

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.

Sonstiger Bestandteil:

Jede Hartkapsel enthält 19 mg Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Pravafenix ist eine Hartkapsel mit hellgrünem Unterteil und olivfarbenem Oberteil. Die Kapsel enthält eine wachsartige weiß-beige Masse und eine Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pravafenix ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit hohem Risiko der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK) und gemischter Dyslipidämie, gekennzeichnet durch hohe Triglyzerid- und niedrige HDL-Cholesterinwerte, deren LDL-Cholesterinspiegel bei monotherapeutischer Behandlung mit Pravastatin 40 mg angemessen eingestellt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Einleitung der Behandlung mit Pravafenix sind sekundäre Ursachen einer kombinierten Dyslipidämie auszuschließen. Die Patienten sollten eine cholesterin- und triglyzeridsenkende Standarddiät befolgen, die während des Behandlungszeitraums fortgeführt werden sollte.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel täglich. Bereits vor der Behandlung bestehende Diätvorschriften sind weiter zu befolgen.

Das Ansprechen auf die Behandlung ist durch eine Bestimmung der Serumlipidspiegel zu überwachen. Nach Einleitung der Behandlung mit Pravafenix kommt es gewöhnlich zu einem raschen Absinken des Serumlipidspiegels. Die Behandlung ist jedoch abzusetzen, falls der Patient nicht innerhalb von drei Monaten angemessen auf die Therapie anspricht.

Spezifische Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Der Entscheidung über eine Einleitung der Behandlung mit Pravafenix sollte eine Beurteilung der Nierenfunktion vorausgehen (siehe Abschnitt 4.4 Erkrankungen der Niere und Harnwege). Begrenzte Sicherheitsdaten zu Pravafenix liegen für Patienten > 75 Jahre vor, und es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion sollte keine Änderung der Dosierung erforderlich sein.

Pravafenix ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörungen (definiert als Creatinin-Clearance < 60 ml/min. Siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung von Pravafenix ist bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Es gibt im Anwendungsgebiet der gemischten Dyslipidämie keinen relevanten Nutzen von Pravafenix bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Kapsel täglich, eingenommen zum Abendessen. Da Pravafenix auf nüchternen Magen nicht so gut aufgenommen wird, sollte es stets zu den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich biliärer Zirrhose, oder aktive Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierend erhöhter Werte bei Leberfunktionstests (u. a. erhöhte Serumtransaminase), die die Obergrenze des Normbereichs (ULN) um das Dreifache überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).
- Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren).
- Mittelschwere bis schwere Nierenfunktionsstörung (definiert als geschätzte Creatinin-Clearance < 60 ml/min).
- Bekannte Lichtallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen.
- Erkrankungen der Gallenblase (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische oder akute Pankreatitis mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge schwerer Hypertriglyzeridämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statinen und/oder Fibraten in der Anamnese oder gesicherte Erhöhung der Creatinphosphokinase (CK) auf mehr als das Fünffache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) unter einer früheren Behandlung mit Statinen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pravafenix sind bei Einnahme zu einer fettreichen Mahlzeit oder auf nüchternen Magen nicht exakt dieselben wie im Falle der gleichzeitigen Gabe der bestehenden Monotherapien. Die Patienten sollten nicht von einer gleichzeitigen Einnahme separater Fenofibrat- und Pravastatinpräparate auf Pravafenix umgestellt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Ebenso wie andere Lipidsenker werden auch Pravastatin oder Fenofibrat mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödlich verlaufende Erkrankung der Skelettmuskulatur, die während der Behandlung jederzeit auftreten kann und durch einen massiven Abbau von Muskelgewebe in Verbindung mit einer starken Erhöhung der CK (in der Regel auf das über 30- oder 40-Fache des ULN) und nachfolgender Myoglobulinurie gekennzeichnet ist.

Das Risiko der Muskeltoxizität ist bei gleichzeitiger Gabe eines Fibrats und eines 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktaseshemmers erhöht. Eine Myopathie ist bei allen Patienten in Betracht zu ziehen, bei denen ungeklärte muskuläre Symptome wie Muskelschmerzen oder -empfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe auftreten. In diesen Fällen ist der CK-Spiegel zu messen (siehe unten).

Folglich ist das potenzielle Nutzen/Risiko-Verhältnis von Pravafenix vor Einleitung der Behandlung eingehend zu beurteilen, und die Patienten sind auf etwaige Anzeichen für eine Muskeltoxizität zu überwachen. Bestimmte prädisponierende Faktoren wie ein Alter über 70 Jahren, Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannte Muskeltoxizität eines Statins oder Fibrats, erbliche Muskelerkrankungen in der persönlichen bzw. familiären Anamnese oder Alkoholabusus können das Risiko einer Muskeltoxizität erhöhen. Daher ist vor Beginn der Kombinationstherapie in diesen Fällen eine Messung des CK-Spiegels angezeigt (siehe unten).

Pravastatin darf nicht zusammen mit systemischen Fusidinsäure verabreicht werden. Es gibt Berichte von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, bei denen der Einsatz von systemisch verabreichter Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, muss die Statin-Behandlung für die gesamte Dauer der Fusidinsäure-Behandlung abgesetzt werden. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie Symptome wie Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche der Muskulatur wahrnehmen.

Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach Gabe der letzten Dosis Fusidinsäure wieder begonnen werden. In Ausnahmefällen, wenn eine länger dauernde systemische Behandlung mit Fusidinsäure, z.B. für die Behandlung von schweren Infektionen, notwendig ist, kann die gleichzeitige Gabe von Statinen und Fusidinsäure nur von Fall zu Fall und unter strenger, medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Vor Behandlungsbeginn

Vor Behandlungsbeginn ist der CK-Spiegel zu messen. Der CK-Spiegel zur Baseline kann im Falle eines späteren Anstiegs unter der Kombinationstherapie auch als Referenzwert herangezogen werden. Der gemessene CK-Spiegel ist im Kontext anderer potenzieller Faktoren zu interpretieren, die zu einer vorübergehenden Muskelschädigung führen können, z. B. anstrengender körperlicher Betätigung oder Muskeltrauma, gegebenenfalls ist erneut zu messen.

Ist der CK-Spiegel zur Baseline signifikant erhöht ($> 5 \times \text{ULN}$), ist das Messergebnis nach 5 bis 7 Tagen zu überprüfen. Bei einer Bestätigung des Ergebnisses sollte die Behandlung definitiv nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Behandlung

Eine routinemäßige Überwachung des CK-Spiegels wird in den ersten 12 Monaten der Kombinationstherapie im Abstand von drei Monaten systematisch empfohlen und liegt nach dieser Initialphase im Ermessen des Arztes.

Die Patienten sind anzuhalten, ungeklärte Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe umgehend zu berichten. In diesen Fällen sollte der CK-Spiegel gemessen werden.

