném porovnávání je významná, pokud je < 0,05.

Účinky přípravku Pravafenix 40 mg/160 mg potvrdila podobná multicentrická 64týdenní studie, která zahrnovala 12týdenní randomizovanou, dvojité zaslepenou fázi. Tato studie byla provedena v USA a porovnávala u pacientů se smíšenou dyslipidémií přípravek Pravafenix 40 mg/160 mg s monoterapií přípravkem Fenofibrát 160 mg a monoterapií přípravkem Pravastatin 40 mg. Potvrzen byl také větší přínos přípravku Pravafenix 40 mg/160 mg na hlavní lipidové parametry oproti monoterapii přípravkem Pravastatin 40 mg a monoterapii přípravkem Fenofibrát 160 mg.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Pravafenix u všech podskupin pediatrické populace s poruchami metabolismu lipoproteinů a dalšími hyperlipidemiemi (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání fenofibrátu a pravastatinu nebyla pozorována žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.

Absorpce

Ve studii s jednorázovou dávkou je přípravek Pravafenix bioekvivalentní se současným podáváním fenofibrátu a pravastatinu. Výsledky studie s více dávkami nicméně ukázaly, že přípravek není bioekvivalentní, neboť biologická dostupnost jeho fenofibrátové složky je při opakovaném podávání o 20 % nižší. Je to způsobeno obsahem tuku v jídle.

Fixní kombinaci dávek (Pravafenix) proto nelze považovat za vzájemně zaměnitelnou s prostým současným podáváním monoterapeutických léčivých přípravků fenofibrátu a pravastatinu.

Byla provedena farmakokinetická studie po podání jednorázové dávky přípravku Pravafenix při jídle a nalačno. Výsledky této studie ukazují, že jídlo ovlivňuje rychlost a rozsah absorpce při fixní kombinaci dávek. Biologická dostupnost kyseliny fenofibrové po podání jednorázové dávky kombinace Fenofibrát-Pravastatin 160/40 mg je nalačno nižší. Pokles hodnot AUC_t, AUC_∞ a C_{max} u kyseliny fenofibrové (odhad) činí 30,94 %, 10,9 % a 68,71 %.

Biologická dostupnost pravastatinu je po podání jednorázové dávky testovaného přípravku Fenofibrát-Pravastatin 160/40 mg nalačno vyšší než po podání jednorázové dávky tohoto přípravku při jídle. Zvýšení

hodnot AUC_{∞} , AUC_t , a C_{max} činí 111,88 %, 114,06 % a 115,28 %. V souladu s několika přípravky obsahujícími fenofibrát se u fixní kombinace doporučuje užívání s jídlem, neboť biologická dostupnost fenofibrátu se při podání s jídlem zvyšuje a účinek pravastatinu snižující hladinu lipidů zůstává nezměněn.

Pravastatin

Pravastatin se podává perorálně v aktivní formě. Rychle se vstřebává; maximální plazmatické hladiny dosahuje 1 až 1,5 hodiny po požití. V průměru se vstřebá 34 % perorálně podané dávky a absolutní biologická dostupnost činí 17 %.

Přítomnost potravy v trávicím traktu vede k omezení biologické dostupnosti, avšak účinek pravastatinu na snížení hladiny cholesterolu je stejný při užívání přípravku s jídlem i bez jídla.

Po absorpci je 66 % pravastatinu vychytáno při prvním průchodu játry, která jsou hlavním místem jeho působení a primárním místem syntézy cholesterolu a clearance cholesterolu LDL. Studie in vitro prokázaly, že pravastatin je transportován do hepatocytů a podstatně méně do jiných buněk. S ohledem na tento významný první průchod játry mají plazmatické koncentrace pravastatinu pouze omezenou hodnotu při předpovídání jeho účinků na snížení hladiny lipidů.

Plazmatické koncentrace jsou úměrné podaným dávkám.

Fenofibrát

Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) se objevují během 4 až 5 hodin po perorálním podání.

Plazmatické koncentrace zůstávají během nepřetržité léčby stabilní u všech dotčených osob.

