

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina in 160 mg fenofibrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 19 mg laktoza monohidrat in 33,3 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Trda kapsula s svetlozelenim spodnjim in olivno zelenim zgornjim delom. Vsebuje voskasto snov umazano bele barve in tableto.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pravafenix je indicirano kot dodatek k dieti in drugim nefarmakološkim ukrepom (npr. telovadba, zmanjšanje telesne mase) za zdravljenje odraslih bolnikov z mešano hiperlipidemijo in visokm tveganjem za kardiovaskularne bolezni, za zmanjševanje vrednosti trigliceridov in višanje vrednosti holesterola HDL, v primeru, ko so vrednosti holesterola LDL ustrezno nadzirane z monoterapijo s 40 mg pravastatina ali z drugim statinom zmerne intenzivnosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pravafenix je treba izključiti sekundarne vzroke za kombinirano dislipidemijo, bolnikom pa mora biti predpisana standardna dieta za zniževanje vrednosti holesterola in trigliceridov, ki se je morajo držati tudi med zdravljenjem.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena kapsula na dan. Dietne omejitve, vpeljane pred zdravljenjem, je treba upoštevati tudi med zdravljenjem.

Odziv na terapijo je treba spremljati z določanjem vrednosti serumskih lipidov. Po zdravljenju z zdravilom Pravafenix se vrednosti serumskih lipidov običajno naglo znižajo, če pa v treh mesecih ni ustreznega odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Posebne skupine

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pred odločitvijo o začetku zdravljenja z zdravilom Pravafenix je treba oceniti ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4 Bolezni sečil).

Okvara ledvic

Zdravilo Pravafenix je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (ki je določena z očistkom kreatinina < 60 ml/min). (glejte poglavje 4.3)

Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z blago okvarno ledvic ni potrebna.

Okvara jeter

Zdravilo Pravafenix se ne priporoča pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri bolnikih s hudo okvaro jeter pa je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebna.

Pediatrična populacija (< 18 let)

Zdravilo Pravafenix ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji (< 18 let) za indikacijo mešane dislipidemije (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Priporočeni odmerek je ena kapsula na dan, ki se zaužije med večernim obrokom. Ker se zdravilo Pravafenix na prazen želodec slabše absorbira, ga je treba vedno vzeti skupaj s hrano (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, v katero sta všteti tudi biliarna ciroza in aktivna jetrna bolezen, vključno z nepojasnjanimi trajno zvišanimi vrednostmi parametrov pri testih jetrne funkcije (vključno z zvišano serumsko transaminazo), ki so višje od trikratne zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) (glejte poglavje 4.4).
- Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let).
- Blaga do zmerna okvara ledvic (ki je določena z ocenjenim očistkom kreatinina < 60 ml/min).
- Znana fotoalergija ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s fibrati ali ketoprofenom.
- Bolezen žolčnika (glejte poglavje 4.4).
- Kronični ali akutni pankreatitis, razen akutnega pankreatitisa zaradi hude hipertrigliceridemije (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Miopatija in/ali rabdomioliza ob jemanju statinov in/ali fibratov v osebni anamnezi ali potrjeno zvišanje kreatin-fosfokinaze, ki je bilo med prejšnjim zdravljenjem s statini višje od petkratne ZMN (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se zdravilo Pravafenix vzame med obrokom, ki vsebuje maščobe, ali med postenjem, njegove farmakokinetične lastnosti niso popolnoma enake kot pri sočasni uporabi obstoječih monoterapij. Bolniki ne smejo prehajati s sočasne uporabe zdravil s fenofibratom in pravastatinom na zdravilo Pravafenix (glejte poglavje 5.2).

Bolezni živčevja

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Pravafenix prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pravastatin in fenofibrat sta, tako kot druge učinkovine za zniževanje lipidov, povezana z nastankom mialgije, miopatije, zelo redko pa tudi rabdomiolize, ki lahko ali pa ne vodi k zmanjšanemu delovanju ledvic. Rabdomioliza je akutno in potencialno smrtno stanje skeletnih mišic. Razvije se lahko kadarkoli med zdravljenjem, zanj pa je značilen masiven razkroj mišic, povezan z znatnim zvišanjem kreatin-fosfokinaze (ponavadi > 30- ali 40-kratnik ZMN), ki vodi v mioglobinurijo.

Tveganje za toksične učinke na mišice je povečano, če se fibrat in inhibitor reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A (HMG-CoA) uporabljata skupaj. Na miopatijo je treba pomisliti pri kateremkoli bolniku, ki v mišicah čuti nepojasnjene simptome, na primer bolečino, občutljivost, oslabelost ali krče. V takih primerih je treba izmeriti vrednosti kreatin-fosfokinaze (glejte spodaj).

Zato je treba pred začetkom zdravljenja skrbno oceniti razmerje med morebitnimi koristmi in tveganji zdravila Pravafenix, pri bolnikih pa spremljati, ali so se pojavili kakršnikoli simptomi toksičnih učinkov na mišice. Nekateri predispozicijski dejavniki, na primer starost nad 70 let, okvara ledvic, okvara jeter, hipotiroizem, toksični učinki statina ali fibrata na mišice v osebni anamnezi, dedne mišične motnje v osebni ali družinski anamnezi ali zloraba alkohola, lahko povečajo tveganje za toksične učinke na mišice. Zato je treba pred začetkom kombiniranega zdravljenja pri teh bolnikih izmeriti kreatin-fosfokinazo (glejte spodaj).

Statinov, vključno s pravastatinom, se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali v 7 dneh po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih velja, da je uporaba sistemske fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o rabdomiolizi (vključno s smrtnimi izidi) (glejte poglavje 4.5). Tem bolnikom je treba naročiti, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pri njih pojavijo kakršni koli simptomi mišične oslabelosti, bolečin ali občutljivosti.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline. V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno dolgotrajno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hudih okužb, je treba o sočasni uporabi zdravila Pravafenix in fusidne kisline razmisliti le v posameznih primerih in pod strogim zdravniškim nadzorom.

Pred začetkom zdravljenja

Pred začetkom zdravljenja je treba izmeriti vrednosti kreatin-fosfokinaze. Izhodiščne vrednosti kreatin-fosfokinaze so lahko uporabne tudi kot referenčne, če do zvišanja pride kasneje, med kombiniranim zdravljenjem. Pri merjenju je treba vrednosti kreatin-fosfokinaze razlagati skupaj z drugimi potencialnimi dejavniki, ki lahko povzročijo prehodno poškodbo mišic, npr. z naporno telesno dejavnostjo, in merjenje po potrebi ponoviti.

Če se vrednosti kreatin-fosfokinaze znatno povečajo, tj. če so večje od petkratne ZMN glede na izhodiščno vrednost, je treba rezultate v petih do sedmih dneh ponovno preveriti. Če so potrjeni, se zdravljenje vsekakor ne sme začeti (glejte poglavje 4.3).

Med zdravljenjem

V prvih 12 mesecih kombiniranega zdravljenja je sistematično priporočljivo rutinsko spremljanje kreatin-fosfokinaze na vsake 3 mesece, po tem začetnem obdobju pa je odločitev o tem prepuščena zdravniku.

Bolnike je treba opozoriti, da nemudoma sporočijo, če v mišicah pride do kakršnihkoli nepojasnjenih bolečin, občutljivosti, oslabelosti ali krčev. V teh primerih je treba izmeriti vrednosti kreatin-fosfokinaze.

Če je zaznana in potrjena izrazito zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze (večja od petkratne ZMN), je treba zdravljenje z zdravilom Pravafenix prekiniti. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi v primeru, če so simptomi v mišicah hudi in motijo dnevne dejavnosti (ne glede na to, kakšne so vrednosti kreatin-fosfokinaze). Če pri teh bolnikih obstaja sum na dedno bolezen mišic, začenjanje ponovnega zdravljenja z zdravilom Pravafenix ni priporočljivo.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunske posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Tako kot pri drugih zdravilih za zniževanje lipidov so pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili s pravastatinom ali fenofibratom, poročali o zmernem zvišanju ravni transaminaz. Pri večini primerov so ravni jetrnih transaminaz padle na izhodiščno vrednost, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. V prvih 12 mesecih kombiniranega zdravljenja je priporočljivo spremljanje ravni transaminaz na vsake 3 mesece, po tem začetnem obdobju pa je odločitev o tem prepuščena zdravniku.