Wird ein deutlich erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel nachgewiesen und bestätigt, ist Pravafenix abzusetzen. Ein Absetzen der Behandlung ist des Weiteren in Erwägung zu ziehen, wenn die Muskelsymptome schwer sind und täglich Beschwerden verursachen (unabhängig von der Höhe des CK-Spiegels). Besteht bei diesen Patienten der Verdacht auf eine erbliche Muskelerkrankung, wird eine Wiederaufnahme der Pravafenix-Therapie nicht empfohlen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Ebenso wie bei anderen Lipidsenkern wurde bei einigen Patienten unter Pravastatin oder Fenofibrat ein moderater Anstieg der Transaminasewerte berichtet. In der Mehrzahl der Fälle sank der Lebertransaminasespiegel wieder auf den Ausgangswert, ohne dass ein Absetzen der Behandlung erforderlich war.

Es wird empfohlen, die Transaminasewerte in den ersten 12 Monaten der Behandlung alle drei Monate zu überprüfen. Nach dieser Initialphase liegt die Kontrolle im Ermessen des Arztes.

Patienten, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasewerte kommt, sind besonders aufmerksam zu beobachten. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn der Anstieg der Aspartataminotransferase (AST) und der Alaninaminotransferase (ALT) das Dreifache des ULN dauerhaft übersteigt.

Bei der Anwendung von Pravafenix bei Patienten mit Lebererkrankungen oder starkem Alkoholkonsum in der Anamnese ist mit Vorsicht vorzugehen.

Pankreatitis

Es liegen Berichte über Pankreatitis bei Patienten unter Fenofibrat oder Pravastatin vor (siehe Abschnitt 4.3). Diese Fälle können durch mangelnde Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie, eine direkte Wirkung des Arzneimittels oder eine sekundäre Erscheinung, vermittelt durch Gallengangssteine oder ein Sludging-Phänomen, mit nachfolgender Obstruktion des Hauptgallengangs, bedingt sein.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Pravafenix ist bei mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Eine systematische Beurteilung der geschätzten Creatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung sowie alle drei Monate in den ersten 12 Monaten der Kombinationstherapie werden empfohlen. Nach diesem Zeitraum liegt die Kontrolle im Ermessen des Arztes.

Bei einer geschätzten Creatinin-Clearance < 60 ml/min ist die Behandlung abzubrechen.

Interstitielle Lungenerkrankung

Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Als Symptome können u. a. Dyspnoe, nicht produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Fieber) auftreten. Bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung sollte die Behandlung mit Pravafenix abgebrochen werden.

Gallensteine

Fenofibrat kann die Cholesterinausscheidung in die Galle erhöhen, was potenziell zur Gallensteinbildung (Cholelithiasis) führen kann. Bei Verdacht auf Gallensteine sind Untersuchungen der Gallenblase angezeigt. Bei einem positiven Befund auf Gallensteine sollte Pravafenix abgesetzt werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Klasse zu einem Anstieg der Blutzuckerwerte führen. Bei einigen Patienten, bei denen ein hohes Risiko für Diabetes besteht, können sich Blutzuckerwerte entwickeln, die eine formale Diabetes-Behandlung rechtfertigen. Dieses Risiko wird durch die Verringerung des vaskulären Risikos durch die Statine mehr als ausgeglichen und sollte kein Grund für ein Absetzen der Statin-Behandlung sein. Risikopatienten (Nüchternblutglucose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Bluthochdruck) sollten entsprechend den nationalen Richtlinien klinisch und biochemisch überwacht werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Im Rahmen der FIELD-Studie wurden ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolie-Inzidenz (0,7 % in der Placebogruppe im Vergleich zu 1,1 % in der Fenofibratgruppe; $p = 0,022$) und ein statistisch nicht signifikanter Anstieg der Inzidenz tiefer Venenthrombosen (Placebo 1,0 % [48/4 900 Patienten] im Vergleich zu Fenofibrat 1,4 % [67/4 895 Patienten]; $p = 0,074$) berichtet. Das

erhöhte Risiko venöser thrombotischer Ereignisse kann mit dem erhöhten Homocysteinspiegel, einem Risikofaktor für Thrombose, und anderen unbekanntem Faktoren in Zusammenhang stehen. Die klinische Bedeutung hiervon ist unklar. Daher ist bei Patienten mit Lungenembolie in der Anamnese mit Vorsicht vorzugehen.

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Wechselwirkungsstudien zu Pravafenix durchgeführt. Allerdings hat die gleichzeitige Anwendung der Wirkstoffe bei Patienten in klinischen Studien zu keinen unerwarteten Wechselwirkungen geführt. In den folgenden Abschnitten sind die Informationen, die über die einzelnen Wirkstoffe (Fenofibrat und Pravastatin) vorliegen, aufgeführt.

Wechselwirkungen in Bezug auf Pravastatin

Colestyramin/Colestipol

Die gleichzeitige Gabe führte zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit von Pravastatin um etwa 40 bis 50 %. Eine klinisch signifikante Verminderung der Bioverfügbarkeit oder der therapeutischen Wirkung trat nicht ein, wenn Pravastatin eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colestyramin bzw. eine Stunde vor Colestipol gegeben wurde.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Gabe von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem Anstieg der systemischen Pravastatin-Exposition um etwa das Vierfache. Bei manchen Patienten kann die Pravastatin-Exposition jedoch noch höher ausfallen. Bei Patienten, die diese Kombination erhalten, wird eine Überwachung der klinischen und biochemischen Parameter empfohlen.

Durch Cytochrom P450 metabolisierte Arzneimittel

Pravastatin wird nicht in klinisch signifikantem Ausmaß durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die über das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden oder dieses hemmen, ergänzend zu einem stabilen Pravastatin-Regime gegeben werden, ohne dass dies signifikante Veränderungen der Pravastatin-Plasmaspiegel zur Folge hat, wie im Zusammenhang mit anderen Statinen beobachtet. Das Fehlen signifikanter pharmakokinetischer Wechselwirkungen mit Pravastatin wurde für verschiedene Arzneimittel spezifisch nachgewiesen, vor allem für CYP3A4-Substrate/Inhibitoren wie Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteasehemmer, Grapefruitsaft und CYP2C9-Hemmer (z. B. Fluconazol).

In einer von zwei Wechselwirkungsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Fläche unter der Kurve (AUC) (70 %) und von C_{\max} (121 %) von Pravastatin beobachtet. In einer vergleichbaren Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110 %) und von C_{\max} (127 %) beobachtet. Auch wenn es sich hierbei um geringfügige Veränderungen handelte, sollte bei der gleichzeitigen Gabe von Pravastatin mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht vorgegangen werden.

Fusidinsäure

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Pravastatin und Fusidinsäure Säure können zu einem erhöhten Risiko von Rhabdomyolyse führen.

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Die gleichzeitige Verabreichung dieser Kombination kann zu einer Erhöhung der Plasmaspiegel beider Substanzen führen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht geklärt. Es gab Berichte von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten,

die diese Kombination erhalten haben. Wenn die Behandlung mit Fusidinsäure als unerlässlich erachtet wird, muss die Gabe von Statinen während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Siehe auch Abschnitt 4.4

Sonstige Arzneimittel

Im Rahmen von Wechselwirkungsstudien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Bioverfügbarkeit, wenn Pravastatin mit Acetylsalicylsäure, Antazida (bei Gabe eine Stunde vor Pravastatin), Nicotinsäure oder ProbucoI gegeben wurde.

