

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 19 mg monohydrát laktózy a 33,3 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Tvrdá kapsula so svetlozeleným telom a olivovozelenou čiapočkou, obsahujúca voskovitú bielo-béžovú hmotu a tabletu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Pravafenix je indikovaný ako doplnok k diéte alebo k inej nefarmakologickej terapii (napr. cvičenie, redukcia hmotnosti) na liečbu zmiešanej hyperlipidémie u dospelých pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na zníženie triglyceridov a zvýšenie HDL C, ktorých hladiny LDL C sú adekvátne kontrolované pri liečbe pravastatínom v monoterapii v dávke 40 mg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pred začatím liečby liekom Pravafenix sa musia vylúčiť sekundárne príčiny kombinovanej dyslipidémie a pacienti majú dodržiavať štandardnú diétu na zníženie cholesterolu a triglyceridov, v ktorej majú pokračovať počas liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna kapsula denne. V diétnych obmedzeniach určených pred liečbou sa má pokračovať.

Reakcia na liečbu sa má sledovať na základe určenia sérových hodnôt lipidov. Liečbu liekom Pravafenix zvyčajne sprevádza rýchle zníženie sérovej hladiny lipidov, liečba sa však má ukončiť, ak sa adekvátna reakcia nedosiahne do troch mesiacov.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

O začatí liečby liekom Pravafenix sa má rozhodnúť po vyhodnotení funkcie obličiek (pozri časť 4.4 Poruchy obličiek a močových ciest). U pacientov starších ako 75 rokov sú dostupné len obmedzené údaje o bezpečnosti lieku Pravafenix, a preto je potrebná obozretnosť.

Porucha funkcie obličiek

Liek Pravafenix je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (definované ako klírens kreatinínu < 60 ml/min) (pozri časť 4.3)

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Liek Pravafenix sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je potrebné upraviť dávkovanie.

Pediatrická populácia (vo veku < 18 rokov)

Použitie lieku Pravafenix v indikácii zmiešaná dyslipidémia sa netýka detí a dospelých (vo veku < 18 rokov) (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Odporúčaná dávka je jedna kapsula denne užívaná počas večere. Keďže liek Pravafenix sa horšie absorbuje z prázdneho žalúdka, vždy sa má užívať s jedlom (pozri časti 4.5. a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- ťažká porucha funkcie pečene vrátane biliárnej cirhózy alebo aktívneho ochorenia pečene vrátane nevysvetliteľných pretrvávajúcich zvýšených hodnôt v testoch na funkciu pečene (vrátane zvýšenia hladiny transaminázy v sére) prekračujúcich trojnásobok horného limitu normálu (upper limit of normal, ULN) (pozri časť 4.4),
- deti a dospelí (mladší ako 18 rokov),
- stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek (definovaná ako hodnota odhadnutého klírensu kreatinínu < 60 ml/min),
- známa fotoalergia alebo fototoxická reakcia počas liečby fibrátmi alebo ketoprofénom,
- ochorenie žlčníka (pozri časť 4.4),
- chronická alebo akútna pankreatitída okrem akútnej pankreatitídy v dôsledku závažnej hypertriglyceridémie (pozri časť 4.4),
- tehotenstvo a dojčenie (pozri časť 4.6),
- osobná anamnéza myopatie a/alebo rabdomyolýzy v dôsledku statínov a/alebo fibrátov, alebo potvrdené zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK) na úroveň viac ako päťnásobku ULN pri predchádzajúcej liečbe statínmi (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Farmakokinetické vlastnosti lieku Pravafenix nie sú úplne rovnaké ako pri súbežnom podávaní existujúcich monoterapií, keď sa liek užíva s jedlom obsahujúcim tuky alebo nalačno. Pacienti nemajú prejsť z voľného súbežného podávania lieku obsahujúceho fenofibrát a pravastatín na liek Pravafenix (pozri časť 5.2).

Poruchy nervového systému

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Pravafenix sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Pravastatín alebo fenofibrát sú podobne ako iné látky na zníženie lipidov spojené so vznikom myalgie, myopatie a veľmi zriedkavej rabdomyolýzy so sekundárnou renálnou insuficienciou alebo bez nej. Rabdomyolýza je akútne, potenciálne smrteľné ochorenie kostrového svalstva, ktoré môže vzniknúť kedykoľvek počas liečby a je charakterizované masívnym rozpadom svalstva spojeným so závažným zvýšením CK (zvyčajne > 30 alebo 40-násobok ULN), čo vedie k myoglobinúrii.

Riziko svalovej toxicity je zvýšené, keď sa fibrát podáva spolu s inhibítorom 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzým A-reduktázy (HMG-CoA). Myopatia sa musí brať do úvahy u každého pacienta, ktorý má nevysvetliteľné svalové symptómy, napríklad bolesť alebo citlivosť, svalovú slabosť alebo svalové kŕče. V takýchto prípadoch sa musí zmerať hladina CK (pozri ďalej).

Pred začatím liečby sa má preto dôkladne vyhodnotiť pomer prínosu a rizika lieku Pravafenix a pacienti sa musia sledovať z hľadiska akýchkoľvek príznakov svalovej toxicity. Riziko svalovej toxicity môžu zvýšiť určité predispozičné faktory, napríklad vek > 70 rokov, porucha funkcie obličiek, porucha funkcie pečene, hypotyreóza, osobná anamnéza svalovej toxicity spôsobená statínom alebo fibrátom, dedičné svalové poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze alebo nadmerné užívanie alkoholu, preto je pred začiatkom kombinovanej liečby u týchto pacientov indikované meranie CK (pozri ďalej).

Statíny vrátane pravastatínu sa nesmú podávať súbežne s kyselinou fusidovou podávanou systémovo alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. Ak sa u pacienta považuje podanie kyseliny fusidovej za nevyhnutné, liečba statínom sa má počas liečby kyselinou fusidovou prerušiť. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých úmrtí) u pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia kyseliny fusidovej a statínov (pozri časť 4.5). Pacientov treba poučiť, aby v prípade príznakov svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

S liečbou statínmi je možné znova začať sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Za výnimočných okolností, keď je potrebné predĺžené systémové podávanie kyseliny fusidovej, napríklad pri liečbe závažných infekcií, je potrebné nevyhnutnosť súbežného podávania lieku Pravafenix a kyseliny fusidovej zväziť od prípadu k prípadu a iba pod prísny lekársky dohľad.

Pred začatím liečby

Pred začatím liečby sa musí zmerať hladina CK. Východisková hladina CK môže byť užitočná tiež ako referencia v prípade neskoršieho zvýšenia počas kombinovanej liečby. Keď sa zmeria hladina CK, musí sa interpretovať v kontexte iných potenciálnych faktorov, ktoré môžu spôsobiť prechodné poškodenie svalov, ako je napríklad namáhavé cvičenie alebo svalová trauma, a v prípade potreby sa meranie musí zopakovať.

Ak je hladina CK vo východiskovom bode významne zvýšená > 5- násobok ULN, výsledky sa musia skontrolovať po 5 – 7 dňoch. Ak sa to potvrdí, liečba sa definitívne nemôže začať (pozri časť 4.3).

Počas liečby

Počas prvých 12 mesiacov kombinovanej liečby sa odporúča každé 3 mesiace systematické bežné sledovanie CK a po tomto období liečbu bude hodnotiť klinický lekár. Pacientov je potrebné informovať, aby urýchlene hlásili nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť, slabosť alebo kŕče. V týchto prípadoch sa musí zmerať hladina CK.