Bolnikom, pri katerih se ravni transaminaz zvišajo, mora biti namenjena posebna pozornost. Če ravni aspartat-aminotransferaze (AST) in alanin-aminotransferaze (ALT) presežejo trikratno ZMN in se ne znižajo, je treba zdravljenje prekiniti.

Kadar se zdravilo Pravafenix uporablja pri bolnikih, ki imajo v anamnezi obolenje jeter ali čezmerno uživajo alkohol, je potrebna previdnost.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so jemali fenofibrat ali pravastatin, so poročali o pankreatitisu (glejte poglavje 4.3). To lahko kaže na neučinkovitost zdravila pri bolnikih s hudo hipertrigliceridemijo, kar je neposredna posledica zdravila, ali pa gre za sekundarni pojav, ki nastane zaradi kamna ali usedline v biliarnem traktu, ki ovira žolčevod.

Bolezni sečil

Zdravilo Pravafenix je pri zmerni do hudi okvari ledvic kontraindicirano (poglavje 4.3).

V prvih 12 mesecih kombiniranega zdravljenja je priporočljivo sistematično ocenjevanje očistka kreatinina na začetku zdravljenja in na vsake 3 mesece, po tem obdobju pa je odločitev o tem prepuščena zdravniku.

Če je ocenjeni očistek kreatinina < 60 ml/min, je treba zdravljenje prekiniti.

Intersticijska pljučna bolezen

Izjemoma so pri nekaterih statinih, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, opisovali primere intersticijske pljučne bolezni (glejte poglavje 4.8). Med simptomi in znaki so lahko dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, hujšanje in vročina). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je treba zdravljenje z zdravilom Pravafenix prekiniti.

Holelitiaza

Fenofibrat lahko poveča izločanje holesterola v žolč, kar lahko vodi do holelitiaze. Če obstaja sum na holelitiazo, je treba opraviti preiskave žolčnika. Če so odkriti žolčni kamni, je treba zdravljenje z zdravilom Pravafenix prekiniti.

Venski tromboembolični dogodki

V študiji FIELD so poročali o statistično pomembnem povečanju pogostosti pojavljanja pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) in o statistično nepomembnem povečanju pogostosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo (48/4.900 bolnikov)), v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat (67/4.895); $p = 0,074$. Povečano tveganje za venske trombotične dogodke je morda povezano z zvišano ravni homocisteina, ki je dejavnik tveganja za trombozo, in z drugimi neopredeljenimi dejavniki. Klinični pomen tega ni jasan. Zato je pri bolnikih, ki imajo v anamnezi pljučno embolijo, potrebna previdnost.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini kot razred zdravil povišajo raven glukoze in lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni ustvarijo hiperglikemijo, ki zahteva uradno oskrbo sladkorne bolezni. Pomembnost tega tveganja pa je manjša od pomembnosti zmanjšanja vaskularnega tveganja pri uporabi statinov, zato to ne sme biti razlog za prekinitve zdravljenja. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišana raven trigliceridov, hipertenzija) je treba klinično in biokemično spremljati skladno z nacionalnimi smernicami.

Sočasna uporaba z glekaprevirjem/pibrentasvirjem

Uporaba zdravila Pravafenix ni priporočljiva pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem. Sočasna uporaba pravastatina in glekaprevirja/pibrentasvirja lahko poveča plazemsko koncentracijo pravastatina in lahko povzroči povečanje tveganja neželenih dogodkov, odvisnih od odmerka, vključno s tveganjem za miopatijo. Bolniki, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, ne smejo prejeti več kot 20 mg pravastatina na dan.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje 33,3 mg natrija na kapsulo (pomožne snovi in zdravilna učinkovina), kar je enako 1,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije o interakcijah zdravila Pravafenix niso bile narejene, vendar sočasno jemanje zdravilnih učinkovin pri bolnikih v kliničnih študijah ni povzročilo nobenih nepričakovanih interakcij. Spodnje navedbe odražajo dostopne podatke o posameznih zdravilnih učinkovinah (fenofibratu in pravastatinu).

Interakcije, pomembne za pravastatin

Holestiramin/olestipol

Zaradi sočasnega dajanja se je biološka uporabnost pravastatina zmanjšala za 40 do 50 %. Klinično pomembnega znižanja biološke uporabnosti ali terapevtskega učinka ni bilo, če je bil pravastatin vzet eno uro pred holestiraminom ali štiri ure po njem ter eno uro pred holestipolom.

Ciklosporin

Sočasna uporaba pravastatina in ciklosporina vodi k približno štirikratnemu povečanju sistemske izpostavljenosti pravastatina. Pri nekaterih bolnikih pa je povečanje sistemske izpostavljenosti pravastatinu lahko večje. Pri bolnikih, ki prejemajo to kombinacijo, je priporočeno spremljanje kliničnih in biokemičnih parametrov.

Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450

S sistemom citokroma P450 pravastatin ni presnovljen v klinično pomembni meri. Zato je mogoče zdravila, ki jih sistem citokroma P450 presnavlja ali pa so njegovi zaviralci, dodajati stabilni shemi odmerjanja pravastatina, ne da bi se pri tem pomembno spremenile ravni pravastatina v plazmi, kot je bilo opaženo pri drugih statinih. Odsotnost pomembnih farmakokinetičnih interakcij s pravastatinom je še posebej dokazana pri posameznih zdravilih, zlasti pri tistih, ki so substrati/zaviralci encima CYP3A4, npr. pri diltiazemu, verapamilu, itakonazolu, ketokonazolu, zaviralcih proteaz, soku grenivke in zaviralcih encima CYP2C9 (npr. flukonazolu).

V enih od dveh študij medsebojnega delovanja s pravastatinom in eritromicinom so opazili statistično pomembno zvišanje površine pod krivuljo (AUC) (70 %) in $C_{\max}$ (121 %) za pravastatin. V podobni študiji s klaritromicinom so opazili statistično pomembno zvišanje površine pod krivuljo (110 %) in $C_{\max}$ (127 %). Čeprav gre za manjše spremembe, je pri sočasnem jemanju pravastatina z eritromicinom ali klaritromicinom potrebna previdnost.

Fusidna kislina

Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se lahko s sočasno uporabo sistemske fusidne kisline s statini poveča. Mehanizem te interakcije (in to, ali je farmakodinamična ali farmakokinetična oziroma oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejemali kombinacijo so poročali o rhabdomiolizi (vključno s smrtnimi izidi).

Če je zdravljenje s sistemsko fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje s pravastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Glejte tudi poglavje 4.4.

Glekaprevir/pibrentasvir

Sočasna uporaba pravastatina in glekaprevirja/pibrentasvirja lahko poveča plazemsko koncentracijo pravastatina in povzroči povečanje tveganja neželenih dogodkov, odvisnih od odmerka, vključno s tveganjem za miopatijo. Bolniki, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, ne smejo prejeti več kot 20 mg pravastatina na dan. Zato uporaba zdravila Pravafenix pri njih ni priporočljiva.

Druga zdravila

Če je bil pravastatin sočasno uporabljen z acetilsalicilno kislino, antacidi (kadar so bili vzeti eno uro pred pravastatinom), nikotinsko kislino ali probukolom, v študijah medsebojnega delovanja niso opazili statistično pomembnih razlik v biološki uporabnosti.

Interakcije, povezane s fenofibratom

Smole, ki vežejo žolčne kisline

Smole, ki vežejo žolčne kisline, pogosto poslabšajo absorpcijo zdravil. Kadar se smole jemljejo sočasno, je treba fenofibrat vzeti eno uro prej ali od 4 do 6 ur kasneje kot smolo, tako da absorpcija fenofibrata ni ovirana.

Peroralni antikoagulant

Fenofibrat okrepi učinek peroralnih antikoagulantov in lahko poveča tveganje za krvavitve. Priporočljivo je, da se odmerek antikoagulantov na začetku zdravljenja zniža za eno tretjino in se nato po potrebi postopoma prilagodi v skladu s spremljanjem internacionalnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio). Kombinacija zato ni priporočljiva.