Absorpce fenofibrátu se zvyšuje, pokud se podává s jídlem. Tento účinek jídla se zvyšuje s obsahem tuků: Čím větší obsah tuků, tím větší je biologická dostupnost fenofibrátu.

Distribuce

Pravastatin

Přibližně 50 % pravastatinu v krevním oběhu se váže na plazmatické proteiny. Distribuční objem činí přibližně 0,5 l/kg. Malé množství pravastatinu přechází do lidského mateřského mléka.

Fenofibrát

Kyselina fenofibrová se silně váže na plazmatický albumin (více než 99 %).

Biotransformace a eliminace

Pravastatin

Pravastatin není významně metabolizován enzymem cytochromu P450, ani se nezdá být substrátem či inhibátorem P-glykoproteinu, ale spíše substrátem jiných transportních proteinů.

Po perorálním podání se 20 % podané dávky vyloučí v moči a 70 % ve stolici. Plazmatický poločas eliminace perorálně podaného pravastatinu je 1,5 až 2 hodiny.

Po nitrožilním podání je 47 % dávky vyloučeno ledvinami a 53 % se vyloučí ve žluči nebo podlehně biotransformaci. Hlavním produktem rozkladu pravastatinu je metabolit 3- α -hydroxy izomer. Tento metabolit má oproti původní sloučenině desetinovou až čtyřicetinovou inhibiční účinnost vůči HMG-CoA reduktáze.

Systémová clearance pravastatinu je 0,81 l/h/kg a renální clearance je 0,38 l/h/kg, což naznačuje tubulární sekreci.

Fenofibrát

V plazmě, kde je hlavním metabolitem kyselina fenofibrová, nelze odhalit nezměněný fenofibrát. Léčivo se vylučuje převážně v moči. Během 6 dnů se vyloučí prakticky téměř všechno léčivo. Fenofibrát se vylučuje zejména ve formě kyseliny fenofibrové a jejího glukuronidového konjugátu. U starších pacientů je patrná celková plazmatická clearance kyseliny fenofibrové nezměněná. Plazmatický eliminační poločas kyseliny fenofibrové je přibližně 20 hodin.

Kinetické studie po podání jednorázové dávky a při nepřetržité léčbě prokázaly, že léčivo se nehromadí. Kyselina fenofibrová se nedá odstranit hemodialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Bezpečnost současného podávání pravastatinu a fenofibrátu byla hodnocena u potkanů. Toxikologická zjištění těchto studií souběžného podávání byla v souladu se zjištěními pozorovanými u pravastatinu a fenofibrátu podávaných jednotlivě.

Pravastatin

Z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity nevyplynou pro pacienta žádná další rizika kromě těch, která lze očekávat v souvislosti s farmakologickým mechanismem účinku.

Studie s opakovaným podáváním léčiva ukazují, že pravastatin může způsobit hepatotoxicitu a myopatii různého stupně. Celkově však byly výrazné účinky na tyto tkáně pozorovatelné pouze při padesátinásobných a vyšších dávkách, než je maximální dávka v mg/kg u člověka. Studie genotoxicity in vitro a in vivo nepodaly žádný důkaz o mutagením potenciálu. Dvouletá studie kancerogenity pravastatinu na myších ukazuje při dávkách 250 a 500 mg/kg/den (> 310násobek maximální dávky v mg/kg u člověka) statisticky významné zvýšení výskytu hepatocelulárního karcinomu u samců a samic a plicního adenomu pouze u samic. Dvouletá studie kancerogenity pravastatinu na potkanech ukazuje při dávce 100 mg/kg/den (125násobek maximální dávky v mg/kg u člověka) statisticky významné zvýšení výskytu hepatocelulárního karcinomu pouze u samců.