Wechselwirkungen in Bezug auf Fenofibrat

Gallensäure bindende Harze

Gallensäure bindende Harze führen häufig zu einer verminderten Resorption von Arzneimitteln. Bei gleichzeitiger Gabe von Harzen sollte Fenofibrat eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach dem Harz eingenommen werden, um die Resorption von Fenofibrat nicht zu beeinträchtigen.

Orale Antikoagulanzen

Fenofibrat verstärkt die Wirkung oraler Antikoagulanzen und kann das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, die Dosis der Antikoagulanzen bei Behandlungsbeginn um etwa ein Drittel zu senken und danach schrittweise anzupassen, sofern gemäß INR (*International Normalised Ratio*)-Überwachung erforderlich. Daher wird eine Kombination dieser Arzneimittel nicht empfohlen.

Ciclosporin

Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fenofibrat und Ciclosporin wurden einige schwere Fälle von reversibler Nierenfunktionsstörung berichtet. Daher ist die Nierenfunktion bei diesen Patienten engmaschig zu überwachen, und bei einer starken Veränderung der Laborparameter ist die Behandlung mit Fenofibrat abzusetzen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Pravafenix ist zu einer Mahlzeit einzunehmen, da die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat durch Nahrung erhöht wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

In allen klinischen Studien wurden die Patienten angewiesen, Pravafenix täglich zum Abendessen einzunehmen und vor Behandlungsbeginn festgelegte Diätvorschriften weiter zu befolgen. Da die aktuellen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit auf einer Einnahme mit Nahrung unter Befolgung von Diätvorschriften basieren, wird empfohlen, Pravafenix zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravafenix

Es liegen keine Daten aus der kombinierten Anwendung von Pravastatin und Fenofibrat bei Schwangeren vor. Die Kombination wurde nicht in Studien zur Reproduktionstoxizität untersucht. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher ist Pravafenix, sofern Pravastatin kontraindiziert ist (siehe unten), während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pravastatin-Natrium

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur dann gegeben werden, wenn bei diesen Patientinnen der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich ist und sie über die möglichen Risiken aufgeklärt worden sind. Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist besondere Vorsicht geboten um zu gewährleisten, dass das mit einer Pravastatin-Therapie während der Schwangerschaft verbundene potenzielle Risiko richtig verstanden wird. Plant eine Patientin eine Schwangerschaft oder wird eine Patientin schwanger, ist der Arzt unverzüglich hiervon in Kenntnis zu setzen, und Pravastatin muss aufgrund des potenziellen Risikos für den Fetus abgesetzt werden.

Fenofibrat

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Fenofibrat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben keine teratogenen Wirkungen gezeigt. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Dosierungen im Bereich der maternalen Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Pravafenix

Es wurden keine Studien mit Pravafenix an laktierenden Tieren durchgeführt. In Anbetracht der Kontraindikation für Pravastatin während der Stillzeit ist Pravafenix während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pravastatin-Natrium

Pravastatin wird in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Daher ist Pravastatin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fenofibrat

Fenofibrat wird in die Milch weiblicher Ratten ausgeschieden.

Es liegen keine Daten darüber vor, ob Fenofibrat und/oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden.

Fertilität

Weder für Fenofibrat noch für Pravastatin wurden in Studien zur Reproduktionstoxizität Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3)

Aus der kombinierten Anwendung von Fenofibrat und Pravastatin liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pravafenix hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen ist jedoch zu berücksichtigen, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Im Rahmen klinischer Studien wurden über 1 566 Patienten mit Pravafenix behandelt. Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich leicht und vorübergehend.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Pravafenix insgesamt

Die von den Prüfarzten gemeldeten klinischen Nebenwirkungen sind im Folgenden aufgeführt.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist folgendermaßen gestaffelt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus verschlimmert, Adipositas	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesie	Gelegentlich

Herzerkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelles Spannungsgefühl, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Aufstoßen, Flatulenz, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Erbrechen	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht	Häufig
	Leberschmerzen, Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz, Nesselsucht	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Creatinphosphokinase im Serum erhöht, Muskelkrämpfe, Schmerzen der Skelettmuskulatur, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Serumcreatinin erhöht, renale Creatinin-Clearance vermindert, renale Creatinin-Clearance erhöht, Niereninsuffizienz	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schwäche, Abgeschlagenheit, grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich
Untersuchungen	Serumcholesterin erhöht, Serumtriglyzeride erhöht, low density Lipoprotein (LDL) erhöht, Gewichtszunahme	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Skelettmuskulatur: Es liegen seltene Berichte über eine deutliche und anhaltende Erhöhung der Creatinphosphokinase (CK) vor. In klinischen Studien lag die Inzidenz einer wesentlichen Erhöhung der Creatinphosphokinase ($CK \geq 3 \times ULN$, $\leq 5 \times ULN$) bei Patienten, die mit Pravafenix behandelt wurden, bei 1,92 %. Eine klinisch signifikante Erhöhung der Creatinphosphokinase ($CK \geq 5 \times ULN$, $\leq 10 \times ULN$ ohne muskuläre Symptome) wurde bei 0,38 % der Patienten unter Pravafenix beobachtet. Eine klinisch signifikante CK-Erhöhung $\geq 10 \times ULN$ (ohne muskuläre Symptome) wurde bei 0,06 % der Patienten unter Pravafenix beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen auf die Leber: Es liegen seltene Berichte über eine deutliche und anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen vor. In klinischen Studien lag die Inzidenz einer wesentlichen Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST $\geq 3 \times ULN$, $\leq 5 \times ULN$) bei Patienten, die mit Pravafenix behandelt wurden, bei 0,83 %. Eine klinisch signifikante Erhöhung der Serumtransaminasen (ALT und/oder AST $\geq 5 \times ULN$) wurde bei 0,38 % der Patienten unter Pravafenix beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Angaben über die einzelnen Wirkstoffe der fixen Kombination

Pravafenix enthält Pravastatin und Fenofibrat. Weitere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln, die Pravastatin oder Fenofibrat enthalten, im Rahmen von klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen festgestellt wurden und die möglicherweise unter Pravafenix auftreten können, sind im Folgenden aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben basieren auf Daten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Pravastatin und Fenofibrat, die in der EU vorliegen.

