

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg pravastatinnatrija i 160 mg fenofibrata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 19 mg laktoza hidrata i 33,3 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrda kapsula, svijetlozelenog tijela i maslinastozelene kapice koja sadrži voštanu masu bijelobež boje i tabletu.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pravafenix je indiciran kao dodatak dijete i drugim nefarmakološkim mjerama liječenja (npr. tjelovježbi, smanjenju tjelesne težine), u liječenju mješovite hiperlipidemije u odraslih bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom, s ciljem smanjenja razine triglicerida i povećanja razine kolesterola visoke gustoće (HDL-C) kada su razine kolesterola niske gustoće (LDL-C) odgovarajuće kontrolirane monoterapijom pravastatinom u dozi od 40 mg ili drugim režimom liječenja statinom umjerenog intenziteta.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Prije započinjanja liječenja lijekom Pravafenix potrebno je isključiti sekundarne uzroke kombinirane dislipidemije, a bolesnike treba staviti na standardnu dijetu za snižavanje kolesterola i triglicerida s kojom treba nastaviti tijekom liječenja.

#### Doziranje

Preporučena doza je jedna kapsula na dan. Dijetalne restrikcije započete prije terapije treba nastaviti.

Odgovor na terapiju mora se nadzirati određivanjem vrijednosti lipida u serumu. Nakon liječenja lijekom Pravafenix slijedi brzo smanjenje razina lipida u serumu, ali liječenje treba prekinuti ako se ne postigne odgovarajući odgovor unutar tri mjeseca.

#### Posebne populacije

*Stariji bolesnici ( $\geq 65$  godina)*

Odluku o početku liječenja Pravafenix treba donijeti nakon što se procijeni funkcija bubrega (vidjeti dio 4.4 Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Pravafenix je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (definirano kao klirens kreatinina  $< 60$  ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Promjena doziranja ne bi trebala biti potrebna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Pravafenix se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, a kontraindiciran je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doziranja.

### *Pedijatrijska populacija (< 18 godina)*

Nema relevantne primjene lijeka Pravafenix u pedijatrijskoj populaciji (< 18 godina) za indikaciju miješane dislipidemije (vidjeti dio 4.3).

### Način primjene

Peroralna primjena.

Preporučena doza je jedna kapsula dnevno, uzeta uz večernji obrok. Obzirom da se lošije apsorbira na prazan želudac, lijek Pravafenix treba uvijek uzimati s hranom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teško oštećenje funkcije jetre, uključujući bilijarnu cirozu ili aktivnu bolest jetre uključujući nerazjašnjene stalno povišene vrijednosti na pretragama jetrene funkcije (uključujući povišenje transaminaza u serumu) čije vrijednosti 3 puta premašuju gornju granicu normale (GGN) (vidjeti dio 4.4).
- Djeca i adolescenti (u dobi nižoj od 18 godina)
- Umjereno do teško oštećenje funkcije bubrega (definirano kao procijenjeni klirens kreatinina < 60 ml/min).
- Poznata fotoalergija ili fototoksična reakcija tijekom liječenja fibratima ili ketoprofenom.
- Bolest žučnog mjehura (vidjeti dio 4.4).
- Kronični ili akutni pankreatitis s izuzetkom akutnog pankreatitisa zbog teške hipertrigliceridemije (vidjeti dio 4.4).
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Osobna anamneza miopatije i/ili rabdomiolize sa statinima i/ili fibratima, ili potvrđeno povišenje kreatin fosfokinaze (CK) u serumu 5 puta iznad GGN tijekom prethodnog liječenja statinom (vidjeti dio 4.4).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Farmakokinetička svojstva lijeka Pravafenix nisu potpuno identična svojstvima istodobno primjenjivanih postojećih monoterapija kada se uzimaju s masnim obrokom ili natašte. Bolesnici se ne bi smjeli prebacivati s istodobne primjene odvojenih lijekova fenofibrata i pravastatina na primjenu lijeka Pravafenix (vidjeti dio 5.2).

### Poremećaji živčanog sustava

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Pravafenix potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Kao i ostali lijekovi koji snižuju lipide, pravastatin ili fenofibrat bili su povezani s nastupom mialgije, miopatije i vrlo rijetko rabdomiolizom, s ili bez sekundarne insuficijencije bubrega. Rabdomioliza je akutno stanje skeletnih mišića s mogućim smrtnim ishodom, koje se može razviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, a karakteriziraju ga masivna destrukcija mišića povezana s velikim povišenjem CK (obično > 30 ili 40 puta GGN) koje dovodi do mioglobinurije.

Rizik mišićne toksičnosti povećan je kada se fibrat i inhibitor 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze primjenjuju zajedno. Miopatiju se mora uzeti u obzir kod bilo kojeg bolesnika

u kojeg su se pojavili neobjašnjivi mišićni simptomi poput boli ili osjetljivosti, mišićne slabosti ili mišićnih grčeva. U takvim slučajevima potrebno je mjeriti razine CK (vidjeti u nastavku).

Slijedom navedenog potrebno je pažljivo procijeniti omjer korist/rizik primjene Paravafenixa prije početka liječenja, a bolesnike treba nadzirati na bilo kakve znakove mišićne toksičnosti. Određeni predisponirajući faktori poput dobi > 70 godina, oštećenja funkcije bubrega, oštećenja funkcije jetre, hipotireoidizma, osobne anamneze mišićne toksičnosti sa statinom ili fibratom, nasljednih mišićnih poremećaja u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi ili alkoholizma mogu povećati rizik od mišićne toksičnosti, stoga je u ovih bolesnika indicirano mjerenje CK prije započinjanja kombinirane terapije (vidjeti u nastavku).

Statini uključujući pravastatin se ne smiju primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar razdoblja od 7 dana nakon prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se primjena sistemske formulacije fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinom mora se prekinuti tijekom cijelog razdoblja liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko slučajeva sa smrtnim ishodom) (vidjeti dio 4.5). Bolesnicima treba savjetovati da u slučaju bilo kakvih simptoma slabosti, boli ili osjetljivosti mišića odmah zatraže savjet liječnika.

Terapija statinom smije se ponovno započeti nakon što je od primjene posljednje doze fusidatne kiseline prošlo sedam dana.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena primjena sistemske formulacije fusidatne kiseline, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom lijeka Pravafenix i fusidatne kiseline mora se razmotriti za svaki pojedini slučaj i samo pod strogim liječničkim nadzorom.

#### *Prije početka liječenja*

Prije početka terapije potrebno je izmjeriti razine CK. Početne razine CK mogu biti korisne kao referentne u slučaju kasnijeg povećanja tijekom kombinirane terapije. Izmjerene, razine CK treba tumačiti u kontekstu drugih mogućih faktora koji mogu uzrokovati prolazno oštećenje mišića, poput iscrpljujuće tjelovježbe ili mišićne traume, te po potrebi mjerenje ponoviti.

Ako su razine CK na početku liječenja značajno povišene > 5 puta GGN, rezultate treba kontrolirati nakon 5-7 dana. Ako su vrijednosti i dalje povišene s liječenjem se ne smije započeti (vidjeti dio 4.3).

#### *Tijekom liječenja*

Rutinsko praćenje CK sistematski se preporučuje svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci kombinirane terapije, a nakon toga odluku o daljnjim kontrolama treba prepustiti liječniku specijalisti. Bolesnike treba savjetovati da odmah prijave neobjašnjivu mišićnu bol, osjetljivost, slabost ili grčeve. U tim slučajevima potrebno je mjeriti razine CK.

Ako se utvrdi i mjerenjem potvrdi znatno povišena razina CK (> 5 puta GGN), terapija lijeka Pravafenix se mora prekinuti. Prekid liječenja treba također razmotriti kada su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu (bez obzira na razine CK). Ako se u ovih bolesnika sumnja na nasljednu mišićnu bolest ne preporučuje se ponovni početak terapije lijekom Pravafenix.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (engl. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu, koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

#### Poremećaji jetre i žuči

Kao i s drugim lijekovima za snižavanje lipida u nekih bolesnika liječenih pravastatinom ili fenofibratom prijavljeno je blago povišenje razina transaminaza. U većini slučajeva razine jetrenih transaminaza vratile su se na početne vrijednosti bez potrebe prekidanja liječenja. Preporučuje se praćenje razina transaminaza svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci liječenja, a nakon toga odluku o daljnjim kontrolama treba prepustiti liječniku specijalisti.

Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima kod kojih se razvije povišenje razina transaminaza, a terapiju treba prekinuti ako povišenja aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) premaše 3 puta GGN i ostanu povišene.

Nužan je oprez kada se lijeka Pravafenix primjenjuje bolesnicima koji u anamnezi imaju bolest jetre ili obilno konzumiraju alkohol.

#### Pankreatitis

Pankreatitis je prijavljen u bolesnika koji su uzimali fenofibrat ili pravastatin (vidjeti dio 4.3). On može nastati kao posljedica neuspjeha djelotvornosti lijeka u bolesnika s teškom hipertrigliceridemijom, izravnog učinka lijeka ili kao sekundarni fenomen posredovan kroz opstrukciju bilijarnog trakta zbog kamenca ili mulja.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Pravafenix je kontraindiciran kod umjerenog do teškog oštećenja funkcije bubrega (dio 4.3).

Na početku liječenja preporučuje se učiniti sustavnu procjenu klirensa kreatinina, te njegovu kontrolu svaka 3 mjeseca tijekom prvih 12 mjeseci kombinirane terapije, a nakon toga odluku o daljnjim kontrolama treba prepustiti liječniku specijalisti.

Liječenje treba prekinuti u slučaju procijenjenog klirensa kreatinina  $< 60$  ml/min.

#### Intersticijska bolest pluća

Prijavljeni su iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća tijekom liječenja s nekim statinima, naročito s dugotrajnom terapijom (vidjeti dio 4.8). Osobitosti koje se javljaju mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravlja (umor, gubitak na težini i vrućica). Ako se sumnja da se u bolesnika razvila intersticijska bolest pluća, terapija lijeka Pravafenix mora se prekinuti.

#### Kolelitijaza

Fenofibrat može povećati izlučivanje kolesterola u žuč, što može dovesti do kolelitijaze. Ako se sumnja na kolelitijazu indicirano je učiniti pretrage žučnog mjehura. Ako se nađu žučni kamenci treba prekinuti primjenu lijeka Pravafenix.

#### Venotromboembolijski događaji

U ispitivanju FIELD prijavljeno je statistički značajano povećanje incidencije plućne embolije (0,7% u placebo skupini naspram 1,1% u skupini na fenofibratu;  $p=0,022$ ) i statistički neznajno povećanje duboke venske tromboze (placebo 1,0% 48/4900 bolesnika) naspram fenofibrata 1,4% (67/4895);  $p=0,074$ . Povećan rizik od venskih trombotičkih događaja može biti povezan s povećanjem razine homocisteina, faktora rizika za trombozu i drugih neutvrđenih faktora. Klinički značaj navedenog još nije jasan. Stoga je nužan oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju plućnu emboliju.

#### Šećerna bolest

Neki dokazi govore u prilog da statini kao skupina lijekova podižu glukozu u krvi i u nekih bolesnika, kod kojih postoji visoki rizik za nastanak šećerne bolesti u budućnosti, mogu uzrokovati razinu hiperglikemije koja zahtijeva odgovarajuće liječenje šećerne bolesti. Budući da je korist statina u smanjenu vaskularnog rizika puno veća od rizika razvoja šećerne bolesti, ovo ne treba biti razlog za prekid liječenja statinima. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti klinički i laboratorijski prema nacionalnim smjernicama.

#### Istodobna primjena s glekaprevirom/pibrentasvirom

Primjena lijeka Pravafenix ne preporuča se u bolesnika liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom. Istodobna primjena pravastatina i glekaprevira/pibrentasvira može povećati koncentraciju pravastatina u plazmi i dovesti do povećanja štetnih događaja povezanih s dozom, uključujući rizik od miopatije. Bolesnici liječeni glekaprevirom/pibrentasvirom ne smiju uzimati pravastatin u dozi većoj od 20 mg na dan.

#### Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži 33,3 mg natrija po kapsuli (pomoćne i djelatna tvar), što odgovara 1,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija za lijeka Pravafenix; ipak istodobna primjena djelatnih tvari u bolesnika tijekom kliničkih ispitivanja nije rezultiralo bilo kakvim neočekivanim interakcijama. Sljedeće tvrdnje odražavaju dostupne za svaku djelatnu tvar posebno (fenofibrat i pravastatin).

#### Interakcije značajne za pravastatin

##### *Kolestiramin/kolestipol*

Istodobna primjena rezultirala je približno 40 do 50%-tnim smanjenjem bioraspoloživosti pravastatina. Nije bilo klinički značajnog smanjenja bioraspoloživosti ili terapijskog učinka kada se pravastatin primijenio jedan sat prije ili četiri sata nakon kolestiramina ili jedan sat prije kolestipola.

##### *Ciklosporin*

Istodobna primjena pravastatina i ciklosporina dovodi do povećanja od približno 4 puta većoj sistemskoj izloženosti pravastatinu. Međutim u nekih bolesnika ovo povećanje izloženosti pravastatinu može biti veće. Preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje bolesnika koji primaju ovu kombinaciju lijekova.

##### *Lijekovi koji se metaboliziraju putem citokroma P450*

Pravastatin se ne metabolizira u klinički značajnom opsegu putem sustava citokroma P450. To je razlog zbog kojeg se lijekovi koji se metaboliziraju putem ili inhibiraju sustav citokroma P450 mogu dodavati stabilnom režimu pravastatina bez da to uzrokuje značajne promjene razina pravastatina u plazmi, kao što je viđeno s drugim statinima. Odsustvo značajne farmakokinetičke interakcije s pravastatinom posebno je dokazana za nekoliko lijekova, posebice one koji su supstrati/inhibitori CYP3A4 npr. diltiazem, verapamil, itakonazol, ketokonazol, inhibitori proteaze, sok od grejpa i inhibitori CYP2C9 (npr. flukonazol).

U jednom od dva ispitivanja interakcija pravastatina i eritromicina primijećeno je statistički značajno povećanje površine ispod krivulje (AUC) (70%) i  $C_{\max}$  (121%) za pravastatin. U sličnom ispitivanju s klaritromicinom primijećeno je statistički značajno povećanje AUC (110%) i  $C_{\max}$  (127%). Iako su te promjene bile male nužan je oprez kada se pravastatin primjenjuje s eritromicinom ili klaritromicinom.

##### *Fusidatna kiselina*

Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom primjenom sistemskih formulacija fusidatne kiseline i statina. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamička, farmakokinetička, ili oboje) još uvijek nije poznat. U bolesnika koji su primali tu kombinaciju lijekova prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko slučajeva sa smrtnim ishodom).

Ako je liječenje sistemskom formulacijom fusidatne kiselinom neophodno, liječenje pravastatinom mora se prekinuti tijekom cijelog razdoblja trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Također vidjeti dio 4.4.

##### *Glekaprevir/pibrentasvir*

Istodobna primjena pravastatina i glekaprevira/pibrentasvira može povećati koncentraciju pravastatina u plazmi i dovesti do povećanja štetnih događaja povezanih s dozom, uključujući rizik od miopatije. Bolesnici liječeni glekaprevirom/pibrentasvirom ne smiju uzimati pravastatin u dozi većoj od 20 mg na dan. Stoga se primjena lijeka Pravafenix ne preporučuje u ovih bolesnika.

##### *Drugi lijekovi*

U ispitivanjima interakcija nisu primijećene statistički značajne razlike u bioraspoloživosti kada se pravastatin primjenjivao s acetilsalicilatnom kiselinom, antacidima (kada su dani jedan sat prije pravastatina), nikotinskom kiselinom ili probukolom.

#### Interakcije značajne za fenofibrat

##### *Smole žučnih kiselina*

Smole koje se vežu na žučne kiseline često smanjuju apsorpciju lijekova i kada se smole primjenjuju istodobno, fenofibrat treba uzeti 1 sat prije ili 4 do 6 sati nakon smole kako ne bi ometali apsorpciju fenofibrata.

