

**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 Nieren-

funktionsstörungen (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 Myoglobinurie 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 ge-

# Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln

messene 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 anzuhaltend, ungeklärte Muskelschmerzen, Muskelpflichtigkeit, 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 Lebertransaminaspiegel 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 Hypertriglyceridämie, 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  $< 60 \text{ ml/min}$  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 (Nüchtern-glucose 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , 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 % [48/4900 Patienten] im Vergleich zu Fenofibrat 1,4 % [67/4895 Patienten];  $p = 0,074$ ) berichtet. Das erhöhte Risiko venöser thrombotischer Ereignisse kann mit dem erhöhten Homocysteinspiegel, einem Risikofaktor für Thrombose, und anderen unbekannten 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 Glu-

cose-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  $C_{\text{max}}$  (121 %) von Pravastatin beobachtet. In einer vergleichbaren Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110 %) und von  $C_{\text{max}}$  (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 Probuco 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 ( $< 1/10\,000$ ).

Siehe Tabelle auf Seite 4 oben

##### 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



## Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln

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 Knochen-erkrankungen	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

Pravastatin und Fenofibrat, die in der EU vorliegen.

Siehe Tabelle unten

Folgende unerwünschte Ereignisse wurden im Zusammenhