

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

**Pratin**

2 mg

4 mg

filmom obložena tableta

*pitavastatin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pratin, 2 mg, film tableta: Jedna film tableta sadrži 2 mg pitavastina u obliku pitavastijum kalcijuma.

Pratin, 4 mg, film tableta: Jedna film tableta sadrži 4 mg pitavastina u obliku pitavastijum kalcijuma.

#### Pomoćna(e) supstanca(e) sa poznatim učinkom

Pratin 2 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 121,16 mg laktoze (vidjeti Dio 4.4).

Pratin 4 mg

Jedna filmom obložena tableta sadrži 242,32 mg laktoze (vidjetio Dio 4.4).

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lijek Pratin je indiciran za snižavanje povišenog nivoa ukupnog holesterola (ukupni- H), LDL-holesterola (LDL-H) kod odraslih, adolescenata i djece uzrasta 6 godina i starije sa primarnom hiperholesterolemijom uključujući porodičnu hiperholesterolemiju (heterozigotna varijanta) ili kombinovane (mješovite) dislipidemije, kada odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere nije adekvatan.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Prije uvođenja terapije lijekom Pratin, pacijent treba da otpočne standardnu dijetu za snižavanje nivoa holesterola. Važno je da pacijent ostane na ovoj dijeti tokom terapije lijekom Pratin.

Uobičajena početna doza je 1 mg jednom dnevno. Prilagođavanje doze treba vršiti u intervalima od 4 sedmice ili većim. Dozu treba individualno prilagoditi prema kontrolnim nivoima LDL-holesterola, ciljevima terapije i odgovoru pacijenta. Maksimalna dnevna doza je 4 mg.

##### Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 70 godina (vidjeti Dio 5.1 i 5.2).

##### Pedijatrijska populacija

###### *Adolescenti i djeca starija od 6 godina*

Primjenu u pedijatrijskoj populaciji treba da sprovode samo ljekari sa iskustvom u terapiji pedijatrijske hiperlipidemije, uz redovnu reevaluaciju stanja pacijenta sa ciljem da se procijeni napredak terapije.

Preporučena početna doza za djecu i adolescente sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom je 1 mg jednom dnevno. Podešavanje doze treba da se sprovodi u intervalima od 4 sedmice ili duže. Doziranje treba da bude individualno prema kontrolnim nivoima LDL-holesterola, ciljevima terapije i odgovoru pacijenta. Kod djece od 6 do 9 godina starosti maksimalna dnevna doza je 2 mg. Kod djece starije od 10 godina maksimalna dnevna doza je 4 mg (vidjeti Dijelove 4.8, 5.1, 5.2).

##### Djeca mlađa od 6 godina starosti

Sigurnost i efikasnost lijeka Pratin kod djece mlađe od 6 godina starosti nije utvrđena i nema dostupnih podataka o tome.

#### Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom

Nije potrebno podešavanje doze kod blagih oštećenja bubrega ali pitavastatin ipak treba primjenjivati sa oprezom. Ograničeni su podaci primjene doze od 4 mg kod različitih stepena oštećenja bubrega. Doza od 4 mg se može primjenjivati SAMO uz pažljivo praćenje i nakon titriranja doze. Doza od 4 mg se ne preporučuje kod teške insuficijencije bubrega (vidjeti Dio 4.4. i 5.2).

#### Blaga do umjerena jetrena insuficijencija

Doza od 4 mg se ne preporučuje kod pacijenata sa blagom do umjerenom jetrenom insuficijencijom. Jedna dnevna maksimalna doza od 2 mg se može koristiti uz pažljivo posmatranje (vidjeti Dijelove 4.4. i 5.2).

#### Način primjene

Lijek Pratin je namijenjen za oralnu upotrebu. Propisanu dnevnu dozu treba uzeti odjednom, u bilo koje vrijeme u toku dana, nezavisno od hrane. Po mogućnosti pacijent bi trebao da uzima lijek svakog dana u isto vrijeme. Terapija statinima je generalno najefikasnija uvečer zbog Dnevnog ritma stvaranje holesterola.

Ako dijete ili adolescent nije u mogućnosti da proguta tabletu, tableta se može rastvoriti u čaši vode i odmah popiti. Kako bi obezbijedili tačno doziranje treba ponovo sipati vodu u istu čašu i odmah popiti. Tablete ne rastvarati u kiselim voćnim sokovima ili mlijeku.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lijek Pratin je kontraindiciran kod pacijenata:

- koji imaju preosjetljivost na aktivnu supstancu pitavastatin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci lijeka, navedenih u Dijelu 6.1 ili na druge statine;
- koji imaju teško oštećenje funkcije jetre, aktivnu bolest jetre ili neobjašnjive trajno povećane vrijednosti serumskih transaminaza čije su vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti;
- koji imaju miopatiju;
- koji su na terapiji ciklosporinom;
- tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom dobu, koje ne koriste efikasne mjere kontracepcije

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

#### **Djelovanje na skeletne mišiće**

Pitavastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze (statini), može u rijetkim slučajevima imati uticaja na skeletne mišiće i izazvati mijalgiju, miopatiju sa, rijetko, progresijom do rabdomiolize. Potrebno je da pacijenti prijave bilo koje simptome u mišićima. Potrebno je mjeriti nivo kreatin kinaze (CK) kod pacijenata koji prijavljuju bol u mišićima, osjetljivost ili slabost mišića naročito ako je praćeno slabošću ili groznicom.