##### *Oralni antikoagulansi*

Fenofibrat pojačava učinak oralnih antikoagulansa i može povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se smanjivanje doze antikoagulansa za oko jednu trećinu na početku liječenja i zatim njena postupna prilagodba, ako je potrebna, prema INR-u (engl. *International Normalised Ratio*). Stoga se ova kombinacija ne preporučuje.

##### *Ciklosporin*

Prijavljeno je nekoliko teških slučajeva reverzibilnog oštećenja funkcije bubrega tijekom istodobne primjene fenofibrata i ciklosporina. Stoga se bubrežna funkcija ovih bolesnika mora pomno pratiti i prekinuti liječenje fenofibratom u slučaju teških promjena laboratorijskih parametara.

##### *Glitazoni*

Tijekom istodobne primjene fenofibrata i glitazona prijavljeno je nekoliko slučajeva reverzibilnog paradoksalnog smanjenja HDL-kolesterola. Stoga se preporučuje praćenje HDL-kolesterola ako se Pravafenix primjenjuje istodobno s glitazonom i prekid jedne od dviju terapija ako je HDL-kolesterol prenizak.

#### Interakcija s hranom

Pravafenix se mora uzimati s hranom, jer hrana pojačava bioraspoloživost fenofibrata (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

U svim kliničkim ispitivanjima bolesnici su dobili uputu da uzimaju lijeka Pravafenix svakodnevno tijekom večernjeg obroka i da nastave restriktivnu dijetu započetu prije početka terapije. Budući da se trenutni podaci o sigurnosti i djelotvornosti temelje na primjeni s hranom i uz pridržavanje restriktivne dijeta, preporučuje se lijek Pravafenix uzimati s hranom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

##### *Pravafenix*

Nema podataka o kombiniranoj primjeni pravastatina i fenofibrata u trudnica. Ova kombinacija nije ispitana u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Stoga, budući da je pravastatin kontraindiciran (vidjeti u nastavku), kontraindiciran je i lijek Pravafenix tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

##### *Pravastatinatrij*

Pravastatin je kontraindiciran tijekom trudnoće i treba ga primjenjivati ženama reproduktivne dobi samo kad za takve bolesnice nije vjerojatno da će zatrudnjeti i koje su upoznate s potencijalnim rizikom. Preporučuje se poseban oprez u žena reproduktivne dobi u smislu da su dobro shvatile potencijalni rizik koji je povezan s terapijom pravastatinom tijekom trudnoće. Ako bolesnica planira zatrudnjeti ili zatrudni mora o tome odmah obavijestiti liječnika, a liječenje pravastatinom mora se odmah prekinuti zbog potencijalnog rizika za fetus.

##### *Fenofibrat*

Nema podataka o primjeni fenofibrata u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala bilo kakve teratogene učinke. Embriotoksični učinci viđeni su pri dozama toksičnim za majku (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

#### Dojenje

##### *Pravafenix*

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Pravafenix na životinjama u laktaciji. Stoga, imajući u vidu kontraindikaciju za pravastatin tijekom laktacije, lijek Pravafenix je kontraindiciran za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

##### *Pravastatin*

Mala količina pravastatina izlučuje se u majčino mlijeko u ljudi; stoga je pravastatin kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

##### *Fenofibrat*

Fenofibrat se izlučuje u mlijeko ženke štakora.

Nema podataka o izlučivanju fenofibrata i/ili njegovih metabolita u majčino mlijeko u ljudi.

#### Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije primijećen učinak fenofibrata niti pravastatina na plodnost (vidjeti dio 5.3).

Nema podataka o učinku kombinirane primjene fenofibrata i pravastatina na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Pravafenix ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ipak, prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima treba uzeti u obzir da tijekom liječenja mogu nastupiti omaglica ili smetnje vida.

## **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom terapije lijekom Pravafenix su povišene transaminaze i gastrointestinalni poremećaji.

#### Tablični popis nuspojava

U kliničkim ispitivanjima više od 1566 bolesnika primilo je lijek Pravafenix. Nuspojave su obično bile blage i prolazne.

Učestalosti nuspojava navedene su kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava                                                                                                         | Učestalost  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Poremećaji imunološkog sustava    | reakcije preosjetljivosti                                                                                         | Manje često |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | pogoršanje šećerne bolesti, pretilost                                                                             | Manje često |
| Psijhijatrijski poremećaji        | poremećaj spavanja uključujući nesanicu i noćne more                                                              | Manje često |
| Poremećaji živčanog sustava       | omaglica, glavobolja, parestezija                                                                                 | Manje često |
| Srčani poremećaji                 | palpitacije                                                                                                       | Manje često |
| Poremećaji probavnog sustava      | distenzija abdomena, bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, proljev, suha usta, dispepsija, | Često       |

|                                                      |                                                                                                                                    |             |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                                                      | podrigivanje, vjetrovi, mučnina, nelagoda u abdomenu, povraćanje                                                                   |             |
| Poremećaji jetre i žuči                              | povišene transaminaze                                                                                                              | Često       |
|                                                      | bol u jetri, povišena gama glutamil transferaza                                                                                    | Manje često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | svrbež, urtikarija                                                                                                                 | Manje često |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | artralgija, bol u leđima, povišena kreatin fosfokinaza u krvi, mišićni spazmi, mišićno-koštana bol, mialgija, bol u ekstremitetima | Manje često |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               | povišen kreatinin u krvi, snižen bubrežni klirens kreatinina, povišen bubrežni klirens kreatinina, zatajenje bubrega               | Manje često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | astenija, umor, bolest nalik gripi                                                                                                 | Manje često |
| Pretrage                                             | povišen kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišeni lipoproteini niske gustoće, povećana tjelesna težina             | Manje često |

#### Opis odabranih nuspojava

*Skeletni mišić:* Znatna i stalna povišenja kreatin fosfokinaze (CK) prijavljena su sporadično. U kliničkim ispitivanjima incidencija značajnih povišenja kreatin fosfokinaze ( $CK \geq 3$  puta GGN,  $\leq 5$  puta GGN) bila je kod 1,92% bolesnika liječenih lijekom Pravafenix. Klinički značajna povišenja kreatin fosfokinaze ( $CK \geq 5$  puta GGN,  $\leq 10$  puta GGN bez mišićnih simptoma) viđena su kod 0,38% bolesnika liječenih lijekom Pravafenix. Klinički značajno povišenje kreatin fosfokinaze ( $CK \geq 10$  puta GGN bez mišićnih simptoma) viđeno je kod 0,06% bolesnika liječenih lijekom Pravafenix (vidjeti dio 4.4).

*Reakcije jetre:* Znatna i stalna povišenja transaminaza u serumu prijavljena su sporadično. U kliničkim ispitivanjima incidencija značajnih povišenja transaminaza u serumu ( $ALT$  i/ili  $AST \geq 3$  puta GGN,  $\leq 5$  puta GGN) bila su kod 0,83% bolesnika liječenih Pravafenix. Klinički značajno povišenje transaminaza u serumu ( $ALT$  i/ili  $AST \geq 5$  puta GGN) viđen je kod 0,38% bolesnika liječenih Pravafenix (vidjeti dio 4.4).