V prípade zistenej a potvrdenej značne zvýšenej (> 5-násobok ULN) hladiny CK sa liečba liekom Pravafenix musí ukončiť. Ukončenie liečby sa má zväziť aj v prípade, ak sú svalové symptómy závažné a spôsobujú každodenné nepohodlie (bez ohľadu na výšku hladiny CK). Ak je u takýchto pacientov podozrenie na dedičné svalové ochorenie, opätovné začatie liečby liekom Pravafenix sa neodporúča.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Poruchy pečene a žlčových ciest

U niektorých pacientov liečených pravastatínom alebo fenofibrátom bolo hlásené stredne závažné zvýšenie hladiny transaminázy, podobne ako pri iných liekoch na zníženie lipidov. Hladina pečenej transaminázy sa vo väčšine prípadov vrátila k východiskovej hodnote bez potreby ukončenia liečby. Hladinu transaminázy sa odporúča sledovať počas prvých 12 mesiacov liečby každé 3 mesiace a po tomto období liečbu vyhodnotí klinický lekár.

Mimoriadnu pozornosť je potrebné venovať pacientom, u ktorých sa zvýšila hladina transaminázy, a ak zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) prekročí 3-násobok ULN a pretrváva, liečba sa musí ukončiť.

Opatrnosť je potrebná, keď sa liek Pravafenix podáva pacientom s ochorením pečene alebo vysokou konzumáciou alkoholu v anamnéze.

Pankreatitída

U pacientov užívajúcich fenofibrát alebo pravastatín bola hlásená pankreatitída (pozri časť 4.3). Výskyt tohto ochorenia môže byť spôsobený neúčinnosťou lieku u pacientov so závažnou hypertriglyceridémiou, priamym účinkom lieku, alebo ako sekundárny jav sprostredkovaný tvorbou kameňov alebo kalu v žlčových cestách, čo vedie k obštrukcii žlčovodu.

Poruchy obličiek a močových ciest

Liek Pravafenix je kontraindikovaný pri stredne ťažkej až ťažkej poruche funkcie obličiek (časť 4.3). Odhadovaný klírens kreatinínu sa odporúča systematicky vyhodnocovať na začiatku liečby a každé tri mesiace v priebehu prvých 12 mesiacov kombinovanej liečby a po tomto období liečbu posúdi klinický lekár.

V prípade, že odhadnutý klírens kreatinínu je < 60 ml/min, liečba sa má ukončiť.

Intersticiálna pľúcna choroba

Pri niektorých statínoch, najmä pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady intersticiálnej pľúcnej choroby (pozri časť 4.8). K príznakom môže patriť dyspnoe, neproduktívny kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, úbytok telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že u pacienta vznikla intersticiálna pľúcna choroba, liečba liekom Pravafenix sa má ukončiť.

Cholelitiáza

Fenofibrát môže zvýšiť exkréciu cholesterolu do žlče, čo môže viesť k cholelitiáze. Ak je podozrenie na cholelitiázu, je indikované vyšetrenie žlčníka. Ak sa zistia žlčníkové kamene, liečba liekom Pravafenix sa má ukončiť.

Venotromboembolické udalosti

V štúdií FIELD bolo hlásené štatisticky významné zvýšenie výskytu pľúcnej embólie (0,7 % v placebovej skupine v porovnaní s 1,1 % v skupine užívajúcej fenofibrát; $p=0,022$) a štatisticky nevýznamné zvýšenie trombózy hlbokých žíl (placebo 1,0 % 48/4 900 pacientov) v porovnaní s 1,4 % pri fenofibráte (67/4 895); $p=0,074$. Zvýšené riziko venózných trombotických udalostí môže súvisieť so zvýšenou hladinou homocysteínu, čo je rizikový faktor pre trombózu, a inými nezistenými faktormi. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný. U pacientov s pľúcnou embóliou v anamnéze je preto potrebná obozretnosť.

Diabetes mellitus

Podľa niektorých dôkazov statíny ako trieda zvyšujú hladinu cukru v krvi a u niektorých pacientov, s vysokým rizikom rozvinutia diabetes, môžu vytvárať hladinu hyperglykémie, pri ktorej sa zvyčajne poskytuje štandardná starostlivosť ako pacientovi s diabetes. Toto riziko však preváži zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto by nemalo byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. Pacientov s rizikom (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinicky aj biochemicky v súlade s národnými smernicami.

Súbežné použitie s glekaprevirom / pibrentasvirom

Neodporúča sa používať liek Pravafenix u pacientov liečených glekaprevirom / pibrentasvirom. Súbežné použitie pravastatínu a glekapreviru / pibrentasviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie pravastatínu a viesť k zvýšeniu nežiaducich udalostí v závislosti od dávky, vrátane rizika myopatie. U pacientov liečených glekaprevirom / pibrentasvirom nemá dávka pravastatínom presiahnuť 20 mg na deň.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje 33,3 mg sodíka na kapsulu (pomocné látky a účinná látka), čo zodpovedá 1,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne interakčné štúdie skúmajúce liek Pravafenix; súbežné použitie účinných látok u pacientov v klinických štúdiách však nevedlo k žiadnym neočakávaným interakciám. Ďalej uvedené interakcie odzrkadľujú dostupné informácie o jednotlivých účinných látkach (fenofibrát a pravastatín).

Interakcie relevantné pre pravastatín

Cholestyramín/Kolestipol

Súbežné podávanie viedlo k približne 40 až 50 % zníženiu biologickej dostupnosti pravastatínu. Keď sa pravastatín podal jednu hodinu pred cholestyramínom alebo štyri hodiny po cholestyramíne, alebo jednu hodinu pred kolestípólom, nepozorovalo sa klinicky významné zníženie biologickej dostupnosti alebo terapeutického účinku.

Cyklosporín

Súbežné podávanie pravastatínu a cyklosporínu vedie k približne štvornásobnému zvýšeniu systémovej expozície pravastatínu. U niektorých pacientov však zvýšenie expozície pravastatínu môže byť väčšie. Odporúča sa klinické a biochemické sledovanie pacientov užívajúcich túto kombináciu.

Lieky metabolizované prostredníctvom cytochrómu P450

Pravastatín sa nemetabolizuje v klinicky významnej miere prostredníctvom systému cytochrómu P450. Lieky, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom systému cytochrómu P450, alebo ktoré sú inhibítormi tohto systému, sa preto môžu pridať k stabilnému režimu pravastatínu bez toho, aby spôsobili významnú zmenu v hladine pravastatínu v plazme, čo sa pozorovalo pri iných statínoch. Neprítomnosť významnej farmakokinetickej interakcie s pravastatínom sa konkrétne preukázala v prípade niekoľkých liekov, najmä liekov, ktoré sú substrátmi/inhibítormi CYP3A4, ako je napr. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, inhibitory proteázy, grapefruitová šťava a inhibitory CYP2C9 (napr. flukonazol).

V jednej z dvoch interakčných štúdií skúmajúcich pravastatín a erytromycín sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie oblasti pod krivkou (AUC) (70 %) a C_{max} (121 %) pravastatínu. V podobnej štúdií

skúmajúcej klaritromycín sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie AUC (110 %) a C_{max} (127 %). Hoci tieto zmeny boli menšie, pri súbežnom podávaní pravastatínu s erytromycínom alebo klaritromycínom je potrebná opatrnosť.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom systémovom podávaní kyseliny fusidovej a statínov môže byť zvýšené riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či len farmakodynamický, len farmakokinetický, alebo oboje) zatiaľ nie je známy. U pacientov, ktorí dostávali túto kombináciu, boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých úmrtí).

Ak je liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, je potrebné prerušiť liečbu pravastatínom na celú dobu trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri aj časť 4.4.

Glekaprevir / pibrentasvir

Súbežné použitie pravastatínu a glekapreviru / pibrentasviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie pravastatínu a viesť k zvýšenému výskytu nežiaducich udalostí závislých od dávky, vrátane rizika myopatie. U pacientov liečených glekaprevirom / pibrentasvirom nemá dávka pravastatínu presiahnuť 20 mg na deň. U týchto pacientov sa preto Pravafenix neodporúča.

Iné lieky

V interakčných štúdiách sa nepozorovali štatisticky významné rozdiely v biologickej dostupnosti, keď sa pravastatín podával spolu s kyselinou acetylsalicylovou, antacidami (keď sa podávali jednu hodinu pred pravastatínom), kyselinou nikotínovou alebo probukolom.

Interakcie relevantné pre fenofibrát

Živica žlčových kyselín

Živice, ktoré sa viažu na žlčové kyseliny, často znižujú absorpciu liekov, a keď sa živice podávajú súbežne, fenofibrát sa má podať 1 hodinu pred živicou alebo 4 až 6 hodín po živici, aby sa nebránilo absorpcii fenofibrátu.

Perorálne antikoagulanciá

Fenofibrát zvyšuje účinok perorálnych antikoagulancií a môže zvýšiť riziko krvácania. Na začiatku liečby sa odporúča znížiť dávku antikoagulancií asi o jednu tretinu a potom v prípade potreby dávku postupne upravovať podľa sledovania INR (medzinárodný normalizovaný pomer). Táto kombinácia sa preto neodporúča.

Cyklosporín

Počas súbežného podávania fenofibrátu a cyklosporínu bolo hlásených niekoľko závažných prípadov reverzibilnej poruchy funkcie obličiek. Funkcia obličiek týchto pacientov sa preto musí pozorne sledovať a v prípade závažnej zmeny laboratórnych parametrov sa má liečba fenofibrátom zastaviť.

Glitazóny

Bolo hlásených niekoľko prípadov paradoxného reverzibilného zníženia HDL-cholesterolu počas súbežného podávania fenofibrátu a glitazónov. Z toho dôvodu sa odporúča pri súbežnom podávaní Pravafenixu s glitazónom sledovať HDL-cholesterol a prerušiť jeden z týchto dvoch liečebných postupov, ak sa príliš zníži hladina HDL-cholesterolu.

Potravinové interakcie

Liek Pravafenix sa musí užívať s jedlom, pretože jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť fenofibrátu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti vo všetkých klinických skúšaníach dostali pokyn, aby užívali liek Pravafenix denne počas večere a aby pokračovali v diétnych obmedzeniach stanovených pred liečbou. Keďže súčasné údaje o bezpečnosti a účinnosti sú založené na podávaní lieku s jedlom spolu s diétnymi obmedzeniami, odporúča sa podávať liek Pravafenix spolu s jedlom. (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pravafenix

O kombinovanom použití pravastatínu a fenofibrátu u gravidných žien nie sú k dispozícii žiadne údaje. Táto kombinácia sa neskúmala v štúdiách reprodukčnej toxicity. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Vzhľadom na pravastatín, ktorý je kontraindikovaný (pozri ďalej), liek Pravafenix je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Sodná soľ pravastatínu

Pravastatín je počas gravidity kontraindikovaný a ženám v reprodukčnom veku sa má podávať len vtedy, keď nie je pravdepodobné, že takéto pacientky otehotnejú, a boli informované o potenciálnom riziku. Je mimoriadne dôležité, aby ženy v reprodukčnom veku náležite pochopili potenciálne riziko spojené s pravastatínovou liečbou počas gravidity. Ak pacientka plánuje otehotnieť alebo ak otehotnie, lekár musí byť o tom ihneď informovaný a pravastatín sa má vysadiť vzhľadom na potenciálne riziko pre plod.

Fenofibrát

O použití fenofibrátu u gravidných žien nie sú k dispozícii nijaké údaje. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogénny účinok. Embryotoxický účinok sa preukázal v dávkach, ktoré boli v rozsahu toxicity pre matku (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Dojčenie

Pravafenix

S liekom Pravafenix sa nevykonali žiadne štúdie na laktujúcich zvieratách. Vzhľadom na kontraindikáciu pravastatínu počas laktácie je liek Pravafenix počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Sodná soľ pravastatínu

Malé množstvo pravastatínu sa vylučuje do ľudského materského mlieka; pravastatín je preto počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Fenofibrát

Fenofibrát sa vylučuje do mlieka potkaních samíc.

Nie sú dostupné žiadne údaje o vylučovaní fenofibrátu a/alebo jeho metabolitov do ľudského materského mlieka.

Fertilita

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa pri používaní fenofibrátu a pravastatínu nepozoroval žiadny účinok na fertilitu (pozri časť 5.3)

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate pri kombinovanom použití fenofibrátu a pravastatínu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Pravafenix nemá žiadny alebo má len zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov je však potrebné vziať do úvahy, že počas liečby sa môžu vyskytnúť závraty a poruchy zraku.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky (ADR) počas liečby Pravafenixom sú zvýšenie transamináz a gastrointestinálne poruchy.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V klinických skúšaníach dostávalo liek Pravafenix viac ako 1 566 pacientov. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné.

Frekvencie nežiaducich reakcií sú usporiadané takto: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	Reakcie z precitlivenosti	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Zhoršenie ochorenia diabetes mellitus, obezita	Menej časté
Psychické poruchy	Poruchy spánku vrátane insomnie a nočných môr	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závraty, bolesť hlavy, parestézia	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna distenzia, abdominálna bolesť, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, eruktácia, flatulencia, nauzea, abdominálny diskomfort, vracanie.	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie transamináz.	Časté
	Bolesť pečene, zvýšenie gamaglutamyltransferázy.	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus, urtikária	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, bolesť chrbta, zvýšená krvná hladina kreatínfosfokinázy, svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť, myalgia, bolesť končatín	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšená krvná hladina kreatinínu, znížený renálny klírens kreatinínu, zvýšený renálny klírens kreatinínu, zlyhanie obličiek	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava, ochorenie podobné chrípke	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená krvná hladina cholesterolu, zvýšená krvná hladina triglyceridov, zvýšená hladina lipoproteínov s nízkou hustotou, prírastok telesnej hmotnosti.	Menej časté

Prehľad vybraných nežiaducich reakcií

Kostrové svalstvo: Zriedkavo bolo hlásené značné a pretrvávajúce zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK). V klinických štúdiách bol výskyt významného zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy (CK ≥ 3 -

násobok ULN, ≤ 5-násobok ULN) 1,92 % u pacientov liečených liekom Pravafenix. U pacientov liečených liekom Pravafenix sa pozorovalo klinicky významné zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CK ≥ 5-násobok ULN, ≤ 10-násobok ULN bez svalových symptómov) u 0,38 % pacientov liečených liekom Pravafenix. Klinicky významné zvýšenie (CK ≥ 10-násobok ULN bez svalových symptómov) sa pozorovalo u 0,06 % pacientov liečených liekom Pravafenix. (pozri časť 4.4).

Reakcie pečene: Zriedkavo bolo hlásené významné a pretrvávajúce zvýšenie sérovej hladiny transamináz. V klinických štúdiách bol výskyt významného zvýšenia sérovej hladiny transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3-násobok ULN, ≤ 5-násobok ULN) 0,83 % u pacientov liečených liekom Pravafenix. Klinicky významné zvýšenie sérovej hladiny transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 5-násobok ULN) sa pozorovalo u 0,38 % pacientov liečených liekom Pravafenix. (pozri časť 4.4).