Fenofibrát

Studie chronické toxicity nepřinesly žádné relevantní informace o specifické toxicitě fenofibrátu. Studie mutagenity fenofibrátu byly negativní. U myši a potkanů se při vysokých dávkách vyskytovaly nádory jater, což se přisuzuje proliferaci peroxisomů. Tyto změny jsou specifické pro malé hlodavce a nebyly pozorovány u jiných živočišných druhů. Pro terapeutické použití u člověka to nemá význam. Studie na myších, potkanech a králících neodhalily žádné teratogenní účinky. Toxické účinky na embryo byly pozorovány při dávkách v rozmezí, které je toxické pro matku. Při vysokých dávkách bylo pozorováno prodloužení období gestace a potíže při vrhu. Nebyl zjištěn žádný vliv na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Monohydrát laktosy

Mikrokrystalická celulóza

Askorbyl-palmitát

Povidon

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Magnesium-stearát
Mastek
Triacetin
Hydrogenuhličitan sodný
Glyceromakrogol-laurát
Hyprolosa
Makrogol 20 000

Obal tobolky

Želatina
Indigokarmín (E132)
Černý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

Polyamid-aluminium-PVC/aluminium blistr
2 roky

HDPE lahvičky
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyamid-aluminium-PVC/Al blistry obsahují 30, 60 a 90 tvrdých tobolek.
Neprůsvitné bílé HDPE lahvičky obsahují 14, 30, 60 a 90 tvrdých tobolek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechnen nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/679/001-007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. dubna 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE>**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží:

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSURS)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky
pravastatinum natricum/fenofibratum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje pravastatinum natricum 40 mg a fenofibratum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a sodík. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/679/001 30 tvrdých tobolek
EU/1/11/679/002 60 tvrdých tobolek
EU/1/11/679/003 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Pravafenix

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky
pravastatinum natricum/fenofibratum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

SMB

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA NA LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky
pravastatinum natricum/fenofibratum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje pravastatinum natricum 40 mg a fenofibratum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a sodík. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tvrdých tobolek
30 tvrdých tobolek
60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Pravafenix

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHVIČKA NA 14 A 30 TVRDÝCH TOBOLEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky
pravastatinum natricum/fenofibratum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje pravastatinum natricum 40 mg a fenofibratum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a sodík.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

14 tvrdých tobolek
30 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/679/007 14 tvrdých tobolek
EU/1/11/679/004 30 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**LAHVIČKY NA 60 A 90 TVRDÝCH TOBOLEK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky
pravastatinum natricum/fenofibratum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje pravastatinum natricum 40 mg a fenofibratum 160 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktosy a sodík. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

60 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/679/005 60 tvrdých tobolek
EU/1/11/679/006 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé tobolky pravastatinum natricum /fenofibratum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Pravafenix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pravafenix užívat
3. Jak se přípravek Pravafenix užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pravafenix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pravafenix a k čemu se používá

Pravafenix obsahuje dvě léčivé látky: pravastatin a fenofibrát. Obě upravují hladinu cholesterolu/lipidů.

Přípravek Pravafenix se používá u dospělých současně s dietou s nízkým obsahem tuků

- na snížení hladiny „špatného“ cholesterolu (LDL cholesterolu). Přípravek snižuje v krvi hladinu celkového cholesterolu a tukových látek zvaných triglyceridy,
- na zvýšení hladiny „dobrého“ cholesterolu (HDL cholesterolu).

Co byste měli vědět o cholesterolu a triglyceridech?

Cholesterol je jedním z několika tuků, které se nacházejí v krvi. Celkový cholesterol se skládá z LDL a HDL cholesterolu.

LDL cholesterol se často nazývá „špatný“ cholesterol, protože se může hromadit ve stěnách tepen a vytvářet plak. V průběhu času může nahromaděný plak tepny ucpat. Toto ucpání může zpomalit nebo zastavit průtok krve do životně důležitých orgánů, jako je srdce nebo mozek. Pokud je průtok krve zastaven, může to vést k infarktu myokardu nebo mrtvici.

HDL cholesterol je často nazýván „dobrý“ cholesterol, protože pomáhá bránit „špatnému“ cholesterolu v hromadění v tepnách a protože chrání před srdečním onemocněním.

Triglyceridy jsou jiným typem tuku v krvi. Mohou zvyšovat riziko srdečních potíží.

U většiny lidí se problémy s cholesterolem zpočátku neprojevují žádnými příznaky. Lékař Vám může cholesterol změřit jednoduchým krevním testem. Navštěvujte pravidelně svého lékaře, aby mohl sledovat Vaši hladinu cholesterolu.