#### Dodatne informacije o pojedinim djelatnim tvarima fiksne kombinirane doze

Pravafenix sadrži pravastatin i fenofibrat. Dodatne nuspojave povezane s primjenom lijekova koji sadrže pravastatin i fenofibrat uočene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet, a koje se mogu pojaviti primjenom lijeka Pravafenix, navedene su u nastavku. Kategorije učestalosti temelje se na podacima dostupnim iz sažetaka opisa svojstava lijeka za pravastatin i fenofibrat dostupnih u EU.

| Klasifikacija organskih sustava   | Nuspojava (fenofibrat)                                    | Nuspojava (pravastatin)                            | Učestalost   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | snižen hemoglobin, smanjen broj leukocita                 |                                                    | Rijetko      |
| Poremećaji živčanog sustava       | umor i vrtoglavica                                        |                                                    | Rijetko      |
|                                   |                                                           | periferna polineuropatija                          | Vrlo rijetko |
|                                   |                                                           | miastenija gravis                                  | Nepoznato    |
| Poremećaji oka                    |                                                           | smetnje vida (uključujući zamućen vid i diplopiju) | Manje često  |
|                                   |                                                           | okularna miastenija                                | Nepoznato    |
| Krvožilni poremećaji              | tromboembolija (plućna embolija, duboka venska tromboza)* |                                                    | Manje često  |

|                                                      |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                 |              |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja      | intersticijske pneumopatije                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                 | Nepoznato    |
| Poremećaji jetre i žuči                              | kolelitijaza                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                 | Manje često  |
|                                                      |                                                                                       | žutica, fulminantna nekroza jetre, hepatitis                                                                                                                                                                                                    | Vrlo rijetko |
|                                                      | žutica, komplikacije kolelitijaze (npr. kolecistitis, kolangitis, žučne kolike itd.). |                                                                                                                                                                                                                                                 | Nepoznato    |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                                                                                       | kožni osip, poremećaji vlasišta (uključujući alopeciju)                                                                                                                                                                                         | Manje često  |
|                                                      |                                                                                       | dermatomiozitis                                                                                                                                                                                                                                 | Vrlo rijetko |
|                                                      | alopecija, reakcije fotoosjetljivosti                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                 | Rijetko      |
|                                                      |                                                                                       | izbijanje lihenoidnih kožnih promjena                                                                                                                                                                                                           | Nepoznato    |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | poremećaji mišića (npr. miozitis, mišićna slabost)                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 | Manje često  |
|                                                      |                                                                                       | ruptura mišića                                                                                                                                                                                                                                  | Nepoznato    |
|                                                      |                                                                                       | rabdomioliza, koja može biti povezana sa zatajenjem bubrega uslijed mioglobinurije, miopatija (vidjeti dio 4.4); miozitis, polimiozitis. Izolirani slučajevi poremećaja tetiva, ponekad komplicirani rupturom. Sindrom nalik eritemskom lupusu. | Vrlo rijetko |
|                                                      | rabdomioliza                                                                          | imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4).                                                                                                                                                                             | Nepoznato    |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava               |                                                                                       | poremećaj mokrenja (uključujući dizuriju, učestalost, noćno mokrenje)                                                                                                                                                                           | Manje često  |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki            | seksualna disfunkcija                                                                 | seksualna disfunkcija                                                                                                                                                                                                                           | Manje često  |
| Opći poremećaji                                      |                                                                                       | umor                                                                                                                                                                                                                                            | Manje često  |
| Pretrage                                             | povišena ureja u krvi                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                 | Rijetko      |

\* U ispitivanju FIELD (ispitivanje fenofibrata), randomiziranom placebo kontroliranom ispitivanju provedenom na 9795 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, primijećeno je statistički značajno povećanje broja slučajeva pankreatitisa u bolesnika koji su primali fenofibrat naspram bolesnika koji su primali placebo (0,8% naspram 0,5%;  $p = 0,031$ ). U istom ispitivanju prijavljeno je statistički značajno povećanje incidencije plućne embolije (0,7% u placebo skupini naspram 1,1% u skupini na fenofibratu;  $p=0,022$ ) i statistički neznačajno povećanje duboke venske tromboze (placebo: 1,0% [48/4900 bolesnika] naspram fenofibrata 1,4% [67/4895];  $p=0,074$ ).

Prijavljene su sljedeće nuspojave s nekim statinima:

- noćne more
- gubitak pamćenja
- depresija
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća naročito nakon dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4).
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti mjere simptomatskog i potpornog liječenja.

### Pravastatin

Prijavljeni slučajevi predoziranja bili su asimptomatski i nisu uzrokovali abnormalne rezultate laboratorijskih testova. Nije poznat specifični antidot. Ako se sumnja na predoziranje, liječiti simptomatski i po potrebi započeti s odgovarajućim potpornim mjerama.

### Fenofibrat

Nije poznat specifični antidot. Ako se sumnja na predoziranje, liječiti simptomatski i po potrebi započeti s odgovarajućim potpornim mjerama. Fenofibrat se ne može eliminirati hemodijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA03

### Farmakodinamički učinci

Pravafenix sadrži fenofibrat i pravastatin koji imaju različite načine djelovanja i pokazuju dodatne učinke u smislu snižavanja lipida u serumu. Sljedeće tvrdnje odnose se na farmakodinamička/farmakokinetička svojstva pojedine djelatne tvari lijeka Pravafenix.

### *Fenofibrat*

Fenofibrat je derivat fibratne kiseline čiji su modificirajući učinci na lipide prijavljenih u ljudi posredovani putem aktivacije peroksisom proliferator aktiviranog receptora tipa alfa (PPAR $\alpha$ ). Ispitivanja s fenofibratom na frakcije lipoproteina pokazuju snižavanje razina LDL i VLDL kolesterola. Razine HDL kolesterola često su povišene. LDL i VLDL trigliceridi su sniženi. Ukupni učinak je snižavanje omjera između lipoproteina niske i vrlo niske gustoće i lipoproteina visoke gustoće.

Svojstva fenofibrata da snižava lipide viđeno u kliničkoj praksi objašnjeno je *in vivo* na transgeničnim miševima i na kulturama ljudskih hepatocita aktivacijom peroksisom proliferator aktiviranog receptora tipa  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). Pomoću ovih mehanizama fenofibrat povećava lipolizu i eliminaciju trigliceridima bogatih čestica iz plazme tako da aktivira lipoprotein lipazu a smanjuje stvaranje apoproteina C-III. Aktivacijom PPAR $\alpha$  također se inducira povećanje sinteze apoproteina A-I, A-II i HDL kolesterola.

Postoje dokazi da liječenje fibratima može smanjiti omjer koronarnih srčanih bolesti, ali nije dokazano da smanjuju smrtnost u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti.

Ispitivanje lipida pod nazivom Akcija za kontroliranje kardiovaskularnog rizika kod oboljelih od šećerne bolesti (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, ACCORD) bila je randomizirana placebo kontrolirana studija koja je uključivala 5518 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji su uz simvastatin dobijali i fenofibrat. Terapija fenofibratom uz simvastatin nije pokazala značajne razlike u odnosu na monoterapiju simvastatinom gdje je kompozitni primarni ishod bio infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda i kardiovaskularna smrt (omjer opasnosti [HR] 0,92, 95% CI 0,79-1,08,  $p = 0,32$ ; apsolutno smanjenje rizika: 0,74%). U

unaprijed određenoj podskupini oboljelih od dislipidemije, koji su definirani kao oni u najnižoj tercili HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl ili  $0,88$  mmol/l) i najvišoj tercili TG ( $\geq 204$  mg/dl ili  $2,3$  mmol/l) na početku liječenja, terapija fenofibratom uz simvastatin pokazala je relativno smanjenje od 31% u odnosu na monoterapiju simvastatinom za kompozitni primarni ishod (omjer hazarda [HR]  $0,69$ , 95% CI  $0,49-0,97$ ,  $p = 0,03$ ; apsolutno smanjenje rizika:  $4,95\%$ ). Još jednom analizom unaprijed određene podskupine identificirana je statistički značajna interakcija liječenja ovisno o spolu ( $p = 0,01$ ) što ukazuje na moguće koristi liječenja kombiniranom terapijom kod muškaraca ( $p = 0,037$ ), ali potencijalno veći rizik za primarni ishod kod žena liječenih kombiniranom terapijom u usporedbi sa monoterapijom simvastatinom ( $p = 0,069$ ). Ovo nije zabilježeno u spomenutoj podskupini oboljelih od dislipidemije, ali također nema jasnih dokaza o koristi kod žena oboljelih od dislipidemije liječenih fenofibratom uz simvastatin, i mogući štetni učinak u ovoj podskupini ne može se isključiti.

Razine mokraćne kiseline u plazmi povišene su u približno 20% bolesnika s hiperlipidemijom, osobito u onih s bolešću tipa IV. Fenofibrat ima urikozurični učinak i stoga dodatno koristi ovim bolesnicima.

#### *Pravastatin*

Pravastatin je kompetitivni inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) reduktaze, enzima koji katalizira ranu sporu fazu biosinteze kolesterola, i time djeluje na snižavanje razine lipida na dva načina. Prvo, reverzibilnom i specifičnom kompetitivnom inhibicijom HMG-CoA reduktaze izaziva malo smanjenje sinteze intracelularnog kolesterola. Ovo rezultira povećanjem broja LDL-receptora na površini stanica i pojačanim katabolizmom i klirensom LDL kolesterola posredovanim aktivacijom receptora.