Systemorganklasse	Nebenwirkung (Fenofibrat)	Nebenwirkung (Pravastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämoglobin vermindert, Zahl der weißen Blutzellen vermindert		Selten

Erkrankungen des Nervensystems	Abgeschlagenheit und Schwindel		Selten
		Periphere Polyneuropathie	Sehr selten
Augenerkrankungen		Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen)	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie (Lungenembolie, tiefe Venenthrombose)*		Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenerkrankungen		Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Gallensteine		Gelegentlich
		Ikterus, fulminante Lebernekrose	Sehr selten
	Ikterus, Komplikationen bei Gallensteinen (z. B. Cholezystitis, Cholangitis, Gallenkolik, usw.)		Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Kopfhaut/Haare (einschließlich Haarausfall)	Gelegentlich
	Haarausfall, Lichtempfindlichkeitsreaktionen		Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelerkrankungen (z. B. Myositis, Muskelschwäche)		Gelegentlich
		Rhabdomyolyse, möglicherweise assoziiert mit akutem Nierenversagen infolge Myoglobinurie, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4); Myositis, Polymyositis. Einzelfälle von Sehnenerkrankungen, gelegentlich kompliziert durch Rupturen	Sehr selten
	Rhabdomyolyse		Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsanomalien (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie)	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sexuelle Dysfunktion	Sexuelle Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen		Abgeschlagenheit	Gelegentlich
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht		Selten

* Im Rahmen der FIELD-Studie (Studie zu Fenofibrat), einer randomisierten placebokontrollierten Studie an 9 795 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, ließ sich bei Patienten unter Fenofibrat im Vergleich zu Patienten unter Placebo eine statistisch signifikante Zunahme von Pankreatitis-Fällen beobachten (0,8 % versus 0,5 %; $p = 0,031$). In derselben Studie wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Lungenembolie-Inzidenz (0,7 % in der Placebogruppe versus 1,1 % in der Fenofibratgruppe; $p = 0,022$) sowie eine statistisch nicht signifikante Zunahme der tiefen

Venenthrombosen (Placebo: 1,0 % [48/4 900 Patienten] versus Fenofibrat: 1,4 % [67/4 895 Patienten]; p = 0,074) berichtet.

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Depression
- in Ausnahmefällen interstitielle Lungenerkrankung, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt davon ab, ob Risikofaktoren vorhanden sind oder nicht (Nüchternblutglucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Bluthochdruck in der Vorgeschichte).

4.9 Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Pravastatin

Die berichteten Fälle von Überdosierung verliefen asymptomatisch und führten nicht zu Auffälligkeiten in Labortests. Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Bei Verdacht auf Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und bei Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Fenofibrat

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Bei Verdacht auf Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und bei Bedarf geeignete unterstützende Maßnahmen einzuleiten. Fenofibrat wird nicht durch Hämodialyse eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA03

Pharmakodynamische Wirkungen

Pravafenix enthält Fenofibrat und Pravastatin, die unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen und im Hinblick auf eine Senkung der Serumlipide additive Wirkungen aufweisen. Die folgenden Angaben beziehen sich auf die pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Pravafenix.

Fenofibrat

Fenofibrat ist ein Fibrinsäurederivat, dessen beim Menschen berichtete lipidmodifizierende Wirkungen durch eine Aktivierung des PPAR α -Rezeptors (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor* Typ alpha) vermittelt werden. Untersuchungen über die Wirkung von Fenofibrat auf Lipoproteinfraktionen zeigen eine Senkung des LDL- und des VLDL-Cholesterinspiegels. Der HDL-Cholesterinspiegel ist häufig erhöht. Die LDL- und VLDL-Triglyzeride sind vermindert. Die Gesamtwirkung besteht in einer Verminderung des Verhältnisses von Lipoproteinen niedriger und sehr niedriger Dichte gegenüber Lipoproteinen hoher Dichte.

Die in der klinischen Praxis beobachteten lipidsenkenden Eigenschaften von Fenofibrat wurden in vivo bei transgenen Mäusen und humanen Hepatozytenkulturen durch eine Aktivierung des PPAR α -

Rezeptors (*Peroxisome Proliferator Activated Receptor* Typ alpha) erklärt. Über diesen Mechanismus erhöht Fenofibrat die Lipolyse und die Elimination triglyzeridreicher Partikel aus dem Plasma durch Aktivierung der Lipoproteinlipase und eine Senkung der Produktion von Apoprotein C-III. Die Aktivierung von PPAR α führt zudem zu einer verstärkten Synthese der Apoproteine A-I und A-II sowie von HDL-Cholesterin.

Der Plasma-Harnsäurespiegel ist bei etwa 20 % der hyperlipidämischen Patienten, insbesondere bei jenen mit Typ-IV-Krankheit, erhöht. Fenofibrat fördert die Harnsäureausscheidung und ist daher bei diesen Patienten von zusätzlichem Nutzen.

Pravastatin

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), desjenigen Enzyms, das den frühen geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt bei der Cholesterin-Biosynthese katalysiert. Pravastatin wirkt auf zwei Arten lipidsenkend: Erstens bewirkt es durch die reversible und spezifische kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese von intrazellulärem Cholesterin. Dies führt zu einer Zunahme der Anzahl der LDL-Rezeptoren auf den Zelloberflächen sowie einem verstärkten rezeptorvermittelten Abbau und einer Clearance von zirkulierendem LDL-Cholesterin.

Zweitens hemmt Pravastatin die LDL-Produktion durch Inhibition der Synthese von VLDL-Cholesterin, des Vorläufers von LDL-Cholesterin, in der Leber.

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie senkt Pravastatin die folgenden Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyzeride. Die Werte von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A sind hingegen erhöht.

Pravafenix

Die jeweiligen Wirkungen von Pravastatin und Fenofibrat sind komplementär. Pravastatin senkt LDL- und Gesamtcholesterin effektiver, zeigt jedoch nur mäßige Wirkungen auf Triglyzeride und HDL-Cholesterin. Fenofibrat hingegen senkt Triglyzeride und erhöht das HDL-Cholesterin äußerst wirksam, zeigt jedoch nur geringe Wirkungen auf den LDL-Cholesterinspiegel.

Ferner sind Fibrate aufgrund ihrer Eigenschaften in der Lage, Größe und Dichte der LDL-Cholesterinpartikel zu beeinflussen, so dass diese weniger atherogen sind.

Des Weiteren hat sich gezeigt, dass Fibrat-Statin-Kombinationen die Transkriptionsaktivität von PPAR α -Rezeptoren synergistisch erhöhen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden vier Multicenterstudien mit Pravafenix 40 mg/160 mg, Pravastatin 40 mg oder Simvastatin 20 mg durchgeführt: Drei Studien umfassten eine zwölfwöchige randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase mit einer offenen Extensionsphase, und bei einer Studie handelte es sich um eine offene Studie über 24 Wochen.

Insgesamt wurden bei diesen Studien 1 637 Patienten in Europa und den USA eingeschlossen, die auf eine Behandlung mit Pravastatin 40 mg Monotherapie oder Simvastatin 20 mg nicht adäquat angesprochen hatten.

In der zulassungsrelevanten europäischen klinischen Multicenterstudie über 64 Wochen, die eine zwölfwöchige randomisierte, doppelblinde, zweiarmige Studienphase mit *Double-Dummy*- und Parallelgruppendedesign umfasste, wurden 248 Patienten mit einem hohen vaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie in eine der folgenden beiden Behandlungsgruppen randomisiert: Pravafenix 40 mg/160 mg oder Pravastatin 40 mg. Es wurden lediglich Patienten randomisiert, die die LDL-Cholesterin- und Triglyzerid-Zielwerte nach NCEP ATP III (LDL > 100 mg/dl und TG > 150 mg/dl) nach achtwöchiger Behandlung mit Pravastatin 40 mg (1 Tablette einmal täglich) nicht erreicht hatten. Die Patienten unter Pravafenix 40 mg/160 mg wurden mit den Patienten unter Pravastatin 40 mg verglichen: In stärkerem Ausmaß als Pravastatin 40 mg senkte Pravafenix das Nicht-HDL-, das LDL- und das Gesamtcholesterin signifikant und erhöhte das HDL-Cholesterin signifikant (siehe Tabelle).