Vrijednosti kreatin-kinaze (CK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili u prisustvu drugih faktora koji dovode do povećanja vrijednosti CK što može otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko su vrijednosti CK znatno povećane (>5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti) prije početka terapije, ponovno mjerenje treba izvršiti nakon 5 do 7 dana da bi se rezultati potvrdili.

Postoje veoma rijetki izvještaji o pojavi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije tokom ili nakon terapije nekim statinima. Kliničke karakteristike imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije su perzistentna slabost proksimalnih mišića i povećane vrijednosti kreatin kinaze u serumu, koje se održavaju u serumu i nakon prekida terapije statinima.

Pitavastatin se ne smije primjenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline kao ni 7 dana od prekida primjene fusidinske kiseline. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primjena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinima treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata koji su primali kombinaciju statina i fusidinske kiseline prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući i smrtni ishod) (vidjeti Dio 4.5). Pacijente treba savjetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć ukoliko osjete neki od simptoma mišićne slabosti, bola ili osjetljivosti u mišićima.

Terapija statinima se može ponovo uvesti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim slučajevima, kada je potrebna produžena sistemska primjena fusidinske kiseline, npr. za terapiju ozbiljnih infekcija, može se razmotriti istovremena primjena lijeka Pratin i fusidinske kiseline u svakom pojedinačnom slučaju i pod strogim medicinskim nadzorom. Potrebno je kliničko praćenje ovih pacijenata.

#### Prije početka liječenja

Kao i kod drugih statina, pitavastatin treba sa oprezom propisati kod pacijenata sa predispozicijom za pojavu rabdomiolize. Nivo kreatin kinaze (CK) potrebno je odrediti kako bi se uspostavila referentna vrijednost u sljedećim slučajevima:

- bubrežna insuficijencija
- hipotireoza
- nasljedni poremećaji mišića u ličnoj ili porodičnoj anamnezi
- podaci iz anamneze o toksičnosti na mišiće pri primjeni statina ili fibrata
- podaci o prethodnom oboljenju jetre i/ili zloupotrebi alkohola
- kod starijih pacijenata (starijih od 70 godina) sa drugim faktorima rizika ili predispozicijom za rabdomiolizu.

U ovim slučajevima se preporučuje klinički nadzor pacijenata te se treba pažljivo razmotriti rizik od liječenja u odnosu na moguću korist.

Ukoliko su vrijednosti CK znatno povećane (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti) prije početka terapije, liječenje pitavastatinom ne treba započinjati.

#### Za vrijeme liječenja

- Pacijente treba savjetovati da odmah prijave svaku bol u mišićima, slabost ili grčeve.
- Treba odrediti vrijednosti kreatin kinaze (CK) i ukoliko su ove vrijednosti značajno povećane (> 5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti) liječenje treba prekinuti.
- Ukoliko su simptomi u mišićima ozbiljni i dovode do svakodnevnih tegoba, i u slučaju kad su CK vrijednosti povećane  $\leq 5$  puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti, treba razmotriti prekid liječenja.
- Ukoliko simptomi nestanu i CK vrijednosti se vrate na normalu, može se razmotriti ponovno uvođenje pitavastatina od 1 mg pod nadzorom ljekara.

#### Djelovanje na jetru

Kao i kod drugih statina, lijek Pratin treba propisivati oprezno kod pacijenata koji konzumiraju znatne količine alkohola i/ili imaju u anamnezi bolest jetre. Funkciju jetre treba kontrolisati prije početka terapije, a kasnije periodično. Ukoliko su povećane vrijednosti transaminaza (AST i ALT) perzistentne i više nego trostruko veće od gornje granice referentnih vrijednosti, preporučuje se obustavljanje terapije lijekom Pratin.

#### Djelovanje na bubrege

Lijek Pratin koristiti sa oprezom kod pacijenata sa umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom. Povećanje doza sprovesti samo uz pažljivo praćenje. Doza od 4 mg nije preporučljiva kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (vidjeti Dio 4.2).

#### Dijabetes melitus

Postoje podaci koji ukazuju da statini kao grupa lijekova povećavaju koncentraciju glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od razvoja dijabetesa, što može dovesti do vrijednosti hiperglikemije koja zahtijeva odgovarajuće liječenje. Korist od upotrebe statina u smanjenju kardiovaskularnog rizika prevladava ovaj rizik, te on ne treba biti razlog za prekid terapije.

Kod pacijenata sa rizikom (glukoza natašte 5,6 - 6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, povećane vrijednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički status i biohemijske parametre u skladu sa nacionalnim vodičima. Nema potvrđenih indicija za rizik od pojave dijabetesa za pitavastatin ni u post-marketinškim studijama sigurnosnog praćenja ni u prospektivnim studijama (vidjeti Dio 5.1).

#### Intersticijalna bolest pluća

Veoma rijetki slučajevi intersticijalne bolesti pluća prijavljeni su kod primjene nekih statina, naročito tokom dugotrajne terapije (vidjeti Dio 4.8). Prisutni simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i slabost (umor, gubitak tjelesne težine i povišena tjelesna temperatura). Ukoliko se posumnja da se kod pacijenta razvila intersticijalna bolest pluća, terapiju statinima treba prekinuti.

#### Pedijatrijska populacija

Postoje limitirani podaci o dugotrajnom uticaju pitavastatina na rast i seksualno sazrevanje kod pacijenata dobi od 6 godina i starijih. Adolescente treba savjetovati o odgovarajućim mjerama kontracepcije tokom liječenja pitavastatinom (vidjeti Dijelove 4.3 i 4.6).