Přípravek Pravafenix se užívá, pokud jste dospělý pacient se zvýšeným, rizikem srdeční choroby a je třeba zlepšit hladiny cholesterolu a triglyceridů v krvi a hladina „špatného“ cholesterolu v krvi je adekvátně upravována samotným pravastatinem nebo jiným statinem střední intenzity (léčivým přípravkem snižujícím hladinu cholesterolu).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Pravafenix užívat

Neužívejte přípravek Pravafenix

- jestliže jste alergický(á) na fenofibrát, pravastatin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže trpíte onemocněním jater,
- jste mladší 18 let,
- jestliže trpíte onemocněním ledvin,
- jestliže se u Vás vyskytla fotoalergie (alergická reakce způsobená slunečním zářením nebo vystavováním se UV záření) nebo fototoxické reakce (poškození kůže způsobené vystavováním se slunečnímu nebo UV záření) při léčbě fibráty (léčivými přípravky upravujícími hladinu tuků) nebo ketoprofenem (protizánětlivým léčivým přípravkem, který se užívá perorálně nebo se nanáší na kůži při onemocněních svalů a kostí anebo se používá perorálně při dně a bolestivé menstruaci),
- jestliže trpíte onemocněním žlučníku,
- jestliže trpíte pankreatitidou (zánětem slinivky břišní vedoucí k bolestem břicha),
- jestliže jste těhotná nebo kojíte,
- jestliže jste v minulosti trpěl(a) svalovými problémy (např. myopatií nebo rabdomyolýzou) při léčbě léčivými přípravky snižujícími hladinu cholesterolu zvanými „statiny“ (například simvastatinem, atorvastatinem, pravastatinem nebo rosuvastatinem) nebo fibráty (například fenofibrátem a bezafibrátem).

Neužívejte přípravek Pravafenix, pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených stavů. Pokud si nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka předtím, než začnete přípravek Pravafenix užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Pravafenix se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Před zahájením léčby přípravkem Pravafenix informujte svého lékaře o zdravotních problémech, které máte nebo jste měl(a).

- Informujte svého lékaře o všech svých chorobách včetně alergií.
- Pokud konzumujete velké množství alkoholu (pijete-li více, než je doporučené denní množství, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á)) -nebo jste někdy trpěl(a) jaterním onemocněním. Viz níže bod „Užívání přípravku Pravafenix s jídlem a pitím“.
- Váš lékař by měl před zahájením léčby přípravkem Pravafenix provést krevní test. Ten slouží ke kontrole, zda Vaše játra a ledviny správně fungují.
- Váš lékař po Vás také může chtít, abyste si nechal(a) udělat krevní testy na zhodnocení funkce jater poté, co začnete přípravek Pravafenix užívat.
- Pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) myastenii (onemocnění doprovázené celkovou slabostí svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání) nebo oční formu myastenii

(onemocnění způsobující slabost svalů oka), neboť statiny mohou někdy onemocnění zhoršit nebo vést k výskytu myastenii (viz bod 4).

Okamžitě vyhledejte svého lékaře, pokud se u Vás objeví nevysvětlitelná svalová bolest, citlivost nebo slabost. Toho je zapotřebí proto, že ve vzácných případech mohou být svalové problémy závažné a mohou zahrnovat rozpad svalové tkáně vedoucí k poškození ledvin. Velmi zřídka došlo i k úmrtím.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, také pokud trpíte svalovou slabostí, která přetrvává. Pro diagnostiku a léčbu tohoto stavu mohou být potřebné další testy a léčivé přípravky.