Ďalšie informácie o jednotlivých účinných látkach fixnej kombinácie

Liek Pravafenix obsahuje pravastatín a fenofibrát. V ďalej uvedenej tabuľke sú uvedené ďalšie nežiaduce reakcie spojené s používaním liekov obsahujúcich pravastatín alebo fenofibrát pozorované v klinických skúšaníach a v rámci skúseností z obdobia po uvedení lieku na trh, ktoré sa môžu vyskytnúť pri použití lieku Pravafenix. Kategórie frekvencií sú založené na dostupných informáciách zo súhrnu charakteristických vlastností lieku pre pravastatín a fenofibrát, ktoré sú dostupné v EÚ.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (fenofibrát)	Nežiaduca reakcia (Pravastatín)	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Znížená hladina hemoglobínu, znížený počet bielych krviniek		Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Únava a vertigo		Zriedkavé
		Periférna polyneuropatia	Veľmi zriedkavé
		Myasténia gravis	Neznáme
Poruchy oka		Porucha zraku (vrátane neostrého videnia a diplopie)	Menej časté
		Myasténia gravis	Neznáme
Poruchy ciev	Tromboembólia (pľúcna embólia, trombóza hlbokých žíl)*		Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Intersticiálne pneumopatie		Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Cholelitiáza		Menej časté
		Žltáčka, fulminantná nekróza pečene, hepatitída	Veľmi zriedkavé
	Žltáčka, komplikácie cholelitiázy (napr. cholecystitída, cholangitída, biliárna kolika atď.)		Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka na koži, abnormalita kože na hlave/vlasov (vrátane alopecie)	Menej časté
		Dermatomyozitída	Veľmi zriedkavé

	Alopécia, fotosenzitívne reakcie		Zriedkavé
		Lichenoidné erupcie	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalová porucha (napr. myozitída, svalová slabosť)		Menej časté
		Pretrhnutie svalu	Neznáme
		Rabdomyolýza, ktorá môže byť spojená s akútnym zlyhaním obličiek v dôsledku myoglobínúrie, myopatia (pozri časť 4.4); myozitída, polymyozitída. V ojedinelých prípadoch poruchy šliach, niekedy komplikované praskaním. Syndróm podobný lupus erythematoses.	Veľmi zriedkavé
	Rabdomyolýza	Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest		Abnormálne močenie (vrátane dyzúrie, frekvencie, noktúrie)	Menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Sexuálna dysfunkcia	Sexuálna dysfunkcia	Menej časté
Celkové poruchy		Únava	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie močoviny v krvi		Zriedkavé

*V štúdií FIELD (štúdia skúmajúca fenofibrát), randomizovanej štúdií kontrolovanej placebom, na ktorej sa zúčastnilo 9 795 pacientov s cukrovkou typu 2, sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie prípadov pankreatitídy u pacientov užívajúcich fenofibrát v porovnaní s pacientmi v placebovej skupine (0,8 % v porovnaní s 0,5 %; p = 0,031). V tej istej štúdií bolo hlásené štatisticky významné zvýšenie výskytu pľúcnej embólie (0,7 % v placebovej skupine v porovnaní s 1,1 % v skupine užívajúcej fenofibrát; p=0,022) a štatisticky nevýznamné zvýšenie trombózy hlbokých žíl (placebo: 1,0 % [48/4 900 pacientov] v porovnaní s 1,4 % s fenofibrátom [67/4 895 pacientov]; p = 0,074).

Pri niektorých statínoch boli hlásené tieto nežiaduce udalosti:

- nočné mory,
- strata pamäti,
- depresia,
- ojedinelé prípady intersticiálnej pľúcnej choroby, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glukóza v krvi nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI>30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, anamnéza hypertenzie).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je potrebné aplikovať symptomatické a podporné opatrenia.

Pravastatín

Hlásené prípady predávkovania boli asymptomatické a nevedli k abnormálnym laboratórnym testom. Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ak je podozrenie na predávkovanie, liečba má byť symptomatická a v prípade potreby sa majú určiť príslušné podporné opatrenia.

Fenofibrát

Nie je známe žiadne špecifické antidotum. Ak je podozrenie na predávkovanie, liečba má byť symptomatická a v prípade potreby sa majú určiť príslušné podporné opatrenia. Fenofibrát sa nemôže eliminovať hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky modifikujúce lipidy, inhibítory HMG-CoA-reduktázy v kombinácii s inými liekmi modifikujúcimi lipidy, ATC kód: C10BA03

Farmakodynamické účinky

Liek Pravafenix obsahuje fenofibrát a pravastatín, ktoré majú rôzne spôsoby účinku a majú tiež aditívny účinok, pokiaľ ide o zníženie sérovej hladiny lipidov. Ďalej uvedené informácie odzrkadľujú farmakodynamické/farmakokinetické vlastnosti jednotlivých účinných látok lieku Pravafenix.

Fenofibrát

Fenofibrát je derivát kyseliny fibrovej, ktorej účinok modifikujúci lipidy hlásený u ľudí je sprostredkovaný aktiváciou receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom typu alfa (PPAR α). Štúdie skúmajúce vplyv fenofibrátu na lipoproteínové frakcie dokazujú zníženie hladiny cholesterolu LDL a VLDL. Hladina cholesterolu HDL je často zvýšená. Triglyceridy LDL a VLDL sú znížené. Celkový účinok spočíva v znížení pomeru lipoproteínov s nízkou a veľmi nízkou hustotou k lipoproteínom s vysokou hustotou.

Vplyv fenofibrátu na zníženie hladiny lipidov pozorovaný v klinickej praxi bol vysvetlený in vivo pomocou transgénnych kultúr myšíc a ľudských hepatocytov aktiváciou receptora aktivovaného peroxizómovým proliferátorom typu α (PPAR α). Prostredníctvom tohto mechanizmu fenofibrát zvyšuje lipolýzu a vylúčenie častíc bohatých na triglyceridy z plazmy aktiváciou lipoproteínovej lipázy a znížením tvorby apoproteínu C-III. Aktivácia PPAR α vyvoláva aj zvýšenie syntézy apoproteínov A-I, A-II a cholesterolu HDL.

Je dokázané, že liečba fibrátmi môže redukovať koronárne príhody ale nepreukázal sa pokles mortality zo všetkých príčin v primárnej alebo sekundárnej prevencii kardiovaskulárneho ochorenia

Lipidová štúdia ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - ACCORD) bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia u 5518 pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených fenofibrátom ako doplnkovou liečbou k simvastatínu. Terapia fenofibrátom súčasne so simvastatínom nepreukázala žiadne významné rozdiely v porovnaní s monoterapiou simvastatínom v zloženom primárnom výsledku výskytu nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody a kardiovaskulárnej smrti (pomer rizika [HR] 0,92, 95 % IS 0,79-1,08, $p = 0,32$; zníženie absolútneho

rizika: 0,74 %). Vo vopred špecifikovanej podskupine pacientov s dyslipidémiou, definovanou ako pacienti v najnižšom tertile HDL-C (≤ 34 mg/dl alebo 0,88 mmol/l) a najvyššom tertile TG (≥ 204 mg/dl alebo 2,3 mmol/l) pri vstupe, terapia fenofibrátom a simvastatínom preukázala relatívny pokles o 31 % v porovnaní s monoterapiou simvastatínom v zloženom primárnom výsledku (pomer rizika [HR] 0,69, 95 % IS 0,49-0,97, $p = 0,03$; zníženie absolútneho rizika: 4,95 %). Ďalšia analýza vopred špecifikovaných podskupín zistila štatisticky významnú interakciu medzi liečbou a pohlavím ($p = 0,01$), ktorá naznačuje možný prínos kombinovanej liečby u mužov ($p = 0,037$), ale potenciálne vyššie riziko pre primárny výsledok u žien liečených kombinovanou terapiou v porovnaní s monoterapiou simvastatínom ($p = 0,069$). To sa nepozorovalo vo vyššie zmienenej podskupine pacientov s dyslipidémiou, ale rovnako sa nenašiel žiadny jasný dôkaz o prínose terapie fenofibrátom a simvastatínom u žien s dyslipidémiou a možný škodlivý účinok v tejto podskupine nemožno vylúčiť.

Hladiny kyseliny močovej v plazme sú zvýšené približne u 20 % hyperlipidemických pacientov, najmä pacientov s ochorením typu IV. Fenofibrát má urikozurický účinok, a preto má pre takýchto pacientov ďalší prínos.

Pravastatín

Pravastatín je kompetitívny inhibítor 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A-reduktázy (HMG-CoA), enzýmu katalyzujúceho začiatkový krok biosyntézy cholesterolu obmedzujúci rýchlosť, a lipidy znižuje dvomi spôsobmi. Po prvé, reverzibilnou a špecifickou kompetitívnou inhibíciou HMG-CoA-reduktázy spôsobuje mierne zníženie syntézy intracelulárneho cholesterolu. To vedie k zvýšeniu počtu receptorov LDL na bunkovom povrchu a zvýšenému katabolizmu sprostredkovanému receptormi, a klírensu cirkulujúceho cholesterolu LDL.