#### Druga djelovanja

Privremeni prestanak primjene lijeka Pratin se preporučuje tokom liječenja eritromicinom, drugim makrolidnim antibioticima ili fusidinskom kiselinom (vidjeti Dio 4.5). Lijek Pratin treba primijeniti sa oprezom kod pacijenata koji primaju lijekove koji mogu da izazovu javljanje miopatije (na primjer fibrata ili niacin, vidjeti Dio 4.5).

#### Informacija o pomoćnim supstancama

Pratin sadrži laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Pitavastatin se aktivno prenosi u humane hepatocite putem višestrukih hepatičnih transportera (uključujući polipeptide za prenos organskih anjona OATP), koji mogu biti uključeni u neke od dole navedenih interakcija.

**Ciklosporin:** Istovremena primjena jedne doze ciklosporina sa pitavastatinom u stanju ravnoteže je 4,6 puta povećala AUC pitavastatina. Uticaj stanja ravnoteže ciklosporina na stanje ravnoteže pitavastatina nije poznato. Lijek Pratin je kontraindiciran kod pacijenata koji se liječe ciklosporinom (vidjeti Dio 4.3).

**Eritromicin:** Istovremena primjena eritromicina i pitavastatina je 2,8 puta povećala AUC pitavastatina. Privremena obustava primjene lijeka Pratin se preporučuje kod liječenja eritromicinom i drugim makrolidima.

**Gemfibrozil i drugi fibrati:** Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa miopatijom. Istovremena primjena fibrata i statina se dovodi u vezu sa povećanjem miopatije i sa rabdomiolizom. Lijek Pratin je potrebno primijeniti sa oprezom kada se istovremeno primjenjuje sa fibratima (vidjeti Dio 4.4). U farmakokinetičkim studijama istovremena primjena pitavastatina i gemfibrozila je 1,4 puta povećala AUC pitavastatina i 1,2 puta povećala AUC fenofibrata.

**Niacin:** Nisu izvođene studije interakcije pitavastatina i niacina. Kada se niacin primjenjuje kao monoterapija dovodi se u vezu sa pojavom miopatije i rabdomiolize. Iz toga razloga potrebno je primijeniti oprez prilikom istovremene primjene lijeka Pratin i niacina.

**Fusidinska kiselina:** Rizik od pojave miopatije, uključujući i rabdomiolizu, može biti povećan pri istovremenoj sistemskoj primjeni fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam interakcije (bilo farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oboje) je nepoznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući nekad i smrtni ishod) kod pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

Ukoliko je terapija sistemski primijenjenom fusidinskom kiselinom neophodna, potrebno je prekinuti terapiju pitavastatinom u toku trajanja terapije fusidinskom kiselinom (vidjeti Dio 4.4).

**Glekaprevir i pibrentasvir:** istovremena primijena inhibitora HMG-CoA reduktaze i glekaprevira/pibrentasvira može povećati plazmatske koncentracije inhibitora HMG-CoA reduktaze. Iako pitavastatin još uvijek nije ispitivan, vjerovatno će doći do iste interakcije. Preporučuje se primjena niže doze lijeka pitavastatin na početku liječenja glekaprevirom/pibrentasvirom i kliničkog praćenja pacijenata koji su primali ovu kombinaciju.

**Rifampicin:** Istovremena primjena sa pitavastatinom je 1,3 puta povećala AUC pitavastatina usljed smanjenja hepatičkog preuzimanja.

**Inhibitori proteaze i ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze:** Istovremena primjena lopinavira/ritonavira, darunavira/ritonavira, atazanavira ili efavirenza sa pitavastatinom izaziva male promene u AUC-u pitavastatina.

**Ezetimib** i njegov glukuronidski metabolit inhibiraju dijetetski i žučni holesterol. Istovremena primjena pitavastatina nije uticala na plazmatsku koncentraciju ezetimiba ili koncentracije glukuronidskih metabolita i ezetimib nije imao uticaja na plazmatsku koncentraciju pitavastatina.

**CYP3A4 inhibitori:** Ispitivanja interakcije sa itakonazolom i sokom od grejpfruta, poznatim CYP3A4 inhibitorima, nisu imala klinički značajan uticaj na koncentraciju pitavastatina u plazmi.

**Digoksin**, poznati P-gp supstrat, nije imao interakciju sa pitavastatinom. Tokom istovremene primjene nije bilo značajnih promjena ni u koncentraciji pitavastatina ni digoksina.

**Varfarin**: 4 mg pitavastatina dnevno nije uticalo na farmakokinetiku i farmakodinamiku (INR i PT) varfarina u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, kao i kod drugih statina, pacijenti koji primaju varfarin bi trebali pratiti protrombinsko vrijeme i INR prilikom dodavanja pitavastatina terapiji.

**Pedijatrijska populacije**: Studije interakcija lijekova sprovedene su samo kod odraslih ispitanika. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Primjena lijeka Parlin je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti Dio 4.3). Žene sa potencijalom rađanja moraju da sprovedu odgovarajuće kontraceptivne mjere opreza tokom liječenja lijekom Pratin. Obzirom da su holesterol i drugi proizvodi biosinteze holesterola esencijalni za razvoj fetusa, potencijalni rizik od inhibicije HMG- CoA reduktaze nadmašuje prednosti liječenja tokom trudnoće. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost lijeka ali ne i teratogeni potencijal (vidjeti Dio 5.3). Ako pacijentica planira da ostane u drugom stanju, liječenje je potrebno prekinuti najmanje mjesec dana prije začeća. Ako pacijentica ostane u drugom stanju tokom terapije lijekom Pratin liječenje odmah prekinuti.