Riziko rozpadu svalové tkáně je u některých pacientů vyšší. Informujte svého lékaře, pokud se Vás týká cokoli z následujícího:

- potíže s játry nebo ledvinami
- problémy se štítnou žlázou
- jste starší 70 let
- vyskytly se u Vás svalové problémy během léčby léčivými přípravky snižujícími hladinu cholesterolu, jako je statin nebo fibrát
- jestliže užíváte, nebo jste v posledních 7 dnech užíval(a) lék zvaný kyselina fusidová (lék k léčbě bakteriální infekce) ústy nebo Vám byl podaný injekčně. Kombinace kyseliny fusidové a Pravafenixu může vést k závažným svalovým problémům (rabdomyolýze)
- Vy nebo Vaši blízcí příbuzní máte dědičnou svalovou poruchu
- máte problémy s alkoholem (pravidelná konzumace velkého množství alkoholu)

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem předtím, než začnete užívat přípravek Pravafenix, jestliže: trpíte závažným respiračním selháním, např. máte potíže s dechem včetně přetrvávajícího neproduktivního kašle, došlo k celkovému zhoršení Vašeho zdravotního stavu, které se projevuje např. únavou, zaznamenali jste úbytek tělesné hmotnosti a/nebo dušnost či horečku. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, měl(a) byste přestat přípravek Pravafenix užívat a informovat svého lékaře.

Pokud užíváte tento lék, Váš lékař bude pečlivě sledovat, jestli nemáte cukrovku nebo u Vás není riziko vzniku cukrovky. Riziko vzniku cukrovky je pravděpodobnější, pokud máte vysokou hladinu cukru a tuků v krvi, trpíte nadváhou nebo máte vysoký krevní tlak.

Děti a dospívající

Neužívejte přípravek Pravafenix, pokud jste mladší 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Pravafenix

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Pokud již užíváte některý z následujících léčivých přípravků, je důležité, abyste o tom informoval(a) svého lékaře:

- pryskyřice vázající žlučové kyseliny, jako je cholestyramin/kolestipol (léčivý přípravek snižující hladinu cholesterolu), protože ovlivňuje způsob, jímž přípravek Pravafenix působí,
- cyklosporin (léčivý přípravek, který se často používá u pacientů po transplantaci orgánu),
- léčivé přípravky, které zabraňují tvorbě krevních sraženin, například warfarin, fluindion, fenpropakumon nebo acenokumarol (antikoagulační).
- antibiotikum, jako je erythromycin nebo klarithromycin, které se používá k léčbě infekcí vyvolaných bakteriemi.
- Kyselina fusidová: jestliže na léčbu bakteriální infekce potřebujete ústy užívat kyselinu fusidovou, bude nutné, abyste dočasně vysadil(a) tento lék. O tom, kdy je bezpečné znovu začít užívat Pravafenix, Vás bude informovat Váš lékař. Užívání přípravku Pravafenix současně s kyselinou

fusidovou může vzácně vést ke svalové slabosti, citlivosti nebo bolesti (rhabdomyolýze). Více informací o rhabdomyolýze najdete v bodě 4.

- Glekaprevir/pibrentasvir (používané na léčbu infekce virem hepatitidy C) protože to může zesílit některé nežádoucí příhody včetně problémů se svaly.
- konkrétní třída léčivých přípravků na léčbu diabetu (jako například rosiglitazon, pioglitazon).

Pravafenix s jídlem, pitím a alkoholem

- Vždy užívejte přípravek Pravafenix při jídle, neboť nalačno se hůře vstřebává.
- Měl(a) byste se neustále snažit udržet příjem alkoholu na minimu. Pokud máte obavy týkající se množství alkoholu, které můžete konzumovat během užívání tohoto léčivého přípravku, promluvte si o nich se svým lékařem.

Pokud si nejste jistý(á), řiďte se, prosím, radou svého lékaře.

Těhotenství a kojení:

Neužívejte přípravek Pravafenix, pokud jste těhotná, pokoušíte se otěhotnět nebo si myslíte, že byste mohla být těhotná.

Pokud plánujete těhotenství nebo otěhotníte, ihned informujte svého lékaře. Užívání léčivého přípravku musí být přerušeno, neboť představuje možné riziko pro plod.

Neužívejte přípravek Pravafenix, jestliže kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Pravafenix obvykle nemá vliv na Vaši schopnost řídit dopravní prostředek nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás během léčby objeví závratě, rozmazané nebo dvojité vidění, ujistěte se před tím, než budete řídit a obsluhovat stroje, že jste k tomu způsobilý(á).