**Mittlere prozentuale Veränderungen von Baseline bis Woche 12
für Patienten unter Pravafenix 40 mg/160 mg oder Pravastatin 40 mg einmal täglich**

	Pravafenix 40 mg/160 mg N ^a = 120 Mittel (%) ± SE ^b	PRAVASTATIN 40 mg N ^a = 119 Mittel (%) ± SE ^b	Pravafenix versus PRAVASTATIN p-Wert ^c
Nicht-HDL-C (mg/dl)	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018
LDL-C (mg/dl)	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019
HDL-C (mg/dl)	+6,5 ± 1,12	+2,3 ± 1,13	0,0089
TG (mg/dl)	-22,6 ± 4,37	-2,0 ± 4,39	0,0010
Gesamt-C (mg/dl)	-9,9 ± 1,37	-4,4 ± 1,38	0,006
Apo A ₁ (g/l)	+5,5 ± 0,99	+2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	<0,0001
Apo B/Apo A ₁	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	<0,0001
Fibrinogen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+1,4 ± 1,75	<0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+0,6 ± 0,70	0,003

^a Anzahl der Patienten

^b Mittlere prozentuale Veränderung (*Least-square*-Mittelwert ± Standardfehler) von der Baseline, gemessen nach acht Wochen unter Pravastatin 40 mg und 12 weiteren Wochen unter Pravafenix 40 mg/160 mg oder Pravastatin 40 mg

^c Paarweiser p-Wert ist signifikant, wenn <0,05

C - Cholesterin

Die Wirkungen von Pravafenix 40 mg/160 mg wurden in einer vergleichbaren Multicenterstudie über 64 Wochen mit einer randomisierten, doppelblinden Phase über 12 Wochen in den USA bestätigt. Bei dieser Studie wurde Pravafenix 40 mg/160 mg bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie mit Fenofibrat 160 mg Monotherapie und Pravastatin 40 mg Monotherapie verglichen. Der inkrementelle Nutzen von Pravafenix 40 mg/160 mg auf die zentralen Lipidparameter gegenüber Pravastatin 40 mg und Fenofibrat 160 mg Monotherapie wurde ebenfalls nachgewiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Pravafenix von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen bei Erkrankungen des Lipoproteinstoffwechsels und anderen Hyperlipidämien freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bezgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei der gleichzeitigen Gabe von Fenofibrat mit Pravastatin wurden keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt.

Aufnahme

Pravafenix war im Rahmen einer Studie mit einmaliger Gabe bioäquivalent mit gleichzeitig gegebenem Fenofibrat und Pravastatin. Die Ergebnisse einer Studie mit mehrmaliger Gabe zeigten jedoch keine Bioäquivalenz für das Arzneimittel, da seine Bioverfügbarkeit nach mehrmaliger Gabe für die Fenofibrat-Komponente der Kombination um 20 % niedriger liegt. Dies ist auf den Fettgehalt der Mahlzeit zurückzuführen.

Daher können die fixe Kombination (Pravafenix) und die gleichzeitige Gabe von Fenofibrat und Pravastatin als Einkomponenten-Arzneimittel nicht als austauschbar erachtet werden.

Eine Pharmakokinetikstudie nach Gabe einer Einzeldosis Pravafenix wurde nach Nahrungsaufnahme und unter Nüchternbedingungen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich Nahrung auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Aufnahme der fixen Kombination auswirkt. Die Bioverfügbarkeit von Fenofibrinsäure ist unter Nüchternbedingungen nach Gabe einer Einzeldosis der Kombination Fenofibrat 160 mg/Pravastatin 40 mg niedriger. Die Werte AUC_t , AUC_∞ und C_{max} von Fenofibrinsäure (Punktschätzung) sind um 30,94 %, 10,9 % bzw. 68,71 % verringert.

Die Bioverfügbarkeit von Pravastatin ist nach Gabe einer Einzeldosis des Prüfpräparats Fenofibrat 160 mg/Pravastatin 40 mg unter Nüchternbedingungen höher als nach einer Einzeldosis des Präparats nach Nahrungsaufnahme. Der Anstieg der Werte AUC_∞ , AUC_t und C_{max} beträgt 111,88 %, 114,06 % bzw. 115,28 %. Ebenso wie bei verschiedenen Formulierungen von Fenofibrat wird für die fixe Kombination eine Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen, da sich die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat bei einer Einnahme mit Nahrung erhöht und sich die lipidsenkende Wirkung von Pravastatin nicht verändert.

Pravastatin

Pravastatin wird oral in der aktiven Form gegeben. Es wird rasch aufgenommen, und der maximale Serumspiegel wird 1 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Durchschnittlich werden 34 % der oral gegebenen Dosis aufgenommen; die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 17 %.

Das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit. Die cholesterinsenkende Wirkung von Pravastatin ist jedoch unabhängig davon, ob es im Zusammenhang mit Nahrung eingenommen wird oder nicht, identisch.

Nach der Aufnahme unterliegen 66 % von Pravastatin einer *First-pass*-Extraktion durch die Leber, dem primären Wirkort sowie dem Hauptort der Cholesterinsynthese und der Clearance von LDL-Cholesterin. In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Pravastatin in die Leberzellen transportiert wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen gelangt. In Anbetracht dieses erheblichen *First-pass*-Effekts durch die Leber besitzt der Plasmaspiegel von Pravastatin nur einen begrenzten Wert für die Vorhersage der lipidsenkenden Wirkung.

Der Plasmaspiegel ist proportional zu der gegebenen Dosis.

Fenofibrat

Der maximale Plasmaspiegel (C_{max}) wird innerhalb von 4 bis 5 Stunden nach oraler Gabe erzielt. Der Plasmaspiegel ist bei allen Personen unter Dauerbehandlung stabil.

Die Aufnahme von Fenofibrat ist bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme erhöht. Dieser Effekt verstärkt sich mit dem Fettgehalt: je höher der Fettanteil der Nahrung, desto höher die Bioverfügbarkeit von Fenofibrat.

Verteilung

Pravastatin

Das zirkulierende Pravastatin ist zu etwa 50 % an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen liegt bei etwa 0,5 l/kg. Pravastatin wird beim Menschen in geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden.

Fenofibrat

Fenofibrinsäure ist stark an Plasmaalbumin gebunden (zu über 99 %).

Biotransformation und Elimination

Pravastatin

Pravastatin wird nicht in signifikantem Ausmaß durch Cytochrom P450 verstoffwechselt. Es scheint kein Substrat oder Inhibitor des P-Glycoproteins, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine zu sein.