##### Dojenje

Primjena lijeka Pratin je kontraindicirana tokom perioda dojenja (vidjeti Dio 4.3). Pitavastatin se izlučuje u mlijeko pacova. Nije poznato da li se izlučuje u majčino mlijeko

##### Plodnost

Nema podataka.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ne postoji šablon neželjenih djelovanja koja mogu da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama ali treba uzeti u obzir pojavu slučajeva nesvjestice i somnolencije tokom terapije lijekom Pratin.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

U kontrolisanim kliničkim studijama, kod primjene preporučenih doza, manje od 4% pacijenata liječenih pitavastatinom je isključeno zbog neželjenih djelovanja. Najčešće prijavljeno neželjeno djelovanje povezano sa primjenom pitavastatina je bila mijalgija.

Neželjena djelovanja i učestalost ispoljavanja neželjenih djelovanja u svjetskim kontrolisanim kliničkim studijama i proširenim studijama, pri preporučenim dozama, su nabrojana po sistemu organa. Učestalost je definisana na sljedeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  do  $<1/1000$ ), veoma rijetko ( $<1/10000$ ), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

##### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje često: anemija

##### Poremećaji metabolizma i ishrane

Manje često: anoreksija

##### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

##### Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Manje često: vrtoglavica, disgeuzija, somnolencija

##### Poremećaji oka

Rijetko: smanjena oštrina vida

##### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: tinitus

##### Gastrointestinalni poremećaji

Često: opstipacija, dijareja, dispepsija, nauzeja  
Manje često: bol u abdomenu, suha usta, povraćanje  
Rijetko: glosodinija, akutni pankreatitis

#### Hepatobilijarni poremećaji

Manje često: povećane transaminaze (aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza)  
Rijetko: holestatska žutica

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: pruritus, osip  
Rijetko: urtikarija, eritem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: mialgija, artralgija  
Manje često: mišićni spazam  
Nepoznato: imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti Dio 4.4.)

#### Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Manje često: polakiurija

#### Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primene

Manje često: astenija, osjećaj slabosti, umor, periferni edem

Povećanje vrijednosti serumske kreatin-kinaze (CK) 3 puta i više od normalnih vrijednosti javljalo se kod 49 od 2800 (1,8%) pacijenata koji su primali pitavastatin u kontrolisanim kliničkim studijama. Vrijednosti  $\geq 10$  puta normalnih vrijednosti sa pratećim mišićnim simptomima su rijetka i jedino uočena kod jednog pacijenta od 2406 pacijenata liječenih sa 4 mg pitavastatina (0.04%) u kliničkom ispitivanju.

#### **Pedijatrijska populacija**

Baza podataka o kliničkoj sigurnosti je uključivala sigurnosne podatke za 142 pedijatrijska pacijenta koji su primali pitavastatin, među kojima je 87 pacijenata bilo uzrasta od 6 godina do 11 godina, 55 pacijenata je bilo uzrasta od 12 do 17 godina. 91 pacijent je primao pitavastatin godinu dana, 12 pacijenata su primali pitavastatin 2,5 godine i 2 pacijenta tokom 3 godine. Manje od 3% pacijenata koji su primali pitavastatin je isključeno zbog neželjenih efekata. Najčešća prijavljena neželjena djelovanja usljed primjene pitavastatina u kliničkom programu su bila glavobolja (4,9%), mialgija (2,1%) i bol u abdomenu (4,9%). Na osnovu dostupnih podataka, učestalost, tip i težina neželjenih djelovanja se očekuje da bude slična kod djece i adolescenata onim kod odraslih.

#### **Post-marketingško iskustvo**

Dvogodišnje prospektivno posmarketingško ispitivanje je sprovedeno na skoro 20 000 pacijenata u Japanu. Velika većina od tih 20 000 pacijenata je liječena sa 1 mg ili 2 mg pitavastatina a ne sa 4 mg. 10,4% pacijenata je prijavilo neželjena djelovanja za koje veza sa pitavastatinom nije mogla biti isključena a 7,4% pacijenata je isključeno iz terapije zbog neželjenih djelovanja. Učestalost mialgije je bila 1,08%. Većina neželjenih djelovanja je bila umjerena. Učestalost neželjenih djelovanja je bila veća tokom 2 godine kod pacijenata sa historijom alergije na lijekove (20,4%), ili sa bolešću jetre ili bubrega (13,5%).

Neželjena djelovanja i učestalost javljanja uočene u prospektivnom postmarketingškom posmatračkom ispitivanju ali ne u klinički kontrolisanim studijama u svijetu, pri preporučenim dozama, su navedeni ispod.

#### Hepatobilijarni poremećaji

Rijetko: neuobičajena funkcija jetre, poremećaji na nivou jetre

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Rijetko: miopatija, rabdmioliza

U postmarketingškoj posmatračkoj studiji bila su 2 izvještaja o rabdmiolizi koja su zahtijevala hospitalizaciju (0.01% pacijenata).