Drugo, pravastatin inhibira stvaranje LDL-a inhibicijom sinteze VLDL kolesterola u jetri, prekursora LDL kolesterola.

I u zdravih ispitanika i bolesnika s hiperkolesterolemijom pravastatin snižava sljedeće vrijednosti lipida: ukupni kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B, VLDL kolesterol i trigliceridi; dok su HDL kolesterol i apolipoprotein A povišeni.

#### *Pravafenix*

Učinci pravastatina i fenofibrata su komplementarni. Pravastatin je djelotvorniji u snižavanju LDL-C i ukupnog kolesterola ali ima samo male učinke na TG i HDL-C, dok je fenofibrat vrlo djelotvoran na snižavanje TG i povišenje HDL-C, ali s nekim učincima na LDL-C.

Dodatno, fenofibrati imaju svojstva modifikiranja veličine i gustoće čestica LDL-C, čineći ih tako manje aterogenim.

Pokazalo se također da fibrati i statini u kombinaciji sinergistički povećavaju transkripcijske aktivnosti PPAR $\alpha$  receptora.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su četiri multicentrična ispitivanja s lijekom Pravafenix 40 mg/160 mg ili pravastatinom 40 mg ili simvastatinom 20 mg: 3 ispitivanja uključivala su razdoblje od 12-tjedanog randomiziranog, dvostruko slijepog, aktivno kontroliranog razdoblja, s fazom produženog otvorenog ispitivanja, a jedno je bilo otvoreno ispitivanje u trajanju od 24 tjedna.

Sveukupno je bilo uključeno 1637 bolesnika u Europi i SAD-u koji nisu imali odgovarajući odgovor na liječenje monoterapijom pravastatinom u dozi od 40 mg ili simvastatinom u dozi od 20 mg.

U ključnom europskom multicentričnom 64-tjednom kliničkom ispitivanju, uključujući 12-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo, dvostrukim placebom kontrolirano, paralelno ispitivanje dviju ispitivanih skupina, 248 bolesnika s visokim vaskularnim rizikom s miješanom dislipidemijom bilo je randomizirano u jednu ili dvije skupine liječenja: skupinu koja je primala lijek Pravafenix 40 mg/160 mg ili skupinu koja je primala pravastatin 40 mg. Randomizirani su samo bolesnici koji nakon 8 tjedana liječenja pravastatinom 40 mg (1 tableta jedanput dnevno) nisu postigli ciljne vrijednosti LDL-C i triglicerida prema smjernicama NCEP ATP III (engl. *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) (LDL  $>100$  mg/dl i TG  $>150$  mg/dl). Bolesnici koji su

primali lijek Pravafenix 40 mg/160 mg uspoređivani su s onima koji su primali pravastatin 40 mg: lijek Pravafenix značajno je snizio ne-HDL-C, LDL-C, TG i značajno povisio HDL-C u većoj mjeri nego pravastatin 40 mg (tablica).

**Srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti do 12. tjedna za bolesnike liječene Pravafenixom 40 mg/160 mg ili Pravastatinom 40 mg jedanput dnevno**

|                          | Pravafenix 40 mg/160 mg<br>n <sup>a</sup> = 120<br>Srednja vrijednost (%)±<br>SE <sup>b</sup> | PRAVASTATIN 40 mg<br>n <sup>a</sup> = 119<br>Srednja vrijednost (%)±<br>SE <sup>b</sup> | Pravafenix naspram<br>PRAVASTATINA<br>p-vrijednost <sup>c</sup> |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 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                                                          |
| TG (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                                                         |
| 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                                                           |

<sup>a</sup> Broj bolesnika

<sup>b</sup> Srednja vrijednost postotka promjene (metodom najmanjih kvadrata ± standardna pogreška) između početnih vrijednosti izmjerenih nakon 8 tjedana na Pravastatinu 40 mg i 12 dodatnih tjedana primjene lijeka Pravafenix 40 mg/160 mg ili Pravastatina 40 mg

<sup>c</sup> p-vrijednost parnog testa je značajna ako je <0,05

Učinci lijeka Pravafenix 40 mg/160 mg potvrđeni su u sličnom multicentričnom, 64-tjednom ispitivanju uključujući 12 tjedana randomizirane, dvostruko slijepe faze ispitivanja u SAD-u, u kojem se uspoređivao Pravafenix 40 mg/160 mg s monoterapijom fenofibratom 160 mg i monoterapijom pravastatinom 40 mg u bolesnika s miješanom dislipidemijom. Također je utvrđena povećana korist od lijeka Pravafenix 40 mg/160 mg na glavne parametre lipida naspram pravastatina 40 mg i fenofibrata 160 mg.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Pravafenix u svim podskupinama pedijatrijske populacije s poremećajima metabolizma lipoproteina i drugih hiperlipidemija (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Nisu opažene značajne farmakokinetičke interakcije kada se fenofibrat primjenjivao istodobno s pravastatinom.

#### Apsorpcija

U ispitivanju jednokratne doze lijeka Pravafenix je bio bioekvivalentan istodobno primijenjenom fenofibratu i pravastatinu. Međutim, rezultati ispitivanja višekratnog doziranja pokazuju da lijek nije bioekvivalentan, budući da je njegova bioraspoloživost nakon višekratnog doziranja 20% niža za komponentu fenofibrata ove kombinacije. Razlog tome je sadržaj masti u obroku.

Stoga se kombinacija fiksne doze (Pravafenix) ne može smatrati zamjenjivim s istodobnom primjenom odvojenih monokomponentnih lijekova fenofibrata i pravastatina.

Farmakokinetičko ispitivanje nakon primjene jednokratne doze lijeka Pravafenix provedena su u stanjima nakon uzimanja hrane i natašte. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da hrana ima učinak na stopu i opseg apsorpcije kombinacije fiksne doze. Bioraspoloživost fenofibratne kiseline niža je nakon primjene jednokratne doze kombinacije fenofibrat-pravastatin 160/40 mg natašte. Smanjenje AUCt,  $AUC_{\infty}$  i  $C_{max}$  za fenofibratnu kiselinu (točka procjene) je 30,94%, 10,9% odnosno 68,71%.

Bioraspoloživost pravastatina je viša nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka fenofibrat/pravastatin 160/40 mg natašte nego li je to nakon primjene jednokratne doze lijeka s hranom. Povećanje  $AUC_{\infty}$ , AUCt, i  $C_{max}$  iznosi 111,88%, 114,06%, odnosno 115,28%. Jednako kao i kod nekih drugih formulacija fenofibrata, fiksnu se kombinaciju savjetuje uzimati s hranom jer se bioraspoloživost fenofibrata povećava kada se primjenjuje s hranom, a djelotvornost pravastatina na snižavanje lipida nije promijenjena.

### *Pravastatin*

Pravastatin se primjenjuje peroralno u aktivnom obliku. Apsorbira se brzo; vršne razine u serumu postižu se 1 do 1,5 sati nakon uzimanja. U prosjeku 34% peroralno primijenjene doze se apsorbira s apsolutnom bioraspoloživosti od 17%.

Prisutnost hrane u gastrointestinalnom traktu dovodi do smanjenja bioraspoloživosti, ali je učinak na snižavanje kolesterola pravastatina jednak onome kada se uzima s hranom ili bez nje.

Nakon apsorpcije 66% pravastatina prolazi ekstrakciju prvim prolaskom kroz jetru, koja je i primarno mjesto njegovog djelovanja i primarno mjesto sinteze kolesterola i klirensa LDL kolesterola.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se pravastatin transportira u hepatocyte s bitno manjim unosom u druge stanice. Obzirom na ovaj znatan prvi prolaz kroz jetru, koncentracije pravastatina u plazmi imaju samo ograničenu vrijednost za predviđanje njegovog učinka na snižavanje lipida.

Koncentracije u plazmi proporcionalne su primijenjenim dozama.