Nach oraler Gabe werden 20 % der Initialdosis über den Urin und 70 % über die Fäzes ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oralem Pravastatin beträgt 1,5 bis 2 Stunden. Nach intravenöser Verabreichung werden 47 % der Dosis durch renale Ausscheidung und 53 % durch biliäre Ausscheidung und Biotransformation eliminiert. Das wichtigste Abbauprodukt von Pravastatin ist der isomere 3- α -Hydroxy-Metabolit. Dieser Metabolit besitzt ein Zehntel bis ein Vierzigstel der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor-Aktivität der Muttersubstanz. Die systemische Clearance von Pravastatin beträgt 0,81 l/h/kg; die renale Clearance beträgt 0,38 l/h/kg, was auf eine tubuläre Sekretion schließen lässt.

Fenofibrat

Im Plasma ist kein unverändertes Fenofibrat nachweisbar, und der Hauptmetabolit ist Fenofibrinsäure. Der Wirkstoff wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Er wird innerhalb von sechs Tagen nahezu vollständig eliminiert. Fenofibrat wird überwiegend in Form von Fenofibrinsäure und ihres Glukuronidkonjugats ausgeschieden. Bei älteren Patienten ist die apparente Gesamt-Plasma-Clearance von Fibrinsäure nicht verändert. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Fenofibrinsäure liegt bei etwa 20 Stunden.

Kinetische Untersuchungen nach Gabe einer Einzeldosis und nach fortlaufender Behandlung haben ergeben, dass sich der Wirkstoff nicht anreichert. Fenofibrinsäure wird nicht durch Hämodialyse eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Sicherheit einer gleichzeitigen Gabe von Pravastatin und Fenofibrat wurde an der Ratte untersucht. Die toxikologischen Befunde dieser Studien mit gleichzeitiger Gabe standen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen derjenigen Studien, bei denen Pravastatin und Fenofibrat einzeln gegeben wurden.

Pravastatin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität lassen sich keine anderen Gefahren für den Patienten erkennen, als diejenigen, die aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus zu erwarten sind. Studien mit wiederholter Gabe weisen darauf hin, dass Pravastatin Hepatotoxizität und Myopathie unterschiedlichen Schweregrades hervorrufen kann, wobei sich wesentliche Wirkungen auf diese Gewebe im Allgemeinen nur bei Dosierungen in Höhe der mindestens 50-fachen maximalen Dosis für den Menschen (in mg/kg) zeigten. *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität erbrachten keinen Nachweis eines mutagenen Potenzials. Eine zweijährige Studie zur Kanzerogenität an Mäusen mit Pravastatin belegt für die Dosen 250 und 500 mg/kg/Tag (> das 310-Fache der maximalen Dosis für den Menschen in mg/kg) statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzellkarzinomen bei männlichen und weiblichen Tieren sowie von Lungenadenomen nur bei weiblichen Tieren. Eine zweijährige Studie zur Kanzerogenität an Ratten belegt für eine Dosis von 100 mg/kg/Tag (der 125-fachen maximalen Dosis für den Menschen in mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzellkarzinomen nur bei männlichen Tieren.

Fenofibrat

Studien zur chronischen Toxizität haben keine relevanten Informationen über eine spezifische Toxizität von Fenofibrat ergeben. Studien zur Mutagenität von Fenofibrat waren negativ. Bei Ratten und Mäusen wurden unter hoher Dosierung Lebertumoren gefunden, die auf eine Peroxisomenproliferation zurückzuführen sind. Diese Veränderungen sind spezifisch für kleine Nager und wurden nicht bei anderen Tierspezies beobachtet. Diese Veränderungen sind daher für die therapeutische Anwendung beim Menschen nicht von Relevanz.

Untersuchungen an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine teratogene Wirkung. Embryotoxische Wirkungen wurden bei Dosierungen im Bereich der maternalen Toxizität beobachtet. Unter hohen Dosierungen wurden eine Verlängerung der Trächtigkeit und Schwierigkeiten bei der Geburt beobachtet. Es wurden keine Anzeichen von auf Wirkungen auf die Fertilität festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Palmitoylascorbinsäure
Povidon (K 29-32)
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz
Magnesiumstearat
Talkum
Triacetin
Natriumhydrogencarbonat
Macrogolglycerollaurate (1500)
Hyprolose
Macrogol (20000)

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin (E 132)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30, 60 und 90 Hartkapseln.
Undurchsichtige weiße HDPE-Flaschen mit 14, 30, 60 und 90 Hartkapseln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Fax +32 (2) 411 28 28

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/679/001-007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. April 2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 0.6 des Risikomanagement-Plans (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Sicherheitsbericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung haben könnten
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die EMA.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln
Pravastatin/Fenofibrat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/679/001 30 Hartkapseln
EU/1/11/679/002 60 Hartkapseln
EU/1/11/679/003 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Pravafenix

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln
Pravastatin/Fenofibrat

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SMB

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

UMKARTON FÜR FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln
Pravastatin/Fenofibrat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Hartkapseln
30 Hartkapseln
60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Pravafenix

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE FÜR 14 UND 30 HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln
Pravastatin/Fenofibrat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Hartkapseln
30 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/679/007 14 Hartkapseln
EU/1/11/679/004 30 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHEN FÜR 60 UND 90 HARTKAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln
Pravastatin/Fenofibrat

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Laboratoires SMB s.a.
rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/679/005 60 Hartkapseln
EU/1/11/679/006 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln Pravastatin/Fenofibrat

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Pravafenix und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Pravafenix beachten?
3. Wie ist Pravafenix einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pravafenix aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST PRAVAFENIX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Der Name Ihres Arzneimittels ist Pravafenix. Es enthält zwei Wirkstoffe: Pravastatin und Fenofibrat. Beide sind Arzneimittel, die den Cholesterin-/Fettstoffwechsel beeinflussen.

Pravafenix wird bei Erwachsenen ergänzend zu einer fettarmen Diät angewendet,

- um den Spiegel des „schlechten“ Cholesterins (LDL-Cholesterins) zu senken. Hierzu senkt das Arzneimittel den Spiegel des Gesamtcholesterins und von Fetten, den Triglyzeriden, im Blut.
- um den Spiegel des „guten“ Cholesterins (HDL-Cholesterins) zu erhöhen.

Was sollte ich über Cholesterin und Triglyzeride wissen?

Cholesterin ist eines von mehreren verschiedenen Fetten im Blut. Das so genannte Gesamtcholesterin setzt sich hauptsächlich aus LDL- und HDL-Cholesterin zusammen.

LDL-Cholesterin wird häufig als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, weil es sich in den Wänden der Arterien ablagern und Plaque bilden kann. Mit der Zeit kann diese Plaque-Ablagerung zu einer Verstopfung der Arterien führen. Hierdurch kann die Durchblutung lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn eingeschränkt oder blockiert werden. Ist die Durchblutung blockiert, kann dies zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen.

HDL-Cholesterin wird häufig als „gutes“ Cholesterin bezeichnet, weil es der Ablagerung von „schlechtem“ Cholesterin in den Arterien entgegenwirkt und vor Herzerkrankungen schützt.

Triglyzeride gehören ebenfalls zu den Fetten im Blut. Sie können bei Ihnen die Gefahr von Herzproblemen erhöhen.

Bei den meisten Menschen zeigen sich zunächst keinerlei Anzeichen für Cholesterinprobleme. Ihr Arzt kann Ihren Cholesterinspiegel mit einem einfachen Bluttest messen. Lassen Sie Ihren Cholesterinspiegel regelmäßig bei Ihrem Arzt kontrollieren.