Dodatno, nekoliko slučajeva mišićno-koštanih djelovanja, uključujući mialgiju i miopatiju, prijavljeno je spontano (nakon stavljanja lijeka u promet) kod pacijenata liječenih pitavastatinom u svim preporučenim dozama. Zaprimljeni su i spontani izvještaji o rabdmiolizi, sa i bez akutnog zatajenja bubrega, uključujući

smrtonosnu rabdmiolizu. Prijavljena su sljedeća neželjena djelovanja (učestalost se zasniva na posmatranju studija nakon stavljanje lijeka u promet):

#### Poremećaji nervnog sistema

Manje često: hipoestezija

#### Gastrointestinalni poremećaji

Rijetko: nelagodnost u abdomenu

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: angioedem

#### Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznato: simptomi slični Lupusu

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Rijetko: ginekomastija

Sljedeća neželjena djelovanja prijavljena su prilikom terapije sa nekim statinima:

- Poremećaj sna, uključujući noćne more
- Gubitak pamćenja
- Poremećaj seksualne funkcije
- Depresija
- Rijetki slučajevi intersticijalne bolesti pluća, posebno prilikom dugotrajne terapije (vidjeti Dio 4.4)
- Dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva odnosno odsustva faktora rizika (glukoza našte  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povećan nivo triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Nema specifične terapije kod predoziranja lijekom Pratin. Ako dođe do predoziranja, pacijenta treba liječiti simptomatski i, po potrebi, preduzeti suportivne mere. Potrebno je sprovesti laboratorijske testove funkcije jetre i pratiti vrijednost CK u serumu. Hemodijaliza najverovatnije ne može da pomogne.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Inhibitori HMG-CoA reduktaze

**ATC kod:** C10A A08

#### **Mehanizam djelovanja**

Pitavastatin kompetitivno inhibira HMG-CoA reduktazu, enzim od kojeg zavisi brzina biosinteze holesterola i koji inhibira sintezu holesterola u jetri. Kao posljedica toga dolazi do povećanja broja LDL receptora u jetri, povećava se preuzimanje LDL čestica iz krvi i smanjuje se koncentracija ukupnog holesterola i LDL holesterola u krvi. Trajna inhibicija sinteze holesterola u jetri smanjuje oslobađanje lipoproteina veoma male gustine (*engl.* Very Low-Density Lipoprotein VLDL) u krv, smanjujući nivoe triglicerida u plazmi.

#### **Farmakodinamički efekti**

Pitavastatin smanjuje povećane nivoe LDL-holesterola, ukupni holesterol i trigliceride i smanjuje HDL-holesterol (HDL-C). Smanjuje Apo-B i izaziva varijabilno povećanje u Apo-A1 (videte Tabelu 1). Također smanjuje ne-HDL-C i povećan ukupni holesterol/HDL-C, te Apo-B/Apo-A1 odnos.

**Tabela 1: Odgovor pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom na doze (usklađena srednja vrijednost promjene u procentima tokom 12 sedmica)**

Doza	N	LDL-holesterol	Ukupni holesterol*	HDL-holesterol	TG	Apo-B	Apo-A1
Placebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

\* neprilagođen

### Klinička sigurnost i efikasnost

U kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je učestvovalo ukupno 1687 pacijenata sa primarnom hiperholesterolemijom i kombinovanom (mješovitom) dislipidemijom, uključujući 1239 pacijenata liječenih terapijskim dozama (srednja početna vrijednost LDL-holesterola oko 4,8 mmol/L), pitavastatin je značajno smanjivao koncentracije LDL-holesterola, ukupnog holesterola, ne-HDL holesterola, triglicerida i Apo-B te povećavao koncentracije HDL-holesterola i Apo-A1. Odnos ukupni holesterol/HDL holesterol i Apo-B/Apo-A1 je bio smanjen. LDL-holesterol je bio smanjen za od 38% do 39% sa 2 mg pitavastatina i od 44% do 45% sa 4 mg pitavastatina. Većina pacijenata koja su primala 2 mg su postigla cilj Evropskog udruženja za aterosklerozu (*European Atherosclerosis Society* - EAS) za LDL-holesterol (<3 mmol/L).

U kontrolisanom kliničkom ispitivanju sa 942 pacijenata godina starosti  $\geq 65$  godina (434 liječenih sa 1 mg, 2 mg ili 4 mg pitavastatina) sa primarnom hiperholesterolemijom i kombinovanom (mješovitom) dislipidemijom (srednja početna vrijednost LDL-holesterola oko 4,2 mmol/L), vrijednosti LDL-holesterola su smanjene za 31% (1 mg), 39% (2 mg), 44,3% (4 mg), i oko 90% pacijenata je postiglo cilj EAS-a. Više od 80% je uzimalo lijekove istovremeno, učestalost javljanja neželjenih djelovanja su bila slična u svim terapijskim grupama i manje od 5 % pacijenata je povučeno iz studije zbog neželjenih djelovanja. Podaci o sigurnosti i efikasnosti su bili slični kod pacijenata u različitim starosnim podgrupama (65-69, 70-74 i  $\geq 75$  godina starosti).

U kontrolisanim kliničkim studijama u kojima je učestvovao 761 pacijent (507 je liječeno pitavastatinom 4 mg) koji su imali primarnu hiperholesterolemiju ili kombinovanu (mješovitu) dislipidemiju, sa 2 ili više kardiovaskularna faktora rizika (srednja vrijednost LDL-holesterola oko 4,1 mmol/L), ili kombinovanu (mješovitu) dislipidemiju sa dijabetesom tipa 2 (srednja vrijednost LDL-holesterola oko 3,6 mmol/L), oko 80 % je dostiglo relevantni cilj EAS-a (ili 3 ili 2,5 mmol/L, zavisno od rizika). LDL-holesterol je smanjen za 44% u prvoj grupi a 41% u drugoj grupi pacijenata.

U dugoročnim studijama koje su trajale do 60 sedmica kod primarne hiperholesterolemije i kombinovane (mješovite) dislipidemije, cilj EAS-a je ostvaren upornim i stabilnim smanjivanjem koncentracije LDL-holesterola a koncentracije HDL-holesterola su nastavile da se povećavaju. U studiji sa 1346 pacijenata koji su završili sa 12-o sedmičnom terapijom statinima (LDL-holesterol smanjen 42,3 %, ostvaren EAS cilj 69%, povećanje HDL-holesterola 5,6%), vrijednosti poslije dodatne 52 sedmice liječenja sa 4 mg pitavastatina su bile smanjenje LDL-holesterola 42.9%, ostvarenje EAS cilja 74%, povećanje HDL-holesterola 14.3%.