Po druhé, pravastatín inhibuje tvorbu LDL inhibíciou syntézy cholesterolu VLDL v pečeni, prekursora cholesterolu LDL.

U zdravých jedincov a pacientov s hypercholesterolémiou pravastatín znižuje hodnoty týchto lipidov: celkového cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteínu B, cholesterolu VLDL a triglyceridov; zatiaľ čo hladiny cholesterolu HDL a apolipoproteínu A sú zvýšené.

Pravafenix

Jednotlivé účinky pravastatínu a fenofibrátu sú komplementárne. Pravastatín je účinnejší pri znižovaní LDL a celkového cholesterolu, ale má len mierny účinok na TG a HDL C, zatiaľ čo fenofibrát je veľmi účinný pri znižovaní TG a zvyšovaní HDL C, ale má slabší účinok na LDL C.

Fibráty tiež modifikujú veľkosť a hustotu častíc LDL C, v dôsledku čoho sú menej aterogénne. Tiež sa preukázalo, že fibráty v kombinácii so statínmi synergicky zvyšujú transkripčnú aktivitu receptorov PPAR α .

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnili sa štyri multicentrické štúdie skúmajúce buď liek Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg, alebo pravastatín v dávke 40 mg alebo simvastatín v dávke 20 mg: 3 štúdie zahŕňali 12-týždňové obdobie randomizovanej dvojito zaslepenej aktívne kontrolovanej štúdie s otvorenou fázou rozšírenia a jedna štúdia trvala 24 týždňov a bola otvorená.

Týchto štúdií sa v Európe a v USA zúčastnilo celkovo 1 637 pacientov, ktorí adekvátne nereagovali na liečbu pravastatínom v monoterapii v dávke 40 mg alebo simvastatínom v dávke 20 mg.

V hlavnom európskom multicentrickom 64-týždňovom klinickom skúšaní, ktoré zahŕňalo 12-týždňové randomizované dvojito zaslepené paralelné obdobie štúdie s dvojitém placebom a s 2 skupinami, bolo 248 pacientov s vysokým vaskulárnym rizikom so zmiešanou dyslipidémiou randomizovaných do jednej

z dvoch liečebných skupín: liek Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg alebo pravastatín v dávke 40 mg. Randomizovaní boli len pacienti, ktorí po 8 týždňoch podávania pravastatínu v dávke 40 mg (1 tableta raz denne) nespĺnili cieľ LDL C a triglyceridov ATP III podľa NCEP (LDL >100 mg/dl a TG >150 mg/dl). Pacienti užívajúci liek Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg sa porovnávali s pacientmi užívajúcimi pravastatín v dávke 40 mg: liek Pravafenix významne znížil non-HDL C, LDL C, TG a významne zvýšil HDL C vo väčšej miere ako pravastatín v dávke 40 mg (tabuľka).

Priemerné percentuálne zmeny v 12. týždni oproti východiskovej úrovni u pacientov liečených liekom Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg alebo pravastatínom v dávke 40 mg raz denne

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Priemer (%)± SE ^b	PRAVASTATÍN 40 mg N ^a = 119 Priemer (%)± SE ^b	Pravafenix verzus PRAVASTATÍN 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 A _I (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 _I	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogén (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 pacientov

^b Priemerná percentuálna zmena (priemer najmenších štvorcov ± štandardná odchýlka) od východiskového merania po 8 týždňoch podávania pravastatínu v dávke 40 mg do 12 ďalších týždňov liečby liekom Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg alebo pravastatínom v dávke 40 mg

^c Párová p-hodnota je významná, ak je <0,05

Účinok lieku Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg sa potvrdil v podobnom multicentrickom 64-týždňovom skúšaní zahŕňajúcom 12-týždňovú randomizovanú dvojito zaslepenú fázu štúdie a uskutočnenom v USA, v ktorom sa porovnával liek Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg s fenofibrátom v monoterapii v dávke 160 mg a pravastatínom v monoterapii v dávke 40 mg u pacientov so zmiešanou dyslipidémiou. Stanovil sa tiež ďalší prínos lieku Pravafenix v dávke 40 mg/160 mg pre hlavné parametre lipidov v porovnaní s pravastatínom v dávke 40 mg a fenofibrátom v monoterapii v dávke 160 mg.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Pravafenix pre všetky vekové podskupiny detí a dospelých s poruchou metabolizmu lipoproteínov a inými hyperlipidémiami (informácie o použití v pediatickej populácii pozri v časti 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri súbežnom podávaní fenofibrátu s pravastatínom sa nepozorovali klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Absorpcia

Pravafenix bol v jednej štúdií skúmajúcej jednu dávku bioekvivalentný so súbežne podávaným fenofibrátom a pravastatínom. V štúdií skúmajúcej podávanie viacerých dávok však výsledky preukázali, že produkt nie je bioekvivalentný, pretože jeho biologická dostupnosť po podaní viacerých dávok je o 20 % menšia pre fenofibrátovú zložku kombinácie. To je zapríčinené obsahom tuku v jedle. Fixnú kombinovanú dávku (Pravafenix) preto nemožno považovať za vzájomne zameniteľnú s voľne podávaným fenofibrátom a pravastatínom v jednozložkových liekových produktoch.

Po podaní jednej dávky lieku Pravafenix sa uskutočnila farmakokinetická štúdia v podmienkach užívania lieku s jedlom a nalačno. Z výsledkov tejto štúdie vyplýva, že jedlo má vplyv na rýchlosť a mieru absorpcie pri fixnej kombinovanej dávke. Biologická dostupnosť kyseliny fenofibrovej je po podaní jednej dávky kombinácie fenofibrátu-pravastatínu 160/40 mg nižšia v podmienkach užívania lieku nalačno. Zníženie (bodový odhad) hodnôt kyseliny fenofibrovej je o 30,94 % pre hodnotu AUC_t, 10,9 % pre hodnotu AUC_∞ a 68,71 % pre C_{max}.

Biologická dostupnosť pravastatínu je vyššia po podaní jednej dávky testovaného produktu fenofibrátu/pravastatínu 160/40 mg v podmienkach užívania lieku nalačno ako po jednej dávke produktu v podmienkach užívania lieku s jedlom. Zvýšenie hodnôt AUC_∞, AUC_t a C_{max} je o 111,88 %, 114,06 % a 115,28 % v uvedenom poradí. V súlade s niekoľkými zmesami fenofibrátu sa odporúča užívať fixnú kombináciu s jedlom, pretože biologická dostupnosť fenofibrátu je vyššia, keď sa podáva s jedlom a účinok pravastatínu na zníženie lipidov sa nemení.

Pravastatín

Pravastatín sa podáva perorálne v aktívnej forme. Liek sa rýchlo absorbuje; maximálne sérové hladiny sa dosiahnu 1 až 1,5 hodiny po užití. Absorbuje sa priemerne 34 % perorálne podanej dávky s absolútnou biologickou dostupnosťou 17 %.

Prítomnosť jedla v gastrointestinálnom trakte vedie k zníženiu biologickej dostupnosti, ale účinok pravastatínu na zníženie cholesterolu je rovnaký, či sa užíva s jedlom alebo bez jedla.

Po absorpcii 66 % pravastatínu podlieha prvej extrakcii v pečeni, čo je primárne miesto jeho účinku a primárne miesto syntézy cholesterolu a klérensu cholesterolu LDL. Štúdie in vitro preukázali, že pravastatín sa transportuje do hepatocytov a podstatne menej do iných buniek. Vzhľadom na tento podstatný prvý prechod pečeňou majú plazmatické koncentrácie pravastatínu len obmedzenú hodnotu pre predvídanie účinku na zníženie lipidov.

Plazmatické koncentrácie sú úmerné podaným dávkam.

Fenofibrát

Maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa pozorujú do 4 až 5 hodín po perorálnom podaní.

Plazmatické koncentrácie sú stabilné počas nepretržitej liečby akéhokoľvek jedinca.

Absorpcia fenofibrátu je vyššia pri podávaní s jedlom. Vplyv jedla sa zvyšuje s obsahom tuku v jedle: čím vyšší je obsah tuku, tým väčšia je biologická dostupnosť fenofibrátu.

Distribúcia

Pravastatín

Asi 50 % cirkulujúceho pravastatínu sa viaže na plazmatické proteíny. Distribučný objem je okolo 0,5 l/kg. Malé množstvo pravastatínu prechádza do ľudského materského mlieka.

Fenofibrát

Kyselina fenofibrová sa silne viaže na plazmatický albumín (viac ako 99 %).

Biotransformácia a eliminácia

Pravastatín

Pravastatín nie je významne metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 a zrejme nie je substrátom alebo inhibítorom P-glykoproteínu, ale skôr substrátom iných transportných proteínov. Po perorálnom podaní sa 20 % pôvodnej dávky vylúči močom a 70 % stolicou. Plazmatický eliminačný polčas perorálneho pravastatínu je 1,5 až 2 hodiny.

Po intravenóznom podaní sa 47 % dávky vylúči obličkami a 53 % žlčou a biotransformáciou. Hlavný produkt rozkladu pravastatínu je 3- α -hydroxyizomérový metabolit. Tento metabolit má jednu desatinu až jednu štyridsatinu účinku pôvodnej zlúčeniny inhibítora HMG-CoA-reduktázy.

Systémový klírens pravastatínu je 0,81 l/h/kg a renálny klírens je 0,38 l/h/kg, čo naznačuje tubulárnu sekréciu.

Fenofibrát

Keď je hlavným metabolitom kyselina fenofibrová, v plazme sa nedá zistiť nezmenený fenofibrát. Liek sa vylučuje najmä močom. Prakticky celý liek sa vylúči do 6 dní. Fenofibrát sa vylučuje najmä vo forme kyseliny fenofibrovej a jej glukuronidového konjugátu. Zjavný celkový plazmatický klírens kyseliny fenofibrovej u starších pacientov nie je zmenený. Plazmatický eliminačný polčas kyseliny fenofibrovej je približne 20 hodín.

Kinetické štúdie skúmajúce podávanie jednej dávky a nepretržitú liečbu preukázali, že liek sa neakumuluje. Kyselina fenofibrová sa nevylučuje hemodialýzou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnosť súbežného podávania pravastatínu a fenofibrátu sa hodnotila u potkanov. Toxikologické zistenia v týchto štúdiách skúmajúcich súbežné podávanie sa zhodovali so zisteniami, ktoré sa pozorovali pri podávaní pravastatínu a fenofibrátu samostatne.

Pravastatín

Na základe konvenčných štúdií zahŕňajúcich bezpečnú farmakológiu, toxicitu po opakovanej dávke a reprodukčnú toxicitu nie sú žiadne iné riziká pre pacienta ako tie, ktoré sa očakávali v dôsledku farmakologického mechanizmu účinku.

Zo štúdií skúmajúcich opakované podávanie lieku vyplýva, že pravastatín môže vyvolať hepatotoxicitu a myopatiu rôzneho stupňa; podstatný účinok na tieto tkanivá bol zvyčajne zjavný len v dávkach, ktoré boli najmenej päťdesiatnásobkom maximálnej dávky pre ľudí udávanej v mg/kg. Genetické toxikologické štúdie *in vivo* a *in vitro* nedokázali mutagénny potenciál. Jedna 2-ročná štúdia karcinogenity na myšiach skúmajúca pravastatín dokázala pri dávkach 250 a 500 mg/kg/deň (> 310-násobok maximálnej dávky pre ľudí udávanej v mg/kg) štatisticky významné zvýšenie výskytu hepatocelulárneho karcinómu u samcov aj samíc a pľúcneho adenómu len u samíc. Jedna 2-ročná štúdia karcinogenity na potkanoch dokázala pri dávke 100 mg/kg/deň (125-násobok maximálnej dávky pre ľudí udávanej v mg/kg) štatisticky významné zvýšenie výskytu hepatocelulárneho karcinómu len u samcov.

Fenofibrát

Štúdie dlhodobej toxicity nepriniesli žiadne relevantné informácie o špecifickej toxicite fenofibrátu. Štúdie mutagenity fenofibrátu boli negatívne. U potkanov a myší sa tumory pečene zistili pri vysokom dávkovaní, čo sa pripisuje peroxizómovej proliferácii. Tieto zmeny sú špecifické pre malých hlodavcov a nepozorovali sa u iných živočíšnych druhov. Toto zistenie nemá žiadny význam pre terapeutické použitie u človeka.

Štúdiami na myšiach, potkanoch a králikoch sa neodhalil teratogénny účinok. Embryotoxický účinok sa pozoroval v dávkach, ktoré boli v rozsahu toxicity pre matku. Pri vysokých dávkach sa pozorovalo predĺženie gestačnej doby a problémy pri vrhu. Nezistil sa žiadny náznak vplyvu na fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsúl

monohydrát laktózy,
mikrokryštalická celulóza,
askorbylpalmitát,
povidón K29-32,
karboxymetylškrob, sodná soľ,
magnéziumstearát,
mastenec,
triacetín,
hydrogénuhličitan sodný,
laurylmakrogolglyceridy typ 1500,
hydroxypropylcelulóza,
makrogol 20 000

Obal kapsúl

želatína
indigokarmín
čierny oxid železitý
oxid titaničitý
žltý oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre z polyamidu-hliníka-PVC/hliníka
2 roky.

Fľaše z HDPE
3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z polyamidu-hliníka-PVC/hliníka obsahujúce 30, 60 a 90 tvrdých kapsúl.
Biele nepriehľadné fľaše z HDPE obsahujúce 14, 30, 60 a 90 tvrdých kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/679/001-007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. apríl 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže:

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly
sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sodík. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl

90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pravafenix

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly
sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

SMB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA NA FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly
sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sodík. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Pravafenix

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠA PRE 14 A 30 TVRDÝCH KAPSÚL

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly
sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sodík.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Laboratoires SMB s.a.

rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brusel
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJAE

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
FLAŠA PRE 60 A 90 TVRDÝCH KAPSÚL**

1. NÁZOV LIEKU

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly
sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

2. LIEČIVO

Jedna kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy a sodík. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A
DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pravafenix 40 mg/160 mg tvrdé kapsuly sodná soľ pravastatínu/fenofibrát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pravafenix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pravafenix
3. Ako užívať Pravafenix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Pravafenix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Pravafenix a na čo sa používa

Pravafenix obsahuje dve účinné látky: pravastatín a fenofibrát. Obidve upravujú hladinu cholesterolu/lipidov.

Liek Pravafenix sa používa u dospelých spolu s diétou s nízkym obsahom tuku:

- na zníženie hladiny tzv. zlého cholesterolu (cholesterol LDL); liek znižuje v krvi hladinu celkového cholesterolu a tukových látok, ktoré sa nazývajú triglyceridy,
- na zvýšenie hladiny tzv. dobrého cholesterolu (cholesterol HDL).

Čo by ste mali vedieť o cholesterole a triglyceridoch?

Cholesterol je jeden z niekoľkých tukov, ktoré sa nachádzajú vo vašej krvi. Celkový cholesterol sa skladá hlavne z LDL a HDL cholesterolu.

LDL cholesterol sa často nazýva zlý cholesterol, pretože sa môže hromadiť na stenách tepien a vytvárať povlak. Časom môže tento nahromadený povlak viesť k upchatiu tepien. Toto upchatie môže spomaliť alebo zablokovať prietok krvi k životne dôležitým orgánom, ako je srdce a mozog. Keď sa zablokuje prietok krvi, následkom môže byť srdcový infarkt alebo mozgová porážka.

HDL cholesterol sa často nazýva dobrý cholesterol, pretože napomáha zabraňovať zlému cholesterolu hromadiť sa v tepnách a pretože chráni pred ochorením srdca.

Triglyceridy sú ďalším tukom v krvi. Môžu zvýšiť riziko, že budete mať problémy so srdcom.

U väčšiny ľudí sa problémy s cholesterolom spočiatku neprejavujú žiadnymi príznakmi. Váš lekár vám môže zmerať cholesterol jednoduchým krvným testom. Navštevujte svojho lekára pravidelne, aby ste mohli nepretržite sledovať svoju hladinu cholesterolu.

Liek Pravafenix sa používa, ak ste dospelá osoba so zvýšeným rizikom výskytu ochorenia srdca a potrebujete si zlepšiť hladinu cholesterolu a triglyceridov v krvi, keď hladiny tzv. zlého cholesterolu sú adekvátne kontrolované pravastatínom v monoterapii (statínom, liekom na zníženie cholesterolu).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Pravafenix

Neužívajte liek Pravafenix, ak

- ste alergický na fenofibrát, pravastatín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte ochorenie pečene,
- máte menej ako 18 rokov,
- máte ochorenie obličiek,
- máte fotoalergiu (alergická reakcia zapríčinená slnečným žiarením alebo expozíciou UV-žiarením) alebo fototoxické reakcie (poškodenie kože zapríčinené expozíciou slnečnému žiareniu alebo UV-žiarením) počas liečby fibrátmi (lieky upravujúce tuky) alebo ketoprofénom (protizápalový liek, ktorý sa môže používať perorálne (ústami) alebo na kožu pri poruchách svalov a kostí a perorálne (ústami) na dnu alebo menštruačné bolesti),
- máte ochorenie žlčníka,
- máte pankreatitídou (zápal pankreasu spôsobujúci bolesť brucha),
- ste tehotná alebo dojčíte,
- ste v minulosti mali svalové problémy (napr. myopatiu alebo rabdomyolýzu) počas užívania liekov na regulovanie cholesterolu, ktoré sa nazývajú statíny (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín alebo rosuvastatín) alebo fibráty (napr. fenofibrát a bezafibrát).

Neužívajte liek Pravafenix, ak sa vás týka ktorýkoľvek z uvedených problémov. Ak si nie ste istý, skôr ako začnete Pravafenix užívať, porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Pravafenix, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Informujte svojho lekára o všetkých vašich ochoreniach vrátane alergií.
- Informujte svojho lekára, ak pijete veľké množstvo alkoholu (ak budete piť viac, než je odporúčané denné množstvo a ak si nie ste istý, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika) -alebo ak ste niekedy mali ochorenie pečene. Pozri časť Užívanie lieku Pravafenix s jedlom a nápojmi
- Skôr ako začnete užívať liek Pravafenix, váš lekár by vám mal urobiť krvný test na kontrolu funkcie obličiek a pečene.
- Váš lekár môže chcieť, aby ste po začatí liečby Pravafenixom podstúpili krvné testy na kontrolu funkcie pečene.
- Ak máte alebo ste mali myasténiu (ochorenie s celkovou svalovou slabosťou, v niektorých prípadoch vrátane svalov používaných pri dýchaní) alebo očné myasténiu (ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť oka), pretože statíny môžu niekedy toto ochorenie zhoršiť alebo viesť k vzniku myasténie (pozri časť 4).

Ak sa u vás počas užívania lieku Pravafenix vyskytne nevysvetliteľná svalová bolesť, citlivosť alebo slabosť, ihneď sa obráťte na svojho lekára. Svalové problémy môžu byť v zriedkavých prípadoch vážne vrátane rozpadu svalov, ktorý vedie k poškodeniu obličiek a veľmi zriedkavo aj k úmrtiam.

Ak máte svalovú slabosť, ktorá pretrváva, tiež sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Na diagnostikovanie a liečbu tohto ochorenia budú možno potrebné ďalšie testy a lieky.

Riziko rozpadu svalov je u niektorých pacientov vyššie. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás týka niektorý z týchto problémov:

- problémy s pečeňou alebo s obličkami,
- problémy so štítnou žľazou,
- máte viac ako 70 rokov,
- počas liečby liekmi na zníženie cholesterolu, ako je napríklad statín alebo fibrát, ste mali svalové problémy,
- ak užívate, alebo ste v posledných 7 dňoch užívali liek zvaný kyselina fusidová (liek na liečbu bakteriálnej infekcie) – ústami alebo injekčne. Kombinácia kyseliny fusidovej a lieku Pravafenix môže viesť k závažným svalovým problémom (rabdomyolýze),
- vy alebo vaši blízki členovia rodiny máte dedičnú svalovú poruchu,
- problémy s alkoholom (pravidelné pitie veľkého množstva alkoholu).

Skôr ako začnete užívať Pravafenix, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom, ak: máte vážne zlyhávanie dýchania, napr. problémy s dýchaním vrátane pretrvávajúceho neproduktívneho kašľa, celkové zhoršenie zdravotného stavu, ako je napríklad únava, úbytok telesnej hmotnosti a/alebo dýchavičnosť alebo horúčka; ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, prestaňte užívať liek Pravafenix a informujte o tom svojho lekára.

Kým užívate tento liek a máte diabetes alebo je u vás riziko rozvinutia diabetes, budete pod dôkladným dohľadom lekára. Riziko rozvinutia diabetes je pravdepodobnejšie, ak máte vysokú hladinu cukru a tukov v krvi, máte nadváhu a vysoký krvný tlak.

Deti a dospelí

Neužívajte liek Pravafenix, ak máte menej ako 18 rokov.

Iné lieky a Pravafenix

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa už liečíte ktorýmkoľvek z týchto liekov:

- živice žľových kyselín, napr. cholestyramín/kolestipol (lieky na zníženie cholesterolu), pretože ovplyvňujú spôsob, akým liek Pravafenix účinkuje,
- cyklosporín (liek, ktorý sa často používa u pacientov po transplantácii orgánu),
- lieky na prevenciu tvorby krvných zrazenín, napríklad warfarín, fluindión, fenprokumón alebo acenokumarol (antikoagulancia),
- antibiotiká, napr. erytromycín alebo klaritromycín na liečbu infekcií zapríčinených baktériami,
- kyselina fusidová: ak na liečbu bakteriálnej infekcie potrebujete ústami užívať kyselinu fusidovú, bude potrebné, aby ste dočasne prestali užívať tento liek. O tom, kedy je bezpečné Pravafenix znovu začať užívať, vás bude informovať váš lekár. Užívanie lieku Pravafenix súbežne s kyselinou fusidovou môže zriedkavo viesť k svalovej slabosti, citlivosti alebo bolesti (rabdomyolýze). Viac informácií o rabdomyolýze nájdete v časti 4,
- Glekaprevir/pibrentasvir (používané na liečbu infekcie vírusom hepatitídy C), pretože to môže zosilniť niektoré nežiaduce účinky vrátane problémov so svalmi.
- určitá skupina liekov na liečbu cukrovky (ako napríklad rosiglitazón, pioglitazón).

Pravafenix a jedlo, nápoje a alkohol

- liek Pravafenix vždy užívajte s jedlom, pretože sa horšie vstrebáva z prázdneho žalúdka,

- príjem alkoholu vždy obmedzte na minimum; ak si nie ste istý, koľko alkoholu môžete vypiť počas užívania tohto lieku, porozprávajte sa o tom so svojim lekárom.

Ak si tým nie ste istý, dodržiavajte odporúčanie svojho lekára.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek.

Ak plánujete otehotnieť alebo ak ste otehotneli, ihneď o tom informujte svojho lekára. Liek sa musí vysadiť vzhľadom na potenciálne riziko pre plod.

Neužívajte liek Pravafenix, ak dojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Pravafenix zvyčajne neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak máte počas liečby závraty, neostre alebo dvojité videnie, skôr ako budete viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, uistite sa, či ste na to spôsobilý.

Pravafenix obsahuje laktózu a sodík

Liek Pravafenix obsahuje cukor, ktorý sa nazýva laktóza. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje 33,3 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej kapsule (pomocné látky a účinná látka). To sa rovná 1,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako užívať Pravafenix

Vždy užívajte tento liek tak, ako vám povedal váš lekár. Ak máte pochybnosti, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Skôr ako začnete užívať liek Pravafenix, mali by ste dodržiavať diétu na zníženie cholesterolu.
- Túto diétu dodržiavajte aj počas užívania lieku Pravafenix.

Zvyčajná dávka je jedna kapsula denne počas večere. Prehltnite kapsulu a zapite vodou. Je dôležité užívať kapsulu s jedlom, pretože liek neúčinkuje náležite, keď máte prázdny žalúdok.

Ak vám lekár predpísal liek Pravafenix spolu s cholestyramínom alebo inými živivicami, ktoré sa viažu na žlčové kyseliny (lieky na zníženie cholesterolu), užite liek Pravafenix 1 hodinu pred živivicou alebo 4 až 6 hodín po živici. Cholestyramín alebo iné živice, ktoré sa viažu na žlčové kyseliny, často znižujú absorpciu liekov, keď sa užívajú tesne po sebe, čo môže brániť absorpcii lieku Pravafenix. Ak užívate lieky na trávenie (používajú sa na neutralizáciu kyseliny v žalúdku), užite liek Pravafenix 1 hodinu po týchto liekoch.

Ak užijete viac lieku Pravafenix, ako máte

Oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak zabudnete užiť liek Pravafenix

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku, ale nasledujúci deň užite normálne množstvo lieku Pravafenix vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať liek Pravafenix

Neprestaňte užívať liek Pravafenix, kým sa o tom najprv neporozprávate so svojim lekárom.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Nasledujúce vedľajšie účinky sú dôležité a budú vyžadovať okamžitý zásah.

Ak máte akúkoľvek nevysvetliteľnú bolesť svalov alebo kŕče vo svaloch, citlivosť alebo slabosť, ihneď to oznámte svojmu lekárovi. Svalové problémy môžu byť vo veľmi zriedkavých prípadoch (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb) závažné, vrátane rozpadu svalov, ktorý vedie k poškodeniu obličiek, a veľmi zriedkavo aj k úmrtiam.

Náhle závažné alergické reakcie vrátane opuchu tváre, pier, jazyka alebo priedušnice môžu spôsobiť veľké problémy pri dýchaní. To je veľmi zriedkavá reakcia, ktorá môže byť závažná, keď sa vyskytne. Ak sa to stane, ihneď o tom informujte svojho lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- účinky na trávenie: žalúdočné alebo črevné poruchy (bolesť v bruchu, nauzea, vracanie, hnačka a nadúvanie, zápcha, sucho v ústach, bolesť v hornej časti brucha s nadúvaním (dyspepsia), grganie (eruktácia)),
- účinky na pečeň: zvýšená sérová hladina transamináz.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- abnormálny srdcový tep (búšenie srdca, palpitácie), tvorba krvných zrazenín v žilách (trombóza hlbokých žíl) a zablokovanie pľúcnych tepien krvnými zrazeninami (pľúcna embólia),
- vyrážky, vyrážka na koži, svrbenie, žihľavka alebo reakcie na slnečné žiarenie alebo na vystavenie UV-žiareniu (fotosenzitívne reakcie), abnormalita kože na hlave/vlasov (vrátane vypadávania vlasov),
- účinky na nervový systém: závraty (pocit nestability), bolesť hlavy, poruchy spánku vrátane ťažkostí pri zaspávaní a nočných mór, pocit mravčenia (parestézia),
- svalová bolesť a bolesť kĺbov (myalgia, artralgia), bolesť chrbta, zmeny v niektorých laboratórnych krvných testoch svalovej funkcie,
- zrakové problémy, napríklad neostré alebo dvojité videnie,
- problémy s obličkami (zvýšená alebo znížená hladina určitých enzýmov v tele pozorovaná v teste), problémy s močovým mechúrom (bolestivé alebo časté močenie, nutkanie na močenie v noci), sexuálna dysfunkcia,
- únava, slabosť, ochorenie podobné chrípke,
- precitlivosť,
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina LDL, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (rôzne pečenevé enzýmy), bolesť pečene (bolesť vpravo v hornej časti brucha s bolesťou chrbta alebo bez bolesti chrbta), zvýšená telesná hmotnosť,
- obezita,
- zápal svalov (myozitída), svalové kŕče a slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- znížená hladina hemoglobínu (farbivo prenášajúce kyslík v krvi) a leukocytov (biele krvinky).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb)

- zápal pečene (hepatitída), medzi ktorého príznaky môže patriť mierne zožltnutie kože a očných bielkov (žltáčka), bolesť brucha a svrbenie,
- rozpad svalov (rabdomyolýza), v niektorých prípadoch problémy so šľachami, niekedy komplikované prasknutím,
- stav, pri ktorom dochádza k zápalu svalov a kože (dermatomyozitída),
- kožná vyrážka, pri ktorej môže nastať aj bolesť kĺbov (syndrom podobný lupus erythematoses),
- mravčenie a necitlivosť (periférna polyneuropatia).

Vedľajšie účinky neznámej frekvencie (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Svalová slabosť, ktorá pretrváva,
- Pretrhnutie svalu.
- Kožná vyrážka (lichenoidné erupcie).
- Myasténia gravis (ochorenie spôsobujúce celkovú svalovú slabosť, v niektorých prípadoch vrátane svalov používaných pri dýchaní).
- Očná myasténia (ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť oka).

Ak sa u vás vyskytne slabosť v rukách alebo nohách, ktorá sa zhoršuje po obdobiach aktivity, dvojité videnie alebo padanie očných viečok, problémy s prehĺtaním alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.

Možné vedľajšie účinky pozorované pri užívaní niektorých statínov (rovnakého druhu liekov na znížovanie hladiny cholesterolu ako je pravastatín)

- strata pamäti,
- depresia,
- ťažkosti s dýchaním vrátane pretrvávajúceho kašľa/alebo dýchavičnosti alebo horúčky,
- diabetes – jeho výskyt je pravdepodobnejší, ak máte vysokú hladinu cukru a tukov v krvi, máte nadváhu a vysoký krvý tlak. Počas užívania tohto lieku budete pod dohľadom lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Pravafenix

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale a na pretlačovacom balení/flaši po písmenách „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek si nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Pravafenix obsahuje

- Účinné látky sú fenofibrát a sodná soľ pravastatínu. Jedna tvrdá kapsula obsahuje 40 mg sodnej soli pravastatínu a 160 mg fenofibrátu.
- Ďalšie zložky sú:
 - *obsah kapsúl*: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, askorbylpalmitát, povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, magnéziumstearát, mastenec, triacetín, hydrogénuhličitan sodný, laurylmakrogolglyceridy, hydroxypropylcelulóza, makrogol 20 000.
 - *obal kapsúl*: želatína, indigokarmín (E132), čierny oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá liek Pravafenix a obsah balenia

Liek je vo forme tvrdých želatínových kapsúl so svetlozeleným telom a olivovozeleňou čiapočkou, obsahujúcou voskovitú bielo-béžovú hmotu a tabletu. Kapsuly sa dodávajú v baleniach s polyamidovými-hliníkovými-PVC/hliníkovými pretlačovacími blistrami, obsahujúcimi 30, 60, alebo 90 kapsúl, a nepriehľadnými bielymi plastovými fľašami, obsahujúcimi buď 14, 30, 60, alebo 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

България

Thea Pharma Ltd
Тел.: +359.2.444.24.66

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Magyarország

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

Danmark

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

Malta

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Deutschland

Galephar Pharma GmbH

Nederland

Galephar B.V.

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

Galephar Nordic ApS
Tlf: +45 5666 0490

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.
Tel: + 32.2.411.48.28.

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O
REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre fenofibrát/pravastatín dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry o svalových ruptúrach a spontánných hlásení vrátane úzkej časovej súvislosti v 62 prípadoch, pozitívneho de-challenge (14 prípadov) a/alebo re-challenge (2 prípady) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi pravastatínom a svalovou ruptúrou prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich fenofibrát/pravastatín sa majú náležite zmeniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre fenofibrát/pravastatín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) fenofibrát/pravastatín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).