Pravafenix wird angewendet, falls bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für eine Herzerkrankung besteht und Ihre Cholesterin- und Triglyzerid-Fettspiegel im Blut verbessert werden müssen, wenn

sich bei Ihnen der Spiegel des „schlechten“ Cholesterins mit Pravastatin allein (einem sogenannten Statin, einem cholesterinsenkenden Mittel) angemessen einstellen lässt.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON PRAVAFENIX BEACHTEN?

Pravafenix darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Fenofibrat, Pravastatin oder einen der sonstigen Bestandteile von Pravafenix sind (siehe Abschnitt 6: Weitere Informationen);
- wenn bei Ihnen eine Lebererkrankung vorliegt;
- wenn Sie jünger als 18 Jahre sind;
- wenn bei Ihnen eine Nierenerkrankung vorliegt;
- wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Fibraten (Mitteln, die den Fettstoffwechsel beeinflussen) oder Ketoprofen (einem entzündungshemmenden Wirkstoff, der bei Muskel- und Knochenerkrankungen eingenommen oder auf der Haut angewendet oder aber bei Gicht oder Menstruationsschmerzen eingenommen werden kann) eine Lichtallergie (einer durch Sonnenlicht oder UV-Licht verursachten allergischen Reaktion) oder phototoxische Reaktionen (einer durch Sonnenlicht oder UV-Licht verursachten Hautschädigung) aufgetreten sind;
- wenn bei Ihnen eine Gallenblasenerkrankung vorliegt;
- wenn bei Ihnen eine Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die zu Bauchschmerzen führt) vorliegt;
- wenn Sie schwanger sind oder stillen;
- ;wenn bei Ihnen in der Vergangenheit während der Behandlung mit cholesterinsenkenden Mitteln, sogenannten Statinen (wie Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) oder Fibraten (wie Fenofibrat und Bezafibrat), Muskelprobleme aufgetreten sind.

Pravafenix darf nicht eingenommen werden, wenn eine oder mehrere der oben aufgeführten Bedingungen auf Sie zutreffen. Wenn Sie sich unsicher sind, sprechen Sie vor der Einnahme von Pravafenix mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Kinder

Nehmen Sie Pravafenix nicht ein, wenn Sie unter 18 Jahre alt sind.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Pravafenix ist erforderlich

Bevor Sie mit der Einnahme von Pravafenix beginnen, teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen etwaige medizinische Probleme vorliegen bzw. in der Vergangenheit vorgelegen haben.

- Informieren Sie Ihrem Arzt über alle Ihre Erkrankungen einschließlich Allergien.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie große Mengen Alkohol konsumieren (siehe Abschnitt unten „Bei Einnahme von Pravafenix zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“) oder wenn bei Ihnen in der Vergangenheit eine Lebererkrankung aufgetreten ist.
- Bevor Sie mit der Einnahme von Pravafenix beginnen, sollte Ihr Arzt bei Ihnen einen Bluttest durchführen, um Ihre Leber- und Nierenfunktion zu überprüfen.
- Unter Umständen wird Ihr Arzt bei Ihnen auch Bluttests zur Kontrolle Ihrer Leberfunktion durchführen wollen, nachdem Sie mit der Einnahme von Pravafenix begonnen haben.

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ungeklärte Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche auftreten. In seltenen Fällen können schwerwiegende Muskelprobleme auftreten, u. a. eine Schädigung von Muskelgewebe mit nachfolgender Nierenschädigung, und sehr selten ist es auch zu Todesfällen gekommen.

Das Risiko einer Schädigung von Muskelgewebe ist bei bestimmten Patienten erhöht. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn eines der folgenden Kriterien auf Sie zutrifft:

- Leber- oder Nierenprobleme;
- Schilddrüsenprobleme;
- Sie sind älter als 70 Jahre;
- bei Ihnen sind während einer Behandlung mit einem cholesterinsenkenden Mittel, etwa einem Statin oder Fibrat, Muskelprobleme aufgetreten;

- Wenn Sie derzeit ein Medikament namens Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen [Antibiotikum]) einnehmen/anwenden oder in den vergangenen 7 Tagen eingenommen/angewendet haben.
- Sie oder enge Familienangehörige leiden an einer erblichen Muskelerkrankung;
- Sie haben Alkoholprobleme (regelmäßiger Konsum großer Mengen Alkohol).

Sprechen Sie vor der Einnahme von Pravafenix mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen: eine schwere respiratorische Insuffizienz, d. h. schwere Probleme mit der Atmung, hartnäckiger nicht produktiver Husten, oder eine Verschlechterung Ihres allgemeinen Gesundheitszustands, z. B. Abgeschlagenheit (Müdigkeit), Gewichtsverlust und/oder Kurzatmigkeit oder Fieber, vorliegen. Wenn Sie eines dieser Symptome bei sich bemerken, sollten Sie die Einnahme von Pravafenix abbrechen und Ihren Arzt informieren.

Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wird Sie Ihr Arzt engmaschig auf Diabetes oder ein bestehendes Diabetesrisiko überwachen. Ein Risiko, dass Sie Diabetes entwickeln, besteht, wenn Sie hohe Blutzuckerwerte und erhöhte Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen erhöhten Blutdruck haben.

Bei Einnahme von Pravafenix mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie bereits mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

- Gallensäure bindende Harze wie Colestyramin/Colestipol (Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels), da es die Wirkung von Pravafenix beeinflusst.
- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das häufig bei Patienten nach einer Organtransplantation angewendet wird).
- Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln, z. B. Warfarin, Fluindion, Phenprocoumon oder Acenocoumarol (Blutgerinnungshemmer).
- Antibiotikum wie Erythromycin, oder Clarithromycin zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Fusidinsäure: Während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, dürfen Sie Fusidinsäure (ein Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen [Antibiotikum]) weder einnehmen noch anwenden. Siehe auch Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage.

Bei Einnahme von Pravafenix zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

- Nehmen Sie Pravafenix stets zu einer Mahlzeit ein, da Pravafenix auf nüchternen Magen weniger gut aufgenommen wird.
- Sie sollten Ihren Alkoholkonsum stets auf ein Minimum beschränken. Wenn Sie besorgt darüber sind, wie viel Alkohol Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels trinken dürfen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie sich in diesem Punkt nicht sicher sind, befolgen Sie bitte die Empfehlungen Ihres Arztes.

Schwangerschaft und Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie dürfen Pravafenix nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, schwanger werden wollen oder denken, dass Sie schwanger sein könnten.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder schwanger werden, müssen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mitteilen. Das Arzneimittel muss aufgrund des möglichen Risikos für den Fötus abgesetzt werden.

Sie dürfen Pravafenix nicht einnehmen, wenn Sie stillen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Pravafenix wirkt sich gewöhnlich nicht auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus. Wenn bei Ihnen während der Behandlung Schwindel, verschwommenes Sehen oder

Doppeltsehen auftritt, stellen Sie sicher, dass Sie in der Lage sind, ein Fahrzeug zu führen und Maschinen zu bedienen, bevor Sie einen entsprechenden Versuch unternehmen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Pravafenix

Pravafenix enthält einen Zucker mit dem Namen Lactose. Bitte nehmen Sie Pravafenix erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. WIE IST PRAVAFENIX EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Pravafenix immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

- Bevor Sie mit der Einnahme von Pravafenix beginnen, sollten Sie eine Diät zur Senkung Ihres Cholesterinspiegels befolgen.
- Halten Sie sich während der Einnahme von Pravafenix weiterhin an diese Diät.

Die übliche Dosis für Erwachsene beträgt eine Kapsel einmal täglich während des Abendessens. Schlucken Sie die Kapsel mit Wasser. Es ist wichtig, das Arzneimittel zum Essen einzunehmen, da es auf nüchternen Magen weniger gut wirkt.

Wenn Ihnen Ihr Arzt Pravafenix zusammen mit Colestyramin oder anderen Gallensäure bindenden Harzen (Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterinspiegels) verschrieben hat, nehmen Sie Pravafenix eine Stunde vor oder 4 bis 6 Stunden nach dem Harz. Der Grund hierfür ist, dass Colestyramin oder andere Gallensäure bindende Harze häufig die Aufnahme von Arzneimitteln vermindern, wenn die Einnahme zu schnell hintereinander erfolgt, und so die Aufnahme von Pravafenix beeinträchtigen können. Wenn Sie Mittel gegen Verdauungsstörungen (zur Neutralisierung der Magensäure) einnehmen, nehmen Sie Pravafenix eine Stunde danach ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Pravafenix eingenommen haben, als Sie sollten

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Pravafenix vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die normale Dosis Pravafenix am nächsten Tag zur gewohnten Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Pravafenix abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Pravafenix nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Pravafenix Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Sollten die Nebenwirkungen nach einigen Tagen nicht wieder abklingen, oder fühlen Sie sich in anderer Hinsicht nicht wohl, nehmen Sie die nächste Dosis erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein.

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn bei Ihnen ungeklärte Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche auftreten. In seltenen Fällen können schwerwiegende Muskelprobleme auftreten, u. a. Muskelschädigung mit nachfolgender Nierenschädigung, und sehr selten ist es auch zu Todesfällen gekommen.

Plötzlich auftretende schwere allergische Reaktionen, u. a. Schwellungen im Gesicht, der Lippen, der Zunge oder der Luftröhre, können schwere Atmungsprobleme verursachen. Hierbei handelt es sich um eine sehr seltene Reaktion, die jedoch schwerwiegend sein kann. Tritt eine solche Reaktion bei Ihnen auf, teilen Sie dies Ihrem Arzt unverzüglich mit.

Folgende Nebenwirkungen sind von Wichtigkeit und erfordern sofortige Maßnahmen.

Häufige Nebenwirkungen (tritt bei 1 bis 10 von 100 Anwendern auf)

- Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt: Magen- oder Darmerkrankungen (Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle und Blähungen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Oberbauchbeschwerden mit Blähungen (Dyspepsie), Aufstoßen;
- Wirkungen auf die Leber: Serumtransaminasen erhöht.

Gelegentliche Nebenwirkungen (tritt bei 1 bis 10 von 1 000 Anwendern auf)

- Herzklopfen (Palpitationen), Bildung von Blutgerinnseln in Venen (tiefe Venenthrombose) und Blockieren der Lungenarterien durch Blutgerinnsel (Lungenembolie);
- Ausschlag, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Reaktionen auf Sonnenlicht bzw. UV-Licht (Lichtempfindlichkeitsreaktionen), Anomalien der Kopfhaut/Haare (einschließlich Haarausfall);
- Wirkungen auf das Nervensystem: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen (einschließlich Einschlafprobleme und Alpträume), Kribbeln (Sensibilitätsstörungen);
- Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie), Rückenschmerzen, Veränderungen bei einigen Blutwerten in Labortests in Bezug auf die Muskelfunktion;
- Sehstörungen wie verschwommenes Sehen oder Doppelsehen;
- Nierenprobleme (erhöhte oder verminderte Testwerte bestimmter Enzyme im Körper), Blasenprobleme (schmerzhaftes oder häufiges Wasserlassen, nächtliches Wasserlassen), Sexualstörungen;
- Müdigkeit, Schwäche, grippeähnliche Erkrankung;
- Überempfindlichkeit;
- Erhöhte Cholesterinspiegel im Blut, erhöhte Triglyzeridwerte im Blut, erhöhtes LDL, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (verschiedene Leberenzyme), Leberschmerzen (Schmerzen im rechten Oberbauch mit oder ohne Rückenschmerzen), Gewichtszunahme;
- Fettsucht;
- Muskelentzündung (Myositis), Muskelkrämpfe und Muskelschwäche.

Seltene Nebenwirkungen (tritt bei 1 bis 10 von 10 000 Anwendern auf)

- Hämoglobin (für den Sauerstofftransport verantwortlicher Blutfarbstoff) und Leukozyten (weiße Blutzellen) vermindert.

Sehr seltene Nebenwirkungen (tritt bei weniger als 1 von 10 000 Anwendern auf)

- Leberentzündung (Hepatitis) mit u. U. leichten Symptomen, Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes (Ikterus), Bauchschmerzen und Juckreiz;
- Muskelabbau (Rhabdomyolyse), bestimmte Sehnenprobleme, gelegentlich kompliziert durch Sehnenriss (Ruptur).
- Kribbeln und Taubheitsgefühl (periphere Polyneuropathie).

Mögliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einigen Statinen (ähnliche Art von cholesterinsenkenden Arzneimitteln wie Pravastatin) beobachtet wurden:

- Gedächtnisverlust;
- Depressionen;
- Atemprobleme, u. a. hartnäckiger Husten bzw. Kurzatmigkeit oder Fieber.
- Diabetes: Die Wahrscheinlichkeit ist höher, wenn Sie hohe Blutzuckerwerte und erhöhte Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen erhöhten Blutdruck haben. Ihr Arzt wird Sie entsprechend überwachen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST PRAVAFENIX AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung/Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Pravafenix enthält

- Die Wirkstoffe sind Fenofibrat und Pravastatin. Jede Hartkapsel enthält 40 mg Pravastatin-Natrium und 160 mg Fenofibrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - *Kapselinhalt*: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Palmitoylascorbinsäure, Povidon (K 29-32), Poly(O-carboxymethyl)stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Triacetin, Natriumhydrogencarbonat, Macrogolglycerollaurate (1 500), Hyprollose, Macrogol (20 000).
 - *Kapselhülle*: Gelatine, Indigocarmin (E 132), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Wie Pravafenix aussieht und Inhalt der Packung

Die Kapseln sind Hartgelatine-kapseln mit olivefarbenem Oberteil und hellgrünem Unterteil. Sie enthalten eine wachsartige weiß-beige Masse und eine Tablette. Die Kapseln sind in Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 30, 60 oder 90 Kapseln und in undurchsichtigen-weißen Kunststoffflaschen mit 14, 30, 60 oder 90 Kapseln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Laboratoires SMB s.a.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Brüssel
Belgien

Hersteller

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.