U proširenju dvogodišnje farmakovigilantne studije sprovedene u Japanu (LIVES-01, vidjeti Dio 4.8), 6582 pacijenta sa hiperholesterolemijom koji su primali 1 mg, 2 mg ili 4 mg pitavastatina tokom 2 godine su nastavili sa terapijom dodatne 3 godine (ukupno 5 godina terapije). Tokom ove petogodišnje studije, smanjenje LDL-holesterola (-30.5%) je održano 3 mjeseca tokom trajanja studije, vrijednosti HDL-a su povećane za 1,7 % u trećem mjesecu do 5.7 % u petoj godini, sa većim povećanjem HDL-holesterola kod pacijenata sa nižom osnovom HDL-holesterol vrijednosti (<40 mg/dL), na primjer uočeno povećanje nivoa u serumu sa 11.9 % u trećem mesecu do 28,9 % nakon pet godina.

### Aterosklerozna

JAPAN-ACS studija je poredila efekat osmomjesečne do dvanaestomjesečne terapije sa 4 mg pitavastatina ili 20 mg atorvastatina na volumen stvaranja srčanih plakova kod 251 pacijenta sa akutnim koronarnim sindromom, koji moraju da imaju perkutanoznu koronarnu intervenciju. Stvaranje plakova je procenjivano uz pomoć intravaskularnog ultrazvuka. Ova studija je pokazala oko 17%-tno smanjenje volumena plakova za obje terapije (-16,9  $\pm$  13,9% sa pitavastatinom i -18,1  $\pm$  14,2% sa atorvastatinom). Neinferiornost je dokazana između pitavastatina i atorvastatina i obratno. U oba slučaja, smanjenje plaka je dovedeno u vezu sa negativnim mijenjanjem promjera sudova (sa 113,0 mm na 105,4 mm<sup>3</sup>). Nema značajne veze između



smanjenja LDL-holesterola i regresije plaka u ovoj studiji, nasuprot rezultatima iz placebo kontrolisanih ispitivanja.

Nije procijenjen koristan uticaj na mortalitet i morbiditet.

### **Dijabetes melitus**

U otvorenoj, prospektivnoj, kontrolisanoj studiji na 1269 japanskih pacijenata sa oštećenom tolerancijom glukoze, randomiziranih u odnosu na promjenu načina života sa ili bez 1 mg ili 2 mg pitavastatina dnevno pitavastatina dnevno, 45,7 % pacijenata u kontrolnoj grupi je razvilo dijabetes u poređenju sa 39,9% pacijenata u grupi koja je primala pitavastatin duže od 2,8 godina, omjer rizika 0,82 [95% CI 0,68-0,99].

Meta analiza 4815 pacijenata bez dijabetesa uključenih u randomizirane, kontrolisane, dvostruko slijepa studije u trajanju od najmanje 12 sedmica (medijana praćenja iznosila je 17,3 sedmica [SD 17,7 sedmica]), pokazala je neutralni efekat pitavastatina na rizik od pojave dijabetesa (0,98% kontrolisanih pacijenata i 0,50% pacijenata koji primaju pitavastatin razvili su dijabetes, relativni rizik 0,70 [95% CI 0,30-1,61]; 6,5% (103/1579) pacijenata u kontrolnoj grupi primalo je placebo, a ostali dio pacijenata su bili liječeni statinima uključujući atorvastatin, pravastatin i simvastatin.

### **Pedijatrijska populacija**

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, multicentričnoj, placebo kontrolisanoj studiji NK-104-4,01EU (n=106; 48 muški spol i 58 ženski spol) u kojoj su učestvovala djeca i adolescenti ( $\geq 6$  godina starosti i  $< 17$  godina starosti) sa visoko rizičnom hiperlipidemijom (nivoi LDL-holesterola u plazmi tokom gladovanja  $\geq 160$  mg/dL (4.1 mmol/L) ili LDL-holesterol  $\geq 130$  mg/dL (3,4 mmol/L) sa dodatnim faktorom rizika) primali su 12 sedmica 1 mg, 2 mg, 4 mg pitavastatina dnevno ili placebo. Na početku studije, većina pacijenata su dijagnosticirani sa heterozigotnom porodičnom hiperholesterolemijom, oko 41% pacijenata je imalo 6 do  $< 10$  godina starosti i oko 20% sa Tanner stadijum II, 9% Tanner stadijum III, 12% Tanner stadijum IV i 9% Tanner stadijum V. Srednja vrednost LDL-holesterola je smanjena za 23,5% sa 1 mg pitavastatina, 30,1% sa 2 mg pitavastatina, 39,3% sa 4 mg pitavastatina u poređenju sa 1,0% za placebo.

U 52-o sedmičnoj otvorenoj studiji produžene sigurnosti provedenoj na djeci i adolescentima NK-104-4,02EUEU (n=113, uključujući 87 pacijenata iz 12-o sedmične placebo-kontrolisane studije; 55 muški spol i 58 ženski spol u dobi  $\geq 6$  godina starosti i  $< 17$  godina starosti) sa visoko rizičnom hiperlipidemijom su primali pitavastatin 52 sedmice. Svi pacijenti su započeli liječenje sa 1 mg pitavastatina dnevno. Dozvoljeno je titriranje doze pitavastatina na 2 mg i 4 mg kako bi se postigla optimalna vrijednost LDL holesterola uz liječenje od  $< 110$  mg/dL (2.8 mmol/L) bazirano na vrijednosti LDL-holesterola pri 4. sedmici i pri 8. sedmici. Na početku studije, oko 37% pacijenata je imalo 6 do  $< 10$  godina starosti i oko 22% sa Tanner stadijum II, 11% Tanner stadijum III, 12% Tanner stadijum IV i 13% Tanner stadijum V. Doza pitavastatina je povećana kod većine pacijenata (n=103) na 4 mg dnevno. Srednja vrijednost LDL-holesterola je bila smanjena za 37,8% na završnoj tački u 52. sedmici. Ukupno, 47 pacijenata (42,0%) je postiglo minimalni LDL-holesterol cilj postavljen od strane AHA (*eng.* American Heart Association - Američko udruženje za srce)  $< 130$  mg/dL i 23 pacijenata (20,5%) postiglo je AHA idealni LDL-holesterol cilj  $< 110$  mg/dL u 52 sedmici. Smanjenje srednje vrijednosti LDL-holesterola pri završnoj tački u 52. sedmici je bio 40,2% za pacijente od  $\geq 6$  godina starosti do  $< 17$  godina starosti (n=9). Spol pacijenata nije uticao na terapijski odgovor. Srednja vrijednost ukupnog holesterola je smanjena za 29,5% i srednja vrijednost triglicerida je smanjena za 7,6% na kraju 52. nedelje.

Pedijatrijski Komitet Evropske Agencije za Lijekove (*eng.* European Medicines Agency Paediatric Committee) odrekao se obaveze da podnese rezultate studija kod djece mlađe od 6 godina starosti i rezultate kod liječenja djece svih uzrasta sa porodičnom homozigotnom hiperholesterolemijom (Vidjeti Dio 4.2).

### **HIV populacija**

Efikasnost pitavastatina i drugih statina na LDL-holesterol je niža kod pacijenata sa hiperholesterolemijom usljed HIV infekcije ili liječenja HIV infekcije u poređenju sa pacijentima sa primarnom holesterolemijom i kombinovanom (mješovitom) dislipidemijom bez HIV-a.

U INTREPID studiji, 252 pacijenta sa HIV-om i dislipidemijom (n=126 po grupi) započelo je 4-sedmično razdoblje ispiranja dijeta/lijek. Ti su pacijenti zatim randomizirani da primaju dnevnu dozu od 4 mg pitavastatina ili 40 mg pravastatina tokom 52 sedmice. Primarna krajnja tačka učinkovitosti procijenjena je u 12. sedmici.

Koncentracija LDL-holesterola u serumu pri gladovanju se smanjila za 31% i 30% u grupi koja je liječena pitavastatinom i 21% u grupi koja je liječena 12 sedmica, 20% u grupi koja je liječena 52 sedmice (razlika u srednjoj vrijednosti LS u liječenju -9,8%,  $P < 0,0001$  kod 12. sedmice i 8,4%  $P = 0,0007$  kod 52. sedmice). Postojala je statistički značajna razlika u liječenju u smislu srednjeg postotka promjene od početne vrijednosti do 12. i 52. sedmice u sekundarnim krajnjim tačkama učinkovitosti kao što su ukupni kolesterol, ne-HDL kolesterol i Apo B: grupa liječena pitavastatinom pokazala je veće smanjenje u odnosu na grupu liječenu pravastatinom za svaki parametar. Nisu primijećeni novi sigurnosni signali ili nuspojave sa pitavastatinom od 4 mg. U 52. sedmici, virološki neuspjeh (definisan kao virusno opterećenje  $> 200$  kopija/mL HIV-1 RNA i  $> 0,3$  log povećanja od početne vrijednosti) prijavljen je za 4 ispitanika (3,2%) u grupi liječenoj pitavastatinom i za 6 ispitanika (4,8%) u grupi liječenoj pravastatinom. Nije bilo statistički značajnih razlika između tretmana.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Apsorpcija

Pitavastatin se brzo apsorbuje iz gornjeg dijela digestivnog trakta a maksimalne koncentracije u plazmi se postižu sat vremena nakon oralne primjene. Hrana ne utiče na apsorpciju. Nepromijenjen lijek prolazi enterohepatičku cirkulaciju i dobro se apsorbuje iz jejunuma i ileuma. Apsolutna bioraspodivnost pitavastatina je 51%.

### Distribucija

Pitavastatin se više od 99% vezuje za protein plazme kod ljudi, najviše za albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein. Prosječan volumen distribucije pitavastatina je oko 133 litra. Pitavastatin se aktivno transportuje u hepatocite, mjesto aktivnosti i metabolizma, uz pomoć višestrukih transportera u jetri uključujući OATP1B1 i OATP1B3. AUC plazma koncentracije variraju oko 4 puta opsegom između najviših i najnižih vrijednosti. Studije sa SLCO1B1 (gen koji kodira OATP1B1) predlažu da polimorfizam ovog genoma može da bude odgovoran za varijabilnost u AUC-u. Pitavastatin nije supstrat za p-glikoprotein.

### Metabolizam

Nepromijenjeni pitavastatin dominira u plazmi. Glavni metabolit je neaktivni lakton koji nastaje preko pitavastatin glukuronid konjugata esterskog tipa preko UDP glukuronosiltransferaze (UGT1A3 i 2B7). *In vitro* ispitivanja sa 13 ljudskih citohrom P450 (CYP) izoforma, pokazuju da je metabolizam pitavastatina putem CYP minimalan; CYP2C9 (i u manjem obimu CYP2C8) je odgovoran za metabolizam pitavastatina u manje metabolite.