### *Fenofibrat*

Maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) nastupaju unutar 4 do 5 sati nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi su stabilne tijekom kontinuirane primjene kod svakog pojedinca.

Apsorpcija fenofibrata je povećana kada se primjenjuje s hranom. Učinak hrane se pojačava sa sadržajem masti: što je veći udio lipida to je veća bioraspoloživost fenofibrata.

### Distribucija

#### *Pravastatin*

Oko 50% cirkulirajućeg pravastatina veže se na proteine plazme. Volumen distribucije je oko 0,5 l/kg. Mala količina pravastatina prelazi u majčino mlijeko.

#### *Fenofibrat*

Fenofibratna kiselina snažno se veže na albumine plazme (više od 99%).

### Biotransformacija i eliminacija

#### *Pravastatin*

Pravastatin se ne metabolizira značajno putem citokroma P450 niti se čini da je supstrat ili inhibitor P-glikoproteina, već da je supstrat drugih transportnih proteina.

Nakon peroralne primjene 20% inicijalne doze eliminira u mokraći a 70% stolicom. Poluvijek eliminacije peroralno uzetog pravastatina je 1,5 do 2 sata.

Nakon intravenske primjene 47% doze eliminira se izlučivanjem putem bubrega, a 53% izlučivanjem putem žuči i biotransformacijom. Glavni produkt razgradnje pravastatina je 3- $\alpha$ -hidroksi izomerni metabolit. Ovaj metabolit ima jednu desetinu do jednu četrdesetinu inhibitorne aktivnosti osnovnog lijeka za HMG-CoA reduktazu.

Sistemijski klirens pravastatina je 0,81 l/h/kg a bubrežni klirens je 0,38 l/h/kg što ukazuje na tubularno izlučivanje.

#### *Fenofibrat*

Nepromijenjeni fenofibrat ne može se utvrditi u plazmi, gdje mu je glavni metabolit fenofibratna kiselina. Lijek se uglavnom izlučuje mokraćom. Praktički sav lijek se eliminira unutar 6 dana.

Fenofibrat se uglavnom izlučuje u obliku fenofibratne kiseline i njegovog glukuronidnog konjugata. U starijih bolesnika ukupni prividni plazmatski klirens fenofibratne kiseline nije promijenjen. Poluvijek eliminacije fenofibratne kiseline iz plazme je približno 20 sati.

Kinetička ispitivanja nakon primjene jednokratne doze i kontinuiranog liječenja nisu pokazala da se lijek akumulira. Fenofibratna kiselina ne eliminira se hemodijalizom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Sigurnost istodobne primjene pravastatina i fenofibrata ispitivana je na štakorima. Toksikološki nalazi u ovim ispitivanjima istodobne primjene bili su u skladu s onima viđenim u ispitivanjima s individualnom primjenom pravastatina i fenofibrata.

#### Pravastatin

Temeljeno na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i toksičnosti na reprodukciju smatra se da nema drugih rizika za bolesnika osim onih očekivanih zbog farmakološkog mehanizma djelovanja.

Ispitivanja ponovljenih doza ukazuju da pravastatin može izazvati promjenjive stupnjeve hepatotoksičnosti i miopatije; općenito, znatni učinci na ova tkiva bili su očiti samo pri dozama od 50 i više puta višim od maksimalne doze za ljude u mg/kg. Genetička toksikološka ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu pokazala znakove mutagenog potencijala. Dvogodišnje ispitivanje karcinogenosti na miševima je pokazalo je da pravastatin u dozama od 250 i 500 mg/kg/dan (> 310 puta maksimalne doze za ljude u mg/kg), dovodi do statistički značajnog povećanja incidencije hepatocelularnih karcinoma u mužjaka i ženki te adenomima pluća samo u ženki. Dvogodišnje ispitivanje karcinogenosti na štakorima pokazalo je da pravastatin u dozi od 100 mg/kg/dan (125 puta maksimalne doze za ljude u mg/kg) statistički značajno povećava incidenciju hepatocelularnih karcinoma samo u mužjaka.

#### Fenofibrat

Ispitivanjima kronične toksičnosti nisu dobivene značajne informacije o specifičnoj toksičnosti fenofibrata. Ispitivanja mutagenosti fenofibrata bila su negativna. U štakora i miševa pri visokim dozama fenofibrata otkriveni su tumori jetre, što se pripisuje proliferaciji peroksisoma. Ove su promjene specifične za male glodavce i nisu primijećene u drugih životinjskih vrsta. Ovo nema važnosti za terapijsku primjenu u čovjeka.

Ispitivanja na miševima, štakorima i kunićima nisu otkrila bilo kakav teratogeni učinak.

Embriotoksični učinci primijećeni su u rasponima doza toksičnim za majku. Pri visokim dozama primijećeno je produljenje vremena gestacije i poteškoće tijekom okota. Nije primijećen bilo kakav znak učinka na plodnost.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična

askorbilpalmitat

povidon K29-32

natrijev škroboglikolat

magnezijev stearat  
talk  
triacetin  
natrijev hidrogenkarbonat  
makrogolglicerollaurat tipa 1500  
hidroksipropilceluloza  
makrogol 20 000

Ovojnica kapsule:

želatina  
indigo karmin  
crni željezov oksid  
titanijev dioksid  
žuti željezov oksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

## **6.3 Rok valjanosti**

Poliamid-aluminij-PVC/aluminij blister  
2 godine.

HDPE boca  
3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliamid-aluminij-PVC/aluminij blister pakiranja koja sadrže 30, 60 i 90 tvrdih kapsula.  
Neprozirne bijele HDPE boce koje sadrže 14, 30, 60 i 90 tvrdih kapsula.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/679/001-007

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. travnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. siječnja 2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet:

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja PSUR-eva podudaraju s nadopunama RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTERE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule  
pravastatinnatrij/fenofibrat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 40 mg pravastatinnatrija i 160 mg fenofibrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat i natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoires SMB s.a.  
rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/679/001 30 tvrdih kapsula  
EU/1/11/679/002 60 tvrdih kapsula  
EU/1/11/679/003 90 tvrdih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pravafenix

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP</b> |
|---------------------------------------------------------------|

|                 |
|-----------------|
| <b>BLISTERI</b> |
|-----------------|

|                        |
|------------------------|
| <b>1. NAZIV LIJEKA</b> |
|------------------------|

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule  
pravastatinatrij/fenofibrat

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

SMB

|                          |
|--------------------------|
| <b>3. ROK VALJANOSTI</b> |
|--------------------------|

Rok valjanosti

|                       |
|-----------------------|
| <b>4. BROJ SERIJE</b> |
|-----------------------|

Serija

|                 |
|-----------------|
| <b>5. DRUGO</b> |
|-----------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA ZA BOCE****1. NAZIV LIJEKA**

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule  
pravastatinatrij/fenofibrat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 40 mg pravastatinatrija i 160 mg fenofibrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat i natrij. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula  
60 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoires SMB s.a.  
rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Pravafenix

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU****BOCA S 14 I 30 TVRDIH KAPSULA****1. NAZIV LIJEKA**

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule  
pravastatinnatrij/fenofibrat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 40 mg pravastatinnatrija i 160 mg fenofibrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat i natrij.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tvrdih kapsula  
30 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA****10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Laboratoires SMB s.a.  
rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgija

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/11/679/007 14 tvrdih kapsula  
EU/1/11/679/004 30 tvrdih kapsula

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Serijski

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOCA S 60 I 90 TVRDIH KAPSULA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule  
pravastatinnatrij/fenofibrat

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna kapsula sadrži 40 mg pravastatinnatrija i 160 mg fenofibrata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Laboratoires SMB s.a.  
rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgija

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/679/005 60 tvrdih kapsula  
EU/1/11/679/006 90 tvrdih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **Pravafenix 40 mg/160 mg tvrde kapsule** pravastatinatrij/fenofibrat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Pravafenix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pravafenix
3. Kako uzimati Pravafenix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pravafenix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Pravafenix i za što se koristi**

Pravafenix sadrži dvije djelatne tvari: pravastatin i fenofibrat. Oboje su lijekovi koji modificiraju kolesterol/lipide.

#### **Pravafenix se u odraslih dodatno koristi uz dijetu s niskim udjelom masnoća**

- za snižavanje razine "lošeg" kolesterola (LDL kolesterol). To čini snižavanjem razine ukupnog kolesterola i masnih tvari zvanih trigliceridi u krvi.
- za podizanje razine "dobrog" kolesterola (HDL kolesterol).

#### **Što trebam znati o kolesterolu i trigliceridima?**

Kolesterol je jedan od nekoliko vrsta masnoća koje nalazimo u našem tijelu. Vaš ukupni kolesterol sastoji se uglavnom od LDL i HDL kolesterola.

LDL kolesterol često se naziva "lošim" kolesterolom jer se može nakupljati u stijenci arterija i tamo formirati naslage (plak). S vremenom naslage rastu i mogu dovesti do začepljenja arterija. Ovo začepljenje može usporiti ili blokirati protok krvi do vitalnih organa kao što su srce i mozak. Kad je protok krvi blokiran to može imati za posljedicu srčani ili moždani udar.

HDL kolesterol se često naziva "dobrim" kolesterolom jer pomaže da se "loš" kolesterol ne nakuplja u stijenama arterija i tako štiti od srčanih bolesti.

Trigliceridi su još jedna vrsta masnoća u našem organizmu. Oni mogu povisiti Vaš rizik za razvoj srčanih problema.

U većine ljudi u početku nema znakova problema uzrokovanih kolesterolom. Liječnik Vam može izmjeriti kolesterol jednostavnim pretragom krvi. Posjećujte liječnika redovito kako biste pratili razinu kolesterola.

Pravafenix se koristi ako ste odrasla osoba s povećanim rizikom za srčanu bolest i trebate popraviti razine kolesterola i triglicerida u svojoj krvi, a razine Vašeg "lošeg" kolesterola su odgovarajuće kontrolirane samo s pravastatinom ili s drugim statinom umjerenog intenziteta (lijek za snižavanje kolesterola).

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Pravafenix

### Nemojte uzimati Pravafenix

- ako ste alergični na fenofibrat, pravastatin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako bolujete od bolesti jetre,
- ako ste mlađi od 18 godina,
- ako bolujete od bolesti bubrega,
- ako ste imali fotoalergiju (alergijska reakcija uzrokovana izlaganjem sunčevu ili UV svjetlu) ili fototoksične reakcije (oštećenje kože uzrokovano izlaganjem sunčevu ili UV svjetlu) tijekom liječenja fibratima (lijekovima koji modificiraju lipide) ili ketoprofenu (protuupalnom lijeku koji se uzima kroz usta ili nanosi na kožu zbog poremećaja mišića i kostiju, ili kroz usta zbog bolova izazvanih gihtom ili menstrualnih bolova),
- ako bolujete od bolesti žučnog mjehura,
- ako bolujete od pankreatitisa (upale gušterače koja dovodi do boli u trbuhu),
- ako ste trudni ili dojite,
- ako ste ranije imali problema s mišićima tijekom liječenja lijekovima za kontrolu kolesterola zvanih „statini“ (poput simvastatina, atorvastatina, pravastatina ili rosuvastatina) ili fibrata (poput fenofibrata i bezafibrata).

Nemojte uzimati Pravafenix ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego počnete uzimati Pravafenix.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijeka Pravafenix.

Prije početka uzimanja lijeka Pravafenix trebate reći svom liječniku ako ste imali bilo kakvih zdravstvenih problema.

- Obavijestite liječnika o svim Vašim zdravstvenim stanjima uključujući alergije.
- Obavijestite liječnika ako pijete velike količine alkohola (ako pijete više od preporučene dnevne količine; pitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni) ili ste nekad imali bolest jetre. Pogledajte također dio „Uzimanje lijeka Pravafenix s hranom i pićem“ u nastavku.
- Prije nego počnete uzimati Pravafenix, liječnik Vas treba uputiti na obavljanje krvnih pretraga. To se čini kako bi se provjerilo stanje Vaše jetre i bubrega.
- Vaš će Vas liječnik možda htjeti ponovo uputiti na obavljanje krvnih pretraga nakon što počnete uzimati Pravafenix, kako bi provjerio stanje Vaše jetre.
- Ako imate ili ste imali miasteniju (bolest s općom slabosti mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju) ili okularnu miasteniju (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića) jer statini ponekad mogu pogoršati stanje ili dovesti do pojave miastenije (pogledajte dio 4.).

Odmah se obratite svom liječniku ako osjetite neobjašnjive bolove u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića. Ovo iz razloga što, u rijetkim slučajevima, problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući razgradnju mišića s posljedičnim oštećenjem bubrega, a vrlo rijetko može nastupiti i smrt.

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate stalnu mišićnu slabost. Možda će biti potrebni dodatni testovi i lijekovi kako bi se to dijagnosticiralo i liječilo.

Rizik za pojavu razgradnje mišića veći je u nekih bolesnika. Recite svom liječniku ako se nešto od sljedećeg odnosi na Vas:

- imate problema s jetrom i bubrezima
- imate problema sa štitnjačom
- stariji ste od 70 godina
- prethodno ste tijekom liječenja lijekovima za snižavanje kolesterola poput statina ili fibrata imali problema s mišićima

- uzimate, ili ste u posljednjih 7 dana uzeli, lijek koji se naziva fusidatna kiselina (lijek namijenjen liječenju bakterijskih infekcija), bilo kroz usta bilo injekcijom. Kombinacija fusidatne kiseline i lijeka Pravafenix može dovesti do ozbiljnih problema s mišićima (rabdomioliza).
- Vi ili netko od Vama bliskih članova obitelji ima nasljedni mišićni poremećaj
- imate problema s alkoholom (redovito pijete velike količine alkohola)

Prije nego počnete uzimati Pravafenix provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom imate li ozbiljno zatajivanje disanja, npr. teškoće pri disanju uključujući stalni neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg zdravlja poput umora (umor), gubitka na težini i/ili nedostatka zraka ili vrućicu.

Ako osjećate bilo koji od ovih simptoma morate odmah prekinuti uzimati Pravafenix i o tome obavijestiti liječnika.

Dok uzimate ovaj lijek liječnik će Vas pažljivo pratiti imate li šećernu bolest ili rizik za razvoj šećerne bolesti. Moguće je da će, ako imate povišene razine šećera i masnoća u krvi, prekomjernu tjelesnu težinu i povišen krvni tlak, u Vas postojati rizik za razvoj šećerne bolesti.

### **Djeca i adolescenti**

Nemojte uzimati Pravafenix ako ste mlađi od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i Pravafenix**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Važno je da obavijestite svog liječnika ako se već liječite bilo kojim od sljedećih lijekova:

- smolama žučnih kiselina poput kolestiramina/kolestipola (lijeka za snižavanje kolesterola), jer utječu na način djelovanja lijeka Pravafenix,
- ciklosporinom (lijek često korišten u bolesnika s presađenim organima),
- lijekovima koji sprečavaju zgrušavanje krvi, poput varfarina, flunidiona, fenoprokumona ili acenokumarola (antikoagulansi),
- antibioticima poput eritromicina, klaritromicina radi liječenja infekcija uzrokovanih bakterijama,
- fusidatnom kiselinom: ako trebate kroz usta (peroralno) uzimati fusidatnu kiselinu za liječenje bakterijske infekcije, morat ćete privremeno prestati uzimati ovaj lijek. Vaš liječnik će Vam reći kada možete ponovno početi uzimati Pravafenix. Uzimanje lijeka Pravafenix s fusidatnom kiselinom u rijetkim slučajevima može dovesti do slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima (rabdomioliza). Za više informacija o rabdomiolizi pogledajte dio 4.
- glekaprevirom/pibrentasvirom (koriste se za liječenje infekcije izazvane virusom hepatitisa C) jer mogu povećati razvoj određenih neželjenih događaja, uključujući probleme s mišićima.
- određenom grupom lijekova za liječenje šećerne bolesti (kao što su rosiglitazon, pioglitazon)

### **Pravafenix s hranom, pićem i alkoholom**

- Uvijek uzimajte Pravafenix s hranom jer se Pravafenix inače slabije apsorbira na prazan želudac.
- Uzimanje alkohola morate svesti na minimum. Ako Vas brine koliko alkohola smijete popiti dok uzimate ovaj lijek, raspravite to sa svojim liječnikom.