Ciklosporin

Pri sočasni uporabi fenofibrata in ciklosporina poročajo o nekaj resnih primerih reverzibilne okvare ledvične funkcije. Zato je treba pri teh bolnikih skrbno spremljati ledvično funkcijo in pri veliki spremembi laboratorijskih parametrov zdravljenje s fenofibratom prekiniti.

Glitazoni

Poročali so o določenih primerih reverzibilnega paradoksalnega znižanja ravni HDL-holesterola pri sočasni uporabi fenofibrata in glitazonov. Zato je priporočljivo spremljati HDL-holesterol, če se zdravilo Pravafenix uporablja sočasno z glitazonom, in ukiniti eno od zdravil, če je raven HDL-holesterola prenizka.

Medsebojno delovanje s hrano

Zdravilo Pravafenix je treba jemati s hrano, saj hrana zviša biološko uporabnost fenofibrata (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

V vseh kliničnih študijah je bilo bolnikom dano navodilo, da jemljejo zdravilo Pravafenix vsak dan med večernim obrokom in da še naprej upoštevajo dietne omejitve, vpeljane pred zdravljenjem. Ker trenutni podatki o varnosti in učinkovitosti temeljijo na jemanju skupaj s hrano in upoštevanju dietnih omejitev, se priporoča jemanje zdravila Pravafenix skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Pravafenix

O kombinirani uporabi pravastatina in fenofibrata pri nosečnicah ni podatkov. Vpliv kombinacije na sposobnost razmnoževanja v študijah ni bil raziskan. Možno tveganje za človeka ni znano. Ker je pravastatin kontraindiciran (glejte spodaj), je tudi zdravilo Pravafenix med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Natrijev pravastatinat

Pravastatin je med nosečnostjo kontraindiciran in se lahko daje ženskam v rodni dobi le, če je malo verjetno, da bodo te bolnice zanosile, in če so bile obveščene o možnem tveganju. Pri ženskah v rodni dobi se priporoča posebna previdnost, s čimer naj se zagotovi, da pravilno razumejo možno tveganje, povezano z zdravljenjem s pravastatinom med nosečnostjo. Če bolnica načrtuje nosečnost ali če zanosi, mora biti zdravnik o tem takoj obveščen, zdravljenje s pravastatinom pa zaradi možnega tveganja za plod prekinjeno.

Fenofibrat

O uporabi fenofibrata pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih niso pokazale nobenih teratogenih učinkov. Embriotoksični učinki so dokazani v odmerkih, pri katerih se je kazala tudi toksičnost za mater (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Dojenje

Zdravilo Pravafenix

Študij z zdravilom Pravafenix na doječih živalih niso opravili. Ob upoštevanju kontraindikacije za pravastatin med dojenjem je tudi zdravilo Pravafenix med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Natrijev pravastatinat

Pravastatin se v majhnih količinah izloča v materino mleko, zato je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Fenofibrat

Fenofibrat se izloča v mleko samic podgan.

O izločanju fenofibrata in/ali njegovih presnovkov v materino mleko ni podatkov.

Plodnost

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja niso ne pri fenofibratu ne pri pravastatinu opazili učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3)

Pri kombinirani uporabi fenofibrata in pravastatina ni podatkov o vplivu na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Pravafenix nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Med vožnjo motornih vozil ali delom s stroji pa se je treba zavedati, da se lahko med zdravljenjem pojavijo vrtoglavica ali motnje vida.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše navedeni neželeni učinki med terapijo z zdravilom Pravafenix so povečanje vrednosti transaminaz in bolezni prebavil.

Seznam nezaželenih učinkov v preglednici

V kliničnih študijah je zdravilo Pravafenix prejelo 1566 bolnikov. Neželeni učinki so bili običajno blagi in prehodni.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni takole: Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije	občasni
Presnovne in prehranske motnje	poslabšanje sladkorne bolezni, debelost	občasni

Psihiatrične motnje	motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami	občasni
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, parestezija	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
Bolezni prebavil	napihnjenost trebuha, bolečina v trebuhu, bolečina v zgornjem delu trebuha, zaprtost, driska, suha usta, dispepsija, kolcanje, napenjanje, navzea, neugodje v trebuhu, bruhanje	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišana vrednost transaminaz	pogosti
	bolečina v jetrih, zvišana gama-glutamyltransferaza	občasni
Bolezni kože in podkožja	pruritus, urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	artralgija, bolečina v hrbtu, zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi, mišični krči, mišično-skeletne bolečine, mialgija, bolečine v udih	občasni
Bolezni sečil	povečan kreatinin v krvi, zmanjšan ledvični očistek kreatinina, povečan ledvični očistek kreatinina, odpoved ledvic	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija, utrujenost, gripi podobno bolezensko stanje	občasni
Preiskava	zvišana koncentracija holesterola v krvi, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi, zvišana koncentracija lipoproteinov majhne gostote, povečana telesna masa.	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Skeletna mišičnina: redko so zabeležili izrazit in stalen porast kreatin-fosfokinaze (KF). Med bolniki, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Pravafenix, je incidenca pomembnih zvišanj kreatin-fosfokinaze ($KF \geq 3$ -kratnika ZMN ≤ 5 -kratnika ZMN) znašala 1,92 %. Kreatin-fosfokinaza se je klinično pomembno zvišala ($KF \geq 5$ -kratnika ZMN ≥ 10 -kratnika ZMN brez simptomov v mišicah) pri 0,38 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pravafenix. Do klinično pomembnih zvišanj ($KF \geq 10$ -kratnika ZMN brez simptomov v mišicah) je prišlo pri 0,06 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pravafenix (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki na jetrih: redko so zabeležili izrazit in stalen porast serumskih transaminaz. Med bolniki, ki so v kliničnih študijah prejeli zdravilo Pravafenix, je incidenca pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST ≥ 3 -kratnika ZMN ≤ 5 -kratnika ZMN) znašala 0,83 %. Do klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST ≥ 5 -kratnika ZMN) je prišlo pri 0,38 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Pravafenix (glejte poglavje 4.4).

Dodatne informacije o posameznih zdravilnih učinkovinah v točno določeni kombinaciji odmerkov
Zdravilo Pravafenix vsebuje pravastatin in fenofibrat. Dodatni neželeni učinki, povezani z uporabo zdravil, ki vsebujejo pravastatin ali fenofibrat, ki so jih opazili v kliničnih študijah in pri izkušnjah z zdravilom po začetku trženja in do katerih lahko pride pri uporabi zdravila Pravafenix, so naštetih spodaj. Kategorije pogostnosti temeljijo na informacijah iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila za pravastatin in fenofibrat, ki je na voljo v EU.

Organski sistem	Neželeni učinek (fenofibrat)	Neželeni učinek (pravastatin)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižanje ravni hemoglobina, zmanjšano število belih krvničk		redki

Bolezni živčevja	utrujenost in vrtoglavica		redki
		periferna polinevropatija	zelo redki
		miastenija gravis	neznana
Očesne bolezni		motnje vida (vključno z zamegljenim vidom in diplopijo)	občasni
		očesna miastenija	neznana
Žilne bolezni	tromboembolija (pljučna embolija, globoka venska tromboza)*		občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	intersticijske pnevmopatije		neznana
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	holelitiaza		občasni
		zlatenica, fulminantna nekroza jeter, hepatitis	zelo redki
	zlatenica, zapleti pri holelitiazi (npr. holecistitis, holangitis, biliarna kolika (krčenje žolčnika) itd.).		neznana
Bolezni kože in podkožja		kožni izpuščaj, bolezenska sprememba na lasišču/laseh (vključno z alopecijo)	občasni
		dermatomiozitis	zelo redki
	alopecija, fotosenzitivnostne reakcije		redki
		lihenoidni izpuščaj	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	bolezen mišic (npr. miozitis, mišična oslabelost)		občasni
		ruptura mišice	neznana
		rabdomioliza, ki je lahko povezana z akutno odpovedjo ledvic po mioglobinuriji, miopatija (glejte poglavje 4.4); miozitis, polimiozitis. posamezni primeri okvar kit, pri katerih včasih pride do zapleta s pretrganjem. Sindrom eritematoznega lupusa.	zelo redki
	rabdomioliza	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.)	neznana
Bolezni sečil:		nenormalno uriniranje (vključno z dizurijo, pogostim uriniranjem, nikturijo)	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	motnje na področju spolnosti	motnje na področju spolnosti	občasni
Splošne težave:		utrujenost	občasni
Preiskave	povečana količina sečnine v krvi		redki

* V študiji FIELD (študiji o fenofibratu), randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki je bilo izvedeno pri 9795 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, so pri bolnikih, ki so prejeli fenofibrat, opazili statistično pomembno povečanje primerov pankreatitisa v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (0,8 % v primerjavi z 0,5 %; $p = 0,031$). V isti študiji so poročali o statistično

pomembnem povečanju pogostosti pojavljanja pljučne embolije (0,7 % v skupini, ki je prejela placebo, v primerjavi z 1,1 % v skupini, ki je prejela fenofibrat; $p = 0,022$) in o statistično nepomembnem povečanju pogostosti globoke venske tromboze (1,0 % v skupini, ki je prejela placebo (48/4.900 bolnikov), v primerjavi z 1,4 % v skupini, ki je prejela fenofibrat (67/4.895); $p = 0,074$).

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- Nočne more,
- izguba spomina,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske pljučne bolezni, posebej pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišana raven trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno začeti simptomatsko in podporno zdravljenje.

Pravastatin

Primeri prevelikega odmerjanja, o katerih so poročali, so bili asimptomatski in niso povzročili nenormalnih izvidov laboratorijskih preiskav. Specifični antidot ni znan. Če obstaja sum na preveliko odmerjanje, zdravite simptomatsko in po potrebi uvedite ustrezne podporne ukrepe.

Fenofibrat

Specifični antidot ni znan. Če obstaja sum na preveliko odmerjanje, zdravite simptomatsko in po potrebi uvedite ustrezne podporne ukrepe. Fenofibrata iz telesa ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Učinkovine, ki vplivajo na lipide, zaviralci reduktaze hidroksimetilglutaril koencima A v kombinaciji z drugimi učinkovinami, ki vplivajo na lipide, oznaka ATC: C10BA03

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Pravafenix vsebuje fenofibrat in pravastatin, ki imata različen način delovanja in v smislu zniževanja serumskih lipidov izkazujeta aditivno delovanje. Naslednje trditve opisujejo farmakodinamične/farmakokinetične lastnosti posameznih zdravilnih učinkovin zdravila Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibrat je derivat fibrične kisline (fibrat), katerega vpliv na lipide, o katerem poročajo pri ljudeh, se posreduje z aktivacijo s peroksisomskim proliferatorjem aktiviranega receptorja alfa (PPAR α). Študije vpliva fenofibrata na frakcije lipoproteinov kažejo znižanje ravni holesterola LDL in VLDL. Ravni holesterola HDL se pogosto zvišajo. Ravni trigliceridov LDL in VLDL se znižajo. Skupni učinek je zmanjšano razmerje med lipoproteini nizke in zelo nizke gostote ter lipoproteini visoke gostote.

Lastnost fenofibrata, da znižuje koncentracijo lipidov, ki je bila opažena v klinični praksi, je bila pojasnjena *in vivo* pri transgenskih miših in s kulturami humanih hepatocitov z aktivacijo s peroksisomskim proliferatorjem aktiviranega receptorja α (PPAR α). Prek tega mehanizma fenofibrat pospeši lipolizo in odstranjevanje delcev, bogatih s trigliceridi, iz plazme, tako da aktivira lipoproteinsko lipazo in zmanjša produkcijo apoproteina C–III. Aktivacija PPAR α vzpodbudi tudi hitrejšo sintezo apoproteinov A–I in A–II ter holesterola HDL.

Obstajajo dokazi, da zdravljenje s fibrati lahko zmanjša dogodke povezane s koronarno boleznijo srca, ni pa dokazov, da fibrati zmanjšajo umrljivost zaradi vseh vzrokov pri primarni ali sekundarni preventivi kardiovaskularnih bolezni.

Preverjanje maščob v okviru preskušanja ACCORD (ACCORD - Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) je bila randomizirana, s placebom kontrolirana študija pri 5.518 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili poleg simvastatina dodatno zdravljeni s fenofibratom. Zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom ni pokazalo značilnih razlik v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji, pri sestavljenem primarnem izidu miokardnega infarkta, kapi brez smrtnega izida in kardiovaskularni smrti (razmerje tveganja [RT] 0,92, 95 % IZ 0,79–1,08, $p = 0,32$; absolutno zmanjšanje tveganja: 0,74 %). V predhodno določeni podskupini bolnikov z dispilidemijo, opredeljenih kot bolniki z najnižjim tercilom HDL-C (≤ 34 mg/dl ali 0,88 mmol/l) in najvišjim tercilom TG (≥ 204 mg/dl ali 2,3 mmol/l) ob izhodišču, je zdravljenje s fenofibratom in simvastatinom pokazalo 31 % relativno zmanjšanje v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji za sestavljen primarni izid (razmerje tveganja [RT] 0,69, 95 % IZ 0,49–0,97, $p = 0,03$; absolutno zmanjšanje tveganja: 4,95 %). Analiza druge predhodno določene podskupine, opredeljene kot statistično značilna interakcija med zdravljenjem in spolom ($p = 0,01$), kaže na možne koristi zdravljenja s kombinirano terapijo za moške ($p = 0,037$), a potencialno večje tveganje za primarni izid pri ženskah, zdravljenih s kombinirano terapijo v primerjavi s simvastatinom v monoterapiji ($p = 0,069$). Tega niso opazili v prej omenjenih podskupinah bolnikov z dislipidemijo, izostali pa so tudi jasni dokazi koristi pri ženskah z dislipidemijo, zdravljenih s fenofibratom in simvastatinom, pa tudi možnosti neželenih učinkov v teh podskupinah ni mogoče izključiti.

Koncentracija sečne kisline v plazmi je povečana pri približno 20 % bolnikov s hiperlipidemijo, še posebej pri tistih z boleznijo tipa IV. Fenofibrat ima urikozurični učinek in zato takim bolnikom dodatno koristi.

Pravastatin

Pravastatin je kompetitiven zaviralec reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A (HMG–CoA), encima, ki katalizira zgodnjo stopnjo omejevanja hitrosti pri biosintezi holesterola. Učinek zniževanja koncentracije lipidov doseže na dva načina. Prvič, z reverzibilnim in specifičnim kompetitivnim zaviranjem reduktaze HMG–CoA vpliva na zmerno upočasnitev sinteze znotrajceličnega holesterola. Zato se poveča število receptorjev za LDL na površinah celic, pospeši se receptorsko posredovani katabolizem, krožeči holesterol LDL pa očisti.

Drugič, pravastatin zavira produkcijo LDL, tako da zavira sintezo holesterola VLDL, ki je predhodnik holesterola LDL, v jetrih.

Tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih s hiperholesterolemijo pravastatin znižuje naslednje vrednosti lipidov: skupni holesterol, holesterol LDL, apolipoprotein B, holesterol VLDL in trigliceride.

Holesterol HDL in apolipoprotein A pa se zvišata.

Zdravilo Pravafenix

Individualni učinki pravastatina in fenofibrata se med seboj dopolnjujejo. Pravastatin je učinkovitejši pri zniževanju holesterola LDL in skupnega holesterola, na trigliceride in holesterol HDL pa ima le zmeren učinek. Fenofibrat zelo učinkovito znižuje trigliceride in povečuje holesterol HDL, na holesterol LDL pa vpliva le malo. Poleg tega imajo fibrati lastnosti, s katerimi lahko spreminjajo velikost in gostoto delcev holesterola LDL in jih tako spreminjajo v manj aterogene.

Dokazano je tudi, da kombinacija fibratov in statinov sinergijsko krepi transkripcijske dejavnosti receptorjev PPAR α .

Klinična učinkovitost in varnost

Narejene so bile štiri multicentrične študije z zdravilom Pravafenix 40 mg/160 mg ali s pravastatinom 40 mg ali s simvastatinom 20 mg: 3 študije so vključevale 12-tedensko randomizirano, dvojno slepo, aktivno nadzorovano študijo z odprto podaljšano fazo, ena pa je bila 24-tedenska odprta študija. V te študije so v Evropi in ZDA zajeli skupno 1637 bolnikov, ki se niso dobro odzvali na zdravljenje z monoterapijo s pravastatinom 40 mg ali s simvastatinom 20 mg.

V ključnem evropskem multicentričnem 64-tedenskem kliničnem preskušanju, ki je vključevalo 12-tedensko randomizirano, dvojno slepo in dvojno zakrito paralelno študijo z dvema skupinama, je bilo 248 bolnikov z visokim tveganjem za vaskularne bolezni, ki so imeli mešano dislipidemijo, randomiziranih v eno od dveh skupin zdravljenja: zdravilo Pravafenix 40 mg/160 mg ali pravastatin 40 mg. Randomizirani so bili samo bolniki, ki po 8 tednih jemanja pravastatina 40 mg (ene tablete, enkrat dnevno) niso dosegli ciljnih vrednosti za holesterol LDL in trigliceride, ki jih priporoča ameriška skupina, zbrana v Odboru za zdravljenje odraslih Nacionalnega programa za izobraževanje o holesterolu (NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) (LDL > 100 mg/dl in trigliceridi >150 mg/dl). Bolniki, ki so prejeli zdravilo Pravafenix 40 mg/160 mg, so bili primerjani s tistimi, ki so prejeli pravastatin 40 mg: zdravilo Pravafenix je v večji meri kot pravastatin 40 mg pomembno znižal holesterol zaradi lipoproteinov nevisoke gostote, holesterol zaradi lipoproteinov nizke gostote in trigliceride ter pomembno zvišal holesterol lipoproteinov visoke gostote (tabela).

Povprečne spremembe od izhodiščne vrednosti do 12. tedna v odstotkih za bolnike, zdravljene z zdravilom Pravafenix 40 mg/160 mg ali pravastatinom 40 mg enkrat dnevno

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Povprečna vrednost (%) $\pm$ SE ^b	PRAVASTATIN 40 mg N ^a = 119 Povprečna vrednost (%) $\pm$ SE ^b	Pravafenix v primerjavi s PRAVASTATINOM vrednost p ^c
Holesterol zaradi lipoproteinov nevisoke gostote (mg/dl)	-14,1 $\pm$ 1,78	-6,1 $\pm$ 1,79	0,0018
Holesterol LDL (mg/dl)	-11,7 $\pm$ 1,75	-5,9 $\pm$ 1,76	0,019
Holesterol HDL (mg/dl)	+6,5 $\pm$ 1,12	+2,3 $\pm$ 1,13	0,0089
Trigliceridi (mg/dl)	-22,6 $\pm$ 4,37	-2,0 $\pm$ 4,39	0,0010
Skupni holesterol (mg/dl)	-9,9 $\pm$ 1,37	-4,4 $\pm$ 1,38	0,006
Apoprotein A ₁ (g/l)	+5,5 $\pm$ 0,99	+2,8 $\pm$ 0,97	0,058
Apoprotein B (g/l)	-12,6 $\pm$ 1,57	-3,8 $\pm$ 1,53	< 0,0001
Apoprotein B/apoprotein A ₁	-16,3 $\pm$ 1,66	-6,0 $\pm$ 1,61	< 0,0001
Fibrinogen (g/l)	-8,8 $\pm$ 1,80	+1,4 $\pm$ 1,75	< 0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 $\pm$ 0,61	+0,6 $\pm$ 0,70	0,003

^a Število bolnikov

^b Povprečna sprememba v odstotkih (povprečje najmanjših kvadratov $\pm$ standardna napaka) med izhodiščno vrednostjo, izmerjeno po 8 tednih jemanja pravastatina 40 mg, in vrednostjo po 12 dodatnih tednih jemanja zdravila Pravafenix 40 mg/160 mg ali pravastatina 40 mg.

^c Parna vrednost p je pomembna, če je $< 0,05$

Učinki zdravila Pravafenix 40 mg/160 mg so bili potrjeni v podobnem multicentričnem 64-tedenskem preskušanju, ki je vključevalo 12-tedensko randomizirano, dvojno slepo študijo, ki je potekala v ZDA in je primerjala zdravilo Pravafenix 40 mg/160 mg z monoterapijo s fenofibratom 160 mg in monoterapijo s pravastatinom 40 mg pri bolnikih z mešano dislipidemijo. Ugotovljeno je bilo tudi, da je zdravilo Pravafenix 40 mg/160 mg v primerjavi z monoterapijo s pravastatinom 40 mg in fenofibratom 160 mg dodatno koristno za uravnavanje glavnih parametrov lipidov.

Pediatrska populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Pravafenix za vse skupine pediatrične populacije pri motnjah metabolizma lipoproteinov in drugih hiperlipidemijah (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasni uporabi fenofibrata in pravastatina niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Absorpcija

Zdravilo Pravafenix je v študiji enkratnega odmerka bioekvivalenten sočasno uporabljenima fenofibratu in pravastatinu. Vendar pa so rezultati v študiji večkratnega odmerka pokazali, da zdravilo ni bioekvivalentno, ker je njegova biološka uporabnost po večkratnem odmerjanju zaradi fenofibratne komponente kombinacije 20 % nižja. Do tega pride zaradi maščob, ki jih vsebuje obrok. Zato fiksna kombinacija odmerkov (zdravilo Pravafenix) ne more veljati za medsebojno zamenljivo s sočasno uporabo enokomponentnih zdravil s fenofibratom in pravastatinom brez omejitev.

Izvedena je bila farmakokinetična študija po enem odmerku zdravila Pravafenix pri teščajh in neteščajh bolnikih. Rezultati te študije kažejo, da hrana vpliva na hitrost in količino absorpcije fiksne kombinacije odmerkov. Biološka uporabnost fenofibratne kisline na teščaj je nižja po uporabi enega odmerka kombinacije fenofibrata in pravastatina 160/40 mg. Znižanje vrednosti AUC_t, AUC_∞ in C_{max} fenofibratne kisline (ocenjena vrednost) znaša 30,94 %, 10,9 % in 68,71 %.

Biološka uporabnost pravastatina je višja po uporabi enega odmerka testnega zdravila fenofibrat/pravastatin 160/40 mg na teščaj v primerjavi z enim odmerkom zdravila pri neteščajh bolnikih. Povečanje vrednosti AUC_∞, AUC_t in C_{max} znaša 111,88 %, 114,06 % in 115,28 %. V skladu z več pripravki za fenofibrat je priporočljivo, da se fiksna kombinacija vzame s hrano, saj se biološka uporabnost fenofibrata pri jemanju s hrano poveča, učinkovitost pravastatina pri zniževanju koncentracije lipidov pa se ne spremeni.

Pravastatin

Pravastatin se jemlje peroralno v aktivni obliki. Absorbira se hitro; najvišje serumske vrednosti so dosežene v uri do uri in pol po zaužitju. V povprečju se absorbira 34 % peroralno zaužitega odmerka, pri čemer absolutna biološka uporabnost znaša 17 %.

Če je v gastrointestinalnem traktu prisotna hrana, se biološka uporabnost zmanjša, učinek pravastatina na zniževanje koncentracije holesterola pa je enak, ne glede na to, ali je zdravilo zaužito skupaj s hrano ali ne.

Po absorpciji se 66 % pravastatina izloči s prvim prehodom skozi jetra, ki so primarno mesto njegovega delovanja ter primarno mesto za sintezo holesterola in čiščenje holesterola LDL. Študije in vitro so pokazale, da se pravastatin prenaša v hepatocite, pri čemer je vnos v druge celice znatno manjši. Glede na ta pomemben prvi prehod prek jeter ima koncentracija pravastatina v plazmi le omejeno vrednost pri predvidevanju vpliva na zniževanje koncentracije lipidov. Koncentracije v plazmi so sorazmerne uporabljenim odmerkom.

Fenofibrat

Najvišja koncentracija v plazmi se pojavi v 4 do 5 urah po peroralni uporabi. Koncentracija v plazmi je med neprekinjenim zdravljenjem pri katerem koli danem posamezniku stabilna. Fenofibrat se bolje absorbira, če se jemlje skupaj s hrano. Vpliv hrane se povečuje z vsebnostjo maščob: večja kot je vsebnost lipidov, večja je biološka uporabnost fenofibrata.

Porazdelitev

Pravastatin

Okoli 50 % krožečega pravastatina se veže na plazemske beljakovine. Volumen porazdelitve je približno 0,5 l/kg. Majhna količina pravastatina preide v materino mleko.

Fenofibrat

Fenofibratna kislina je močno vezana na plazemske albumine (več kot 99-odstotno).

Biotransformacija in izločanje

Pravastatin

Pravastatin se s citokromom P450 ne presnavlja znatno, niti ni substrat ali zaviralec P-glikoproteina, ampak prej substrat za druge transportne proteine.

Po peroralni uporabi se 20 % začetnega odmerka izloči z urinom, 70 % pa z blatom. Razpolovni čas izločanja peroralno zaužitega pravastatina v plazmi je od 1,5 do 2 uri.

Po intravenski uporabi se 47 % odmerka izloči prek ledvic, 53 % pa biliarno in z biotransformacijo. Glavni produkt razgradnje pravastatina je izomerni metabolit 3- α -hidroksi. Ta metabolit ima od ene desetine do ene štiridesetine aktivnosti zaviralca reduktaze HMG-CoA matične spojine.

Sistemiški očistek pravastatina je 0,81 l/h/kg, ledvični očistek pa 0,38 l/h/kg, kar kaže na tubularno sekrecijo.

Fenofibrat

V plazmi, v kateri je glavni metabolit fenofibratna kislina, ni zaznati nobenega nespremenjenega fenofibrata. Zdravilo se izloča pretežno z urinom. Skoraj vsa količina zdravila se izloči v 6 dneh.

Fenofibrat se v glavnem izloča v obliki fenofibratne kisline in njenega glukuronidnega konjugata. Pri starejših pacientih se navidezni skupni očistek fenofibratne kisline ne spremeni. Plazemska razpolovna doba izločanja fenofibratne kisline traja približno 20 ur.

Kinetične raziskave po uporabi enkratnega odmerka in neprekinjenem zdravljenju so pokazale, da se zdravilo ne kopiči. Fenofibratna kislina se ne odstrani s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnost sočasne uporabe pravastatina in fenofibrata so ocenjevali na podganah. Toksikološki izsledki v teh študijah sočasne uporabe so se skladali z izsledki uporabe samega pravastatina in samega fenofibrata.

Pravastatin

Na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja za bolnika ni drugih tveganj razen tistih, ki so zaradi farmakološkega mehanizma delovanja pričakovana.

Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih kažejo, da lahko pravastatin sproži različne stopnje hepatotoksičnosti in miopatije; v splošnem so bili znatni učinki na ta tkiva opazni šele pri odmerkih, ki so znašali 50-kratnik največjega odmerka pri človeku v mg/kg ali več. Genetske toksikološke študije *in vitro* in *in vivo* niso našle dokazov za mutageni potencial. Pri miših je dveletna študija kancerogenosti s pravastatinom v odmerkih 250 in 500 mg/kg/dan (> 310-kratnika največjega odmerka pri človeku v mg/kg) pokazala statistično pomembno povečanje incidence hepatocelularnih karcinomov pri samcih in samicah ter adenomov pljuč samo pri samicah. Pri podganah je dveletna študija kancerogenosti pri odmerkih 100 mg/kg/dan (125-kratnik največjega odmerka pri človeku v mg/kg) pokazala statistično pomembno povečanje incidence hepatocelularnih karcinomov samo pri samcih.

Fenofibrat

Študije o kronični toksičnosti niso odkrile relevantnih podatkov o specifični toksičnosti fenofibrata.

Študije o mutagenosti fenofibrata so bile negativne. Pri podganah in miših so pri visokih odmerkih našli tumorje na jetrih, ki jih gre pripisati proliferaciji peroksisomov. Te spremembe so specifične za male glodavce in jih pri drugih živalskih vrstah niso opazili. Za terapevtsko uporabo pri človeku to ni pomembno.

Študije na miših, podganah in kuncih niso odkrile nobenih teratogenih učinkov. Opazili so embriotoksične učinke v odmerkih, katerih količine so bile v okviru količin toksičnosti pri materi. Pri velikih odmerkih so opazili podaljšanje gestacijske dobe in težave med porodom. Zaznali niso nobenega učinka na plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

laktoza monohidrat,
mikrokristalna celuloza,
askorbilpalmitat,
povidon K29-32,
natrijev karboksimetilškrob,
magnezijev stearat,
smukec,
triacetin,
natrijev hidrogenkarbonat,
lauroil makrogolgliceridi tip 1500,
hidroksipropilceluloza,
makrogol 20 000.

Ovojnica kapsule

želatina,
indigo karmin,
črni železov oksid,
titanov dioksid,
rumeni železov oksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz poliamida-aluminija-PVC/aluminija
2 leti

Polietilena visoke gostote (HDPE)
3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida-aluminija-PVC/aluminija, ki vsebujejo 30, 60 in 90 trdih kapsul.
Neprozorne bele plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebujejo 14, 30, 60 in 90 trdih kapsul.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/679/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 14. april 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 14. januar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije:

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE****1. IME ZDRAVILA**

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule
natrijev pravastatinat/fenofibrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatinata in 160 mg fenofibrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in natrij. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/679/001, 30 trdih kapsul
EU/1/11/679/002, 60 trdih kapsul
EU/1/11/679/003, 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Pravafenix

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule
natrijev pravastatinat/fenofibrat

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SMB

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

ŠKATLA ZA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule
natrijev pravastatinat/fenofibrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina in 160 mg fenofibrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in natrij. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul
30 trdih kapsul
60 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/679/007, 14 trdih kapsul
EU/1/11/679/004, 30 trdih kapsul
EU/1/11/679/005, 60 trdih kapsul
EU/1/11/679/006, 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Pravafenix

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

PLASTENKA ZA 14 IN 30 TRDIH KAPSUL

1. IME ZDRAVILA

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule
natrijev pravastatinat/fenofibrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina in 160 mg fenofibrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in natrij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 trdih kapsul
30 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/679/007, 14 trdih kapsul
EU/1/11/679/004, 30 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

PLASTENKE ZA 60 IN 90 TRDIH KAPSUL

1. IME ZDRAVILA

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule
natrijev pravastatinat/fenofibrat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina in 160 mg fenofibrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat in natrij. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

60 trdi kapsul
90 trdi kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/679/005, 60 trdih kapsul
EU/1/11/679/006, 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Pravafenix 40 mg/160 mg trde kapsule natrijev pravastatinat/fenofibrat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Navodilo vsebuje

1. Kaj je zdravilo Pravafenix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pravafenix
3. Kako jemati zdravilo Pravafenix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pravafenix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Pravafenix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pravafenix vsebuje dve učinkovini: pravastatin in fenofibrat. Obe učinkovini sta zdravili, ki vplivata na holesterol/lipide.

Zdravilo Pravafenix se uporablja pri odraslih skupaj z dieto z malo maščobami

- za znižanje ravni „slabega“ holesterola (holesterola LDL); zdravilo to doseže tako, da zniža raven skupnega holesterola in maščobnih snovi, imenovanih trigliceridi, v krvi,
- za zvišanje ravni „dobrega“ holesterola (holesterola HDL).

Kaj morate vedeti o holesterolu in trigliceridih?

Holesterol je ena od maščob v krvi. Celotni holesterol v glavnem sestavljata holesterol LDL in holesterol HDL.

Holesterol LDL pogosto imenujemo „slabi“ holesterol, ker se lahko kopiči v stenah arterij in tako povzroči nastanek oblog. Slednje lahko sčasoma pripeljejo do zožitve arterij. Zožitve lahko upočasnijo ali prekinijo dotok krvi v življenjsko pomembne organe, kot sta srce in možgani. Prekinitev dotoka krvi lahko povzroči srčni infarkt ali možgansko kap.