### Eliminacija

Nepromijenjeni pitavastatin se brzo eliminiše iz jetre putem žuči, podliježe ekstrahepatičkoj recirkulaciji, što produžava njegovo djelovanje. Manje od 5% pitavastatina se eliminiše urinom. Srednje poluvrijeme eliminacije pitavastatina varira od 5,7 sati (jedna doza) do 8,9 sati (stanje ravnoteže) i geometrička srednja vrijednost oralnog klirensa je 43,4 L/h nakon jedne doze.

### Uticaj hrane

Maksimalna koncentracija pitavastatina u plazmi je smanjena 43% kada se uzima zajedno sa visoko masnim obrokom ali se AUC ne mijenja.

### Posebne populacije

#### Stariji

U farmakokinetičkoj studiji koja je poredila zdrave mlade volontere sa starijim volonterima ( $\geq 65$  godina), AUC pitavastatina je bio 1,3 puta veći kod starijih subjekata. Ovo nema uticaj na sigurnost i efikasnost pitavastatina kod starijih pacijenata u kliničkim studijama.

#### Spol

U farmakokinetičkoj studiji koja je poredila zdrave volontere muškog i ženskog spola, AUC pitavastatina kod žena se povećao 1,6 puta. To nema uticaja na sigurnost ili efikasnost pitavastatina kod žena u kliničkim ispitivanjima.

#### Rasa

Nema razlike u farmakokinetičkom profilu pitavastatina između japanskih i bijelih zdravih volontera kada se uzmu godine starosti i tjelesne težine.

#### Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni farmakokinetički podaci koji se odnose na djecu i adolescente. U studiji NK-104-4.01EU (vidjeti Dio 5.1) oskudno uzorkovane je otkrilo dozno-zavisni efekat na koncentracije pitavastatina u plazmi

sat vremena poslije uzimanja doze. Postoje indikacije da koncentracija poslije sat vremena od uzimanja doze je bila (inverzno) povezana sa tjelesnom težinom i može biti veća kod djece i odraslih.

### ***Bubrežna insuficijencija***

Kod pacijenata sa umjerenom bubrežnom insuficijencijom vrijednosti AUC-a su bile 1,8 puta veće a kod pacijenata na dijalizi su bile 1,7 puta veće (vidjeti Dio 4.2).

### ***Insuficijencija jetre***

Kod pacijenata sa blagom (Child-Pugh A) insuficijencijom jetre AUC je bio 1,6 puta veći nego kod zdravih subjekata, dok kod pacijenata sa umjerenom (Child-Pugh B) insuficijencijom jetre AUC je bio 3,9 puta veći. Restrikcija u dozama se preporučuje kod pacijenata sa blagom i umjerenom insuficijencijom jetre (vidjeti Dio 4.2). Pitavastatin je kontraindiciran kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre.

## **5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti lijeka**

Pretklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na osnovu uobičajenih studija farmakološke sigurnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala. Znakovi bubrežne toksičnosti primijećeni su kod majmuna pri većoj izloženosti od one postignute kod odraslih ljudi koji su primali maksimalnu dnevnu dozu od 4 mg, a izlučivanje mokraćom ima mnogo veću ulogu kod majmuna nego kod drugih životinjskih vrsta. Studije *in vitro* s jetrenim mikrosomima pokazuju da bi mogao biti uključen metabolit specifičan za majmune. Malo je vjerovatno da će učinci na bubrege primijećeni kod majmuna imati kliničku važnost za ljude, no ne može se u potpunosti isključiti mogućnost nuspojava na bubrege.

Pitavastatin nije imao uticaj na plodnost ili reproduktivne performanse i nije bilo dokaza o teratogenim efektima. Ipak, uticaj na gravidne ženke je uočen pri visokim dozama. Ispitivanje na pacovima pokazuje smrtnost gravidnih ženki pri porođaju ili blizu kraja trudnoće, što je praćeno sa fetalnom i neonatalnim smrću pri dozama od 1 mg/kg/dan (oko 4 puta veće nego najveće doze kod ljudi zasnovano na AUC-u). Nijedna studija nije izvođena na mlađim životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

Laktoza monohidrat  
L-hidroksipropilceluloza  
Magnezijum aluminijum trisilikat  
Hidroksipropilmetilceluloza  
Magnezijum-stearat

#### *Film obloga tablete:*

*Opadry 03O580007 White*, sastava:

HPMC 2910/Hipromeloza (E464)  
Titanijum-dioksid (E171)  
Trietilcitrat  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nisu poznate.

### **6.3. Rok trajanja**

Rok trajanja lijeka je 2 godine.

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

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja lijeka**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-Al blister koji sadrži 15 filmom obloženih tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 PVC/PE/PVDC-Al blistera (ukupno 30 filmom obloženih tableta) i Uputstvo za upotrebu.

### **6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

#### **6.7. Režim izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.  
Saray Mah. Dr. Adnan Buyukdeniz Cad No 14  
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

#### **Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.  
Sancaklar Mah. Eski Akcakoca Cad.No: 299  
81100 Düzce Türkiye

#### **Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo  
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

PRATIN, filmom obložena tableta, 2 mg x 30 filmom obloženih tableta (2 PVC/PE/PVDC-AI blistera sa 15 tableta), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-9425/22 od 26.04.2024. god.

PRATIN, filmom obložena tableta, 4 mg x 30 filmom obloženih tableta (2 PVC/PE/PVDC-AI blistera sa 15 tableta), u kutiji; broj dozvole:: 04-07.3-1-9424/22 od 26.04.2024. god.