Přípravek Pravafenix obsahuje laktózu a sodík

Přípravek Pravafenix obsahuje cukr nazývaný laktóza. Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se s lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 33,3 mg sodíku (hlavní složka jedlé/kuchyňské soli) v jedné tobolce (pomocné látky a léčivá látka). Toto odpovídá 1,7 % maximální doporučené denní dávky sodíku v potravě pro dospělého člověka.

3. Jak se přípravek Pravafenix užívá

Vždy užívejte přípravek Pravafenix přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Předtím, než začnete přípravek Pravafenix užívat, byste měl(a) zahájit dietu na snížení hladiny cholesterolu.
- Tuto dietu byste měl(a) dodržovat i v průběhu léčby přípravkem Pravafenix.

Obvyklá dávka je jedna tobolka užívaná denně při večeři. Spolkněte tobolku a zapijte ji vodou. Je důležité, abyste tobolku užíval(a) s jídlem, neboť nalačno neúčinkuje tak dobře.

Pokud Vám lékař předepsal přípravek Pravafenix společně s cholestyraminem nebo jakoukoli jinou pryskyřicí vázající žlučové kyseliny (léčivými přípravky na snížení hladiny cholesterolu), užívejte přípravek pravafenix 1 hodinu před pryskyřicí nebo 4 až 6 hodin po ní. Je tomu tak proto, že cholestyramin a další pryskyřice vázající žlučové kyseliny často snižují absorpci léčivých přípravků,

pokud jsou užívány příliš brzo po sobě, a mohou tak omezit absorpci přípravku Pravafenix. Užíváte-li léky na zažívací potíže (k neutralizaci kyseliny v žaludku), vezměte si přípravek Pravafenix 1 hodinu po nich.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Pravafenix, než jste měl(a)

Obraťte se, prosím, na svého lékaře nebo lékárníka

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Pravafenix

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku, vezměte si další den pouze obvyklé množství přípravku Pravafenix v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Pravafenix

Nepřestávejte užívat přípravek Pravafenix, aniž se o tom nejprve poradíte se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující dva nežádoucí účinky jsou důležité a vyžadují okamžité jednání.

Jestliže se u Vás vyskytne nevysvětlitelná svalová bolest nebo křeče, citlivost nebo slabost, okamžitě to sdělte svému lékaři. Toho je zapotřebí proto, že ve velmi vzácných případech (může postihnout až 1 pacienta z 10 000) mohou být svalové problémy závažné a mohou zahrnovat rozpad svalové tkáně vedoucí k poškození ledvin. Velmi zřídka došlo i k úmrtím.

Náhlé závažné alergické reakce zahrnující otok obličeje, rtů, jazyka nebo průdušnice, které mohou způsobit velké potíže s dýcháním. Jedná se o velmi vzácnou reakci, která může být nebezpečná, pokud se objeví. Jestliže se u Vás vyskytne, okamžitě byste to měl(a) sdělit svému lékaři.

Další nežádoucí účinky

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- účinky na trávicí soustavu: žaludeční nebo střevní potíže (bolesti břicha, nauzea (pocit nevolnosti), zvracení, průjem a plynatost, zácpa, sucho v ústech, bolest v nadbříšku provázená pocitem nadmutí (dyspepsie), říhání (eruktace))
- účinky na játra: zvýšená hladina sérových transamináz

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- abnormální srdeční činnost (palpitace), tvorba krevních sraženin v žilách (hluboká žilní trombóza) a ucpaní plicních tepen krevními sraženinami (plicní embolie)
- vyrážky, kožní vyrážka, svědění, kopřivka nebo reakce na sluneční záření či na vystavení se UV záření (fotosenzitivní reakce), abnormality vlasové části hlavy/vlasů, ochlupení (včetně vypadávání vlasů)
- účinky na nervový systém: závratě (pocit nerovnováhy), bolesti hlavy, poruchy spánku (včetně obtížného spaní a nočních můr), brnění (parestezie)
- svalová bolest (myalgie, artralgie), bolest zad, změny v některých krevních laboratorních testech zkoumajících svalové funkce
- problémy se zrakem, jako je rozmazané nebo dvojité vidění

- ledvinové problémy (zvýšené nebo snížené hladiny určitých enzymů v těle pozorované v testech)
- problémy s močovým měchýřem (bolestivé nebo časté močení, potřeba močit v noci), sexuální dysfunkce
- únava, slabost, onemocnění podobné chřipce
- hypersenzitivita (přecitlivělost)
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridů v krvi, zvýšená hladina LDL cholesterolu, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (různých jaterních enzymů), bolest v oblasti jater (bolest v pravé horní části břicha provázená bolestí zad či nikoli), zvýšená tělesná hmotnost
- obezita
- zánět svalů (myozitida), svalové křeče a slabost

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000)

- pokles množství hemoglobinu (krevního barviva přenášejícího kyslík) a leukocytů (bílých krvinek)

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000)

- zánět jater (hepatitida), mezi jehož příznaky může patřit mírné zežloutnutí kůže a bělma očního (žloutenka), bolesti břicha a svědění
- rozpad svalové tkáně (rabdomyolýza), v některých případech problémy se šlachami, někdy komplikované rupturou
- stav, při kterém dochází k zánětu svalů a kůže (dermatomyozitida)
- kožní vyrážka, při které může nastat i bolest kloubů (syndrom podobný lupus erythematoses)
- brnění a pocit necitlivosti (periferní polyneuropatie).

Nežádoucí účinky neznámé četnosti (četnost nelze z dostupných údajů odhadnout)

- svalová slabost, která přetrvává.
- ruptura svalu
- kožní vyrážka (lichenoidní erupce)
- Myasthenia gravis (onemocnění způsobující celkovou slabost svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání).
- Oční forma myastenie (onemocnění způsobující slabost svalů oka).

Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví slabost horních či dolních končetin, která se zhoršuje po obdobích aktivity, dvojité vidění nebo pokles očních víček, potíže s polykáním nebo dušnost.

Možné vedlejší účinky hlášené při užívání některých statinů (stejného typu léčivých přípravků snižujících hladinu cholesterolu jako je pravastatin)

- ztráta paměti
- deprese
- potíže s dechem, včetně přetrvávajícího kašle nebo dušnosti, či horečka
- cukrovka: tento nežádoucí účinek je pravděpodobnější, pokud máte vysokou hladinu cukru a tuků v krvi, trpíte nadváhou a máte vysoký krevní tlak. Po dobu užívání tohoto léku Vás bude Váš lékař sledovat.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pravafenix uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za Použitelné do: a blistru/lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pravafenix obsahuje

- Léčivými látkami jsou fenofibratum a pravastatinum natricum. Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg sodné soli pravastatinu a 160 mg fenofibrátu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - *obsah tobolky*: monohydrát laktosy, mikrokrystalická celulóza, askorbyl-palmitát, povidon, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, mastek, triacetin, hydrogenuhličitan sodný, glyceromakrogol-laurát, hyprolol, makrogol 20 000,
 - *obal tobolky*: želatina, indigokarmín (E 132), černý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Pravafenix vypadá a co obsahuje toto balení

Tobolky jsou tvrdé želatinové tobolky s olivově zelenou horní částí a světlezelenou spodní částí, které obsahují voskovitou bílobéžovou hmotu a tabletu. Tobolky se dodávají v balení s blistry z polyamid-aluminia- PVC/aluminia, které obsahují 30, 60 nebo 90 tobolek, a v neprůsvitných bílých plastových lahvičkách, které obsahují 14, 30, 60 nebo 90 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

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

Danmark
Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

Deutschland
Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

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

Ελλάδα
Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

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

France
Laboratoires SMB S.A.
Tél: + 32.2.411.48.28.

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

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

Ísland
Laboratoires SMB S.A.
Sími: + 32.2.411.48.28.

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

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

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

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

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

Norge
Laboratoires SMB S.A.
Tlf: + 32.2.411.48.28.

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

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

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

România
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.

Κύπρος

Multi-Pharm Co. Ltd.

Τηλ: +357 22438443

Sverige

Laboratoires SMB S.A.

Tlf: + 32.2.411.48.28.

Latvija

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>.