Ako niste sigurni slijedite savjet liječnika.

### **Trudnoća i dojenje**

Nemojte uzimati Pravafenix ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Ako postanete trudni ili planirate imati dijete, recite to odmah svom liječniku. Uzimanje lijeka mora se prekinuti jer postoji rizik za plod.

Nemojte uzimati Pravafenix ako dojite.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Pravafenix obično ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Osjetite li bilo kakvu omaglicu, zamućen vid ili dvoslike tijekom liječenja, provjerite jeste li sposobni upravljati vozilima ili strojevima prije nego li to učinite.

### **Pravafenix sadrži laktozu i natrij**

Pravafenix sadrži šećer koji se zove laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Ovaj lijek sadrži 33,3 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj kapsuli (pomoćne tvari i djelatna tvar). To odgovara 1,7 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

### 3. Kako uzimati Pravafenix

Uvijek uzimajte Pravafenix točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Prije nego počnete uzimati Pravafenix morate biti na dijeti za snižavanje kolesterola.
- Te se dijetе morate pridržavati i dok uzimate Pravafenix.

Uobičajena doza je jedna kapsula dnevno uzeta kroz usta uz večernji obrok. Kapsulu progutajte s vodom. Važno je da kapsulu uzmete s hranom, jer inače neće djelovati jednako dobro ako je uzmete na prazan želudac.

Ako Vam je liječnik propisao Pravafenix zajedno s kolestiraminom ili bilo kojim drugim smolama koje vežu žučne kiseline (lijekovi za snižavanje kolesterola), Pravafenix uzmite 1 sat prije ili 4 do 6 sati nakon smole. Ovo je iz razloga što kolestiramin ili druge smole koje na sebe vežu žučne kiseline često smanjuju apsorpciju drugih lijekova ako se uzimaju vrlo blizu jedan s drugim, pa tako također mogu smanjiti i apsorpciju lijeka Pravafenix. Koristite li sredstva za liječenje probavnih tegoba (za neutralizaciju želučane kiseline), tada Pravafenix uzmite 1 sat nakon toga.

#### Ako uzmete više Pravafenixa nego što ste trebali

Molimo potražite svog liječnika ili ljekarnika.

#### Ako ste zaboravili uzeti Pravafenix

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu, samo uzmite svoju normalnu količinu lijeka Pravafenix sljedećeg dana u uobičajeno vrijeme.

#### Ako prestanete uzimati Pravafenix

Nemojte prestati uzimati Pravafenix bez da ste se prije toga posavjetovali s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### Sljedeće dvije nuspojave su važne i zahtijevaju trenutno djelovanje.

Smjesta se obratite liječniku ako osjetite neobjašnjivu bol u mišićima ili grčeve, osjetljivost ili slabost mišića. Ovo je iz razloga što, u rijetkim slučajevima (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba), problemi s mišićima mogu biti ozbiljni, uključujući razgradnju mišića s posljedičnim oštećenjem bubrega, a vrlo rijetko može nastupiti i smrt.

Iznenadne teške alergijske reakcije uključujući oticanje lica, usnice, jezika ili dušnika mogu uzrokovati velike teškoće pri disanju. Ovo je vrlo rijetka reakcija koja, ako se dogodi, može biti ozbiljna. Ako se dogodi, odmah se obratite liječniku.

#### Ostale nuspojave

##### Česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 osoba)

- Učinci na probavni sustav: želučani ili crijevni poremećaji (bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, proljev i vjetrovi, zatvor, suha usta, bol u gornjem dijelu trbuha uz nadutost (dispepsija), podrigivanje).
- Učinci na jetru: povišene transaminaze u serumu.

**Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 100 osoba)**

- Nepravilni otkucaji srca (palpitacije), stvaranje krvnih ugrušaka u venama (duboka venska tromboza) i začepljenje plućnih arterija ugrušcima (plućna embolija)
- Osipi, kožni osip, svrbež, koprivnjača ili reakcije na sunčevu svjetlost ili na izlaganje UV svjetlu (fotosenzitivne reakcije), poremećaji vlasišta/kose (uključujući gubitak kose)
- Učinci na živčani sustav: omaglica (osjećaj nestabilnosti), glavobolja, poremećaji spavanja (uključujući teškoće pri spavanju i noćne more), osjećaj bockanja i iglica (parestezije).
- Bol u mišićima i zglobovima (mialgija, artralgiya), bol u leđima, promjene nekih laboratorijskih krvnih nalaza za pretrage mišićne funkcije.
- Problemi s vidom poput zamućenog vida i dvoslika.
- Problemi s bubrezima (povišene ili snižene razine određenih enzima unutar tijela u krvnim nalazima), problemi s mokraćnim mjehurom (bolno ili učestalo mokrenje, potreba za mokrenjem noću), poremećaj seksualne funkcije.
- Umor, slabost, bolest nalik gripi.
- Preosjetljivost.
- Povišeni kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi, povišen LDL, povišene gama glutamil transferaza (različiti jetreni enzimi), bol u jetri (bol u gornjem desnom dijelu trbuha s ili bez boli u leđima), povećanje tjelesne težine.
- Debljina.
- Upala mišića (miozitis), grčevi i slabost mišića.

**Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 1000 osoba)**

- Sniženje hemoglobina (krvnog pigmenta zaduženog za prijenos kisika) i leukocita (bijelih krvnih stanica).

**Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 od 10 000 osoba)**

- Upala jetre (hepatitis), simptomi koje mogu biti blago žutilo kože i bjeloočnica (žutica), bol u trbuhu i svrbež.
- Razgradnja mišića (rabdomioliza), u nekim slučajevima problemi s tetivama, ponekad puknućem kao komplikacijom.
- Stanje koje se očituje upalom mišića i kože (dermatomiozitis).
- Kožni osip, koji može biti popraćen boli u zglobovima (sindrom nalik eritemskom lupusu).
- Trnci i utrnulost (periferna polineuropatija).

**Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- Mišićna slabost koja je konstantna
- Puknuće mišića
- Kožni osip (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena)
- Miastenija gravis (bolest koja uzrokuje opću slabost mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju)
- Okularna miastenija (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića).

Obratite se svojem liječniku ako primijetite slabost u rukama ili nogama koja se pogoršava nakon razdoblja aktivnosti, dvostruku sliku ili spuštanje očnih kapaka, otežano gutanje ili nedostatak zraka.

**Moguće nuspojave koje su prijavljene s nekim statinima (iste vrste lijekova za snižavanje kolesterola kao i pravastatin)**

- Gubitak pamćenja.
- Depresija.
- Problemi pri disanju uključujući stalni kašalj ili nedostatak zraka ili vrućicu.
- Šećerna bolest. Ovo je vjerojatnije ako imate povišene razine šećera i masnoća u krvi, ako ste predebeli i ako imate povišen krvni tlak. Dok uzimate ovaj lijek liječnik će Vas pratiti.

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Pravafenix

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru/boci iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Pravafenix sadrži

- Djelatne tvari su fenofibrat i pravastatinatrij. Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg pravastatinatrija i 160 mg fenofibrata.
- Pomoćne tvari su:
  - sadržaj kapsule*: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, askorbilpalmitat, povidon, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, talk, triacetin, natrijev hidrogenkarbonat, makrogol glicerolaurat, hidroksipropilceluloza, makrogol 20.000.
  - ovojnica kapsule*: želatina, indigo karmin (E132), crni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172).

### Kako Pravafenix izgleda i sadržaj pakiranja

Kapsule su tvrde želatinske kapsule s maslinasto zelenom kapicom i svijetlo zelenim tijelom koje sadrže voštanu bijelo-bež masu i tabletu. Kapsule se isporučuju u poliamid-aluminij-PVC/aluminij blisterima koji sadrže 30, 60 ili 90 kapsula, i u neprozirnim bijelim plastičnim bocama koje sadrže 14, 30, 60 ili 90 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Laboratoires SMB s.a.  
Rue de la Pastorale, 26-28  
B-1080 Brussels  
Belgija

### Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**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.

**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.

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Laboratoires SMB S.A.  
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.

**Sverige**

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.