Holesterol HDL pogosto imenujemo „dobri“ holesterol, ker pomaga preprečevati kopičenje „slabega“ holesterola v arterijah in ker varuje pred boleznimi srca.

Druga vrsta maščob v krvi so trigliceridi. Ti lahko povečajo vaše tveganje za bolezni srca.

Pri večini ljudi nenormalna raven holesterola sprva ne povzroča nobenih bolezenskih znakov. Zdravnik vam lahko holesterol izmeri s preprosto preiskavo krvi. Redno obiskujte svojega zdravnika, da boste spremljali raven holesterola.

Zdravilo Pravafenix ste dobili, če ste odrasla oseba z zvišanim tveganjem za bolezni srca in morate izboljšati raven holesterola in trigliceridnih maščob v krvi in če je vaš „slabi“ holesterol ustrezno nadzorovan samo s pravastatinom ali z drugim statinom zmerne intenzivnosti (zdravilom za zniževanje ravni holesterola).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Pravafenix

Ne jemljite zdravila Pravafenix

- če ste alergični na fenofibrat, pravastatin ali katerokoli sestavino zdravila Pravafenix (navedeno v poglavju 6),
- če imate jetrno bolezen,
- če ste mlajši od 18 let,
- če imate ledvično bolezen,
- če je znano, da imate med zdravljenjem s fibrati (zdravili, ki znižujejo koncentracijo lipidov) ali s ketoprofenom (protivnetno zdravilo, ki ga za težave z mišicami in kostmi lahko uporabljate peroralno ali na koži, za protin in bolečine med menstruacijo pa peroralno) fotoalergijo (alergijsko reakcijo, ki jo povzroča sončna svetloba ali izpostavljenost UV-svetlobi) ali fototoksične reakcije (poškodbe kože, ki jih povzroča izpostavljenost soncu ali UV-svetlobi),
- če imate bolezen žolčnika,
- če imate težave s pankreatitisom (vnetjem trebušne slinavke, ki povzroča bolečine v trebuhu),
- če ste noseči ali dojite,
- če imate v anamnezi med zdravljenjem z zdravili za nadzor holesterola, ki se imenujejo „statini“ (kot so simvastatin, atorvastatin, pravastatin ali rosuvastatin) ali fibrati (kot sta fenofibrat in bezafibrat), težave z mišicami (npr. miopatija ali rabdomioliza).

Ne vzemite zdravila Pravafenix, če kaj od naštetega velja za vas. Če niste prepričani, se preden začnete jemati zdravilo Pravafenix, posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Pravafenix se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred zdravljenjem z zdravilom Pravafenix morate zdravniku povedati, če imate ali ste imeli kakršnekoli zdravstvene težave.

- Opišite mu vaše celotno zdravstveno stanje, vključno z alergijami.
- Povejte mu, če pijete veliko alkohola (če zaužijete več kot priporočeno dnevno količino; če ste negotovi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom) -ali če ste kadarkoli imeli bolezen jeter. Glejte tudi spodnje poglavje »Jemanje zdravila Pravafenix skupaj s hrano in pijačo«.
- Preden začnete jemati zdravilo Pravafenix, mora zdravnik opraviti preiskavo vaše krvi. S tem bo preveril, ali vaša jetra in ledvice dobro delujejo.
- Zdravnik bo morda pri vas želel opraviti preiskavo krvi tudi po tem, ko ste že začeli jemati zdravilo Pravafenix; tako bo preveril, ali vaša jetra dobro delujejo.
- Če imate ali ste imeli miastenijo (bolezen s splošno oslabeledostjo mišic, v nekaterih primerih vključno z mišicami, ki se uporabljajo pri dihanju) ali očesno miastenijo (bolezen, ki povzroča oslabeledost očesnih mišic), saj lahko statini včasih poslabšajo stanje ali povzročijo pojav miastenije (glejte poglavje 4).

Če v mišicah občutite nepojasnjene bolečine, občutljivost ali oslabeledost, o tem takoj obvestite zdravnika. To morate storiti, ker so težave z mišicami v redkih primerih (mednje spada razpadanje mišic, ki povzroča poškodbe ledvic) lahko resne; v zelo redkih primerih je prišlo do smrti.

Zdravniku ali farmacevtu prav tako povejte, če se vam pojavi stalna oslabeledost mišic. Za diagnozo in zdravljenje bodo morda potrebni dodatne preiskave in zdravila.

Pri nekaterih bolnikih je tveganje za razpad mišic večje. Če kaj od navedenega velja za vas, o tem povejte zdravniku:

- če imate težave z jetri ali ledvicami,
- če imate težave s ščitnico,
- če ste starejši od 70 let,
- če ste kdaj med zdravljenjem z zdravili za zniževanje holesterola, imenovanimi statini ali fibrati, imeli težave z mišicami,

- če jemljete ali ste v zadnjih 7 dnevih peroralno jemali ali z injekcijo prejeli zdravilo, imenovano fusidna kislina (zdravilo za bakterijsko okužbo). Kombinacija fusidne kisline in zdravila Pravafenix lahko povzroči resne mišične težave (rabdomioliza),
- če imate vi ali vaš ožji družinski član dedno bolezen mišic,
- če imate težave z alkoholom (če redno pijete veliko alkohola).

Pred jemanjem zdravila Pravafenix se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate hudo respiracijsko insuficienco, npr. težave z dihanjem, vključno z neproduktivnim kašljem, ki ne poneha, ali se vam je splošno zdravstveno stanje poslabšalo – ste na primer utrujeni (izčrpani), hujšate in/ali težko dihate ali pa imate vročino. Če imate kateregakoli od teh simptomov, morate z jemanjem zdravila Pravafenix prenehati in o tem obvestiti zdravnika.

Ko jemljete to zdravilo, vas bo zdravnik skrbno spremljal, če imate sladkorno bolezen ali ste izpostavljeni tveganju za razvoj sladkorne bolezni. Verjetno je, da imate tveganje za razvoj sladkorne bolezni, če imate visoke ravni sladkorjev in maščob v krvi, imate čezmerno telesno maso in visok krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Ne jemljite zdravila Pravafenix, če ste mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Pravafenix

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali ste morda jemali katerokoli zdravilo. Pomembno je, da zdravnika obvestite, če vas že zdravijo s čimerkoli od naštetega:

- s holestiraminom/holestipolom (zdravilom za zniževanje holesterola), saj vpliva na to, kako zdravilo Pravafenix deluje,
- s ciklosporinom (zdravilom, ki se pogosto uporablja pri bolnikih po presaditvi organa),
- z zdravili za preprečevanje krvnih strdkov, kot so varfarin, fluindion, fenprokomon ali acenokumarol (antikoagulant),
- z antibiotikom, kot sta eritromicin ali klaritromicin, ki se uporabljata za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo bakterije,
- s fusidno kislino: če morate za zdravljenje bakterijske okužbe jemati peroralno fusidno kislino, boste morali to zdravilo začasno prenehati uporabljati. Zdravnik vam bo povedal, kdaj je za vas varno nadaljevati zdravljenje z zdravilom Pravafenix. Jemanje zdravila Pravafenix s fusidno kislino lahko redko privede do mišične oslabelosti, občutljivosti ali bolečine (rabdomioliza). Za dodatne informacije o rabdomiolizi glejte poglavje 4,
- glekaprevirjem/pibrentasvirjem (uporabljata se za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C), saj lahko povečata nekatere neželene dogodke, vključno z mišičnimi težavami.
- posebna skupina zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (kot sta rosiglitazon ali pioglitazon).

Zdravilo Pravafenix skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Zdravilo Pravafenix vedno vzemite skupaj s hrano, saj se na tešče slabše absorbira.
- Pitje alkohola morate vedno omejiti na najmanjšo možno mero. Če vas skrbi, koliko alkohola lahko med jemanjem tega zdravila popijete, se o tem posvetujte z zdravnikom.

Če ste v dvomu, upoštevajte nasvet zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Zdravila Pravafenix ne jemljite, če ste noseči, če skušate zanositi ali če menite, da bi lahko bili noseči. Če načrtujete nosečnost ali če ste zanosili, o tem takoj obvestite zdravnika. Jemanje zdravila je treba zaradi možnega tveganja za plod prekiniti.

Ne jemljite zdravila Pravafenix, če dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Pravafenix ponavadi ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če ste med zdravljenjem omotični ali če imate zamegljen ali dvojni vid, se najprej prepričajte, da ste sposobni voziti in upravljati stroje, šele nato se tega lahko lotite.

Zdravilo Pravafenix vsebuje laktozo in natrij

Zdravilo Pravafenix vsebuje sladkor, imenovan laktoza. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje 33,3 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki kapsuli (pomožne snovi in zdravilna učinkovina). To je enako 1,7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako jemati zdravilo Pravafenix

Pri jemanju zdravila Pravafenix natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Pred začetkom jemanja zdravila Pravafenix morate biti na dieti za zniževanje holesterola.
- Te diete se morate držati tudi med jemanjem zdravila Pravafenix.

Običajni odmerek za odrasle je ena kapsula dnevno, ki se zaužije med večernim obrokom. Kapsulo pogoltnite z vodo. Pomembno je, da kapsulo vzamete s hrano, saj na tešče ne bo tako dobro delovala.

Če vam je zdravnik predpisal zdravilo Pravafenix skupaj s holestiraminom ali s katerokoli drugo smolo, ki veže žolčno kislino (zdravilom za zniževanje holesterola), vzemite zdravilo Pravafenix eno uro pred smolo ali 4 do 6 ur po njej. To morate narediti, ker holestiramin ali druge smole, ki vežejo žolčno kislino, pogosto poslabšajo absorpcijo zdravil, če med njihovim zaužitjem in zaužitjem zdravil preteče premalo časa, in tako motijo tudi absorpcijo zdravila Pravafenix. Če jemljete zdravila za prebavne težave (za nevtralizacijo kisline v želodcu), vzemite zdravilo Pravafenix eno uro kasneje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Pravafenix, kot bi smeli

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Pravafenix

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek, vzemite le običajno količino zdravila Pravafenix naslednji dan ob istem času kot običajno.

Če ste prenehali jemati zdravilo Pravafenix

Ne prenehajte z jemanjem zdravila Pravafenix, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Naslednja dva nezaželena učinka sta pomembna in zahtevata takojšnje ukrepanje.

Če v mišicah čutite kakršnekoli nepojasnjene bolečine, krče, občutljivost ali oslabeledost, o tem takoj obvestite zdravnika. To morate storiti, ker so težave z mišicami (mednje spada razpadanje mišic, ki povzroča poškodbe ledvic) v zelo redkih primerih (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov) lahko resne; v zelo redkih primerih je prišlo do smrti.

Nenadne hude alergijske reakcije, vključno z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali sapnika, ki lahko močno otežijo dihanje. To je zelo redek neželeni učinek, ki pa je lahko nevaren. Če se to zgodi, o tem takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- učinki na prebavo: želodčne ali črevesne težave (bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in flatulenca, zaprtje, suha usta, bolečina v zgornjem delu trebuha z napihnjenostjo (dispepsija), spahovanje),

- učinki na jetra: zvišane vrednosti serumskih transaminaz.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- neobičajen srčni utrip (palpitacije), nastanek krvnih strdkov v venah (globoka venska tromboza) ter blokada pljučnih arterij zaradi krvnih strdkov v njih (pljučna embolija),
- izpuščaji, kožni izpuščaj, srbenje, koprivnica ali reakcija na sončno svetlobo ali izpostavljenost UV-svetlobi, bolezenska sprememba na lasišču/laseh (vključno z izpadanjem las),
- učinki na živčevje: omotica (občutek nestabilnosti), glavobol, motnje spanja (vključno s težavami pri spanju in nočnimi morami), občutek zbadanja (parestezija),
- bolečine v mišicah (mialgija, artralgiya), bolečina v hrbtu, spremembe v nekaterih laboratorijskih krvnih preiskavah delovanja mišic,
- težave z vidom, kot je zamegljen ali dvojni vid,
- težave z ledvicami (zvišane ali znižane ravni določenih encimov v telesu, ki so vidne pri preiskavi), težave s sečnim mehurjem (boleče ali pogosto uriniranje, potrebna po odvajanju vode ponoči), spolne motnje,
- utrujenost, oslabelost, gripi podobno bolezensko stanje,
- preobčutljivost,
- zvišana koncentracija holesterola v krvi, zvišana koncentracija trigliceridov v krvi, zvišana raven LDL, zvišana koncentracija gama-glutamil transferaze (različnih jetrnih encimov), bolečine v jetrih (bolečine v zgornjem desnem predelu trebušne votline, ki jih bodisi spremlja bolečina v hrbtu ali ne), povečana telesna teža,
- debelost,
- vnetje mišic (miozitis), oslabelost mišic ali mišični krči.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- znižanje hemoglobina (krvnega barvila, ki prenaša kisik) in levkocitov (belih krvničk).

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko največ pri 1 od 10.000 bolnikov)

- simptomi vnetja jeter (hepatitisa), med katerimi so lahko rahlo porumenela koža in beločnice (zlatenica), bolečine v trebuhu in srbenje,
- razpad mišic (rabdomioliza), nekateri primeri težav s kitami, pri katerih včasih pride do zapleta s pretrganjem,
- stanje, za katerega je značilno vnetje mišic in kože (dermatomiozitis),
- kožni izpuščaj, ki ga lahko spremljajo bolečine v sklepih (sindrom eritematoznega lupusa),
- ščemenje in otrplost (periferna polinevropatija).

Neželeni učinki neznane pogostnosti (pogostosti ni možno oceniti iz podatkov, ki so na voljo)

- stalna oslabelost mišic,
- pretrganje mišice,
- kožni izpuščaj (lihenoidni izpuščaj),
- miastenija gravis (bolezen, ki povzroča splošno mišično oslabelost, v nekaterih primerih tudi oslabelost mišic, ki se uporabljajo pri dihanju),
- očesna miastenija (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic).

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi oslabelost v rokah ali nogah, ki se poslabša po telesni dejavnosti, dvojni vid ali povešene veke, težave pri požiranju ali zasoplost.

Možni neželeni učinki, o katerih so poročali pri nekaterih statinih (isti vrsti zdravil za zniževanje holesterola kot je pravastatin)

- izguba spomina,
- depresija,
- težave z dihanjem, vključno z dolgotrajnim kašljem/ali oteženo dihanje ali zvišana telesna temperatura,
- sladkorna bolezen: to je verjetneje, če imate visoke ravni sladkorjev in maščob v krvi, imate čezmerno telesno maso in visok krvni tlak. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik pri vas opravljaj spremljanje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Pravafenix

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu/steklenički poleg oznake „Uporabno do“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih zahtev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Pravafenix

- Učinkovini sta fenofibrat in pravastatin natrij. Ena trda kapsula vsebuje 40 mg natrijevega pravastatinata in 160 mg fenofibrata.
- Pomožne snovi so:
 - *vsebina kapsule*: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, askorbilpalmitat, povidon, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat, smukec, triacetin, natrijev hidrogenkarbonat, lauroil makrogolgliceridi, hidroksipropilceluloza, makrogol 20 000.
 - *ovoj kapsul*: želatina, indigotin (E132), črni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Pravafenix in vsebina pakiranja

Kapsule so iz trde želatine z olivno zelenim zgornjim in s svetlozelenim spodnjim delom. Vsebujejo voskasto snov umazano bele barve in tableto. Kapsule so na voljo v pretisnih oмотih iz poliamida-aluminija-PVC/aluminija, ki vsebujejo 30, 60 in 90 trdih kapsul, in v neprozornih belih plastenkah s 14, 30, 60 ali 90 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien
Laboratoires SMB S.A.
Tél/Tel: + 32.2.411.48.28.

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

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

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

Deutschland
Galephar Pharma GmbH
Tel: +49 7164 66 26

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

Ελλάδα
Meditrina LTD
Τηλ: +30 2106726260

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

United Kingdom (Northern Ireland)

Laboratoires SMB S.A.

Tel: + 32.2.411.48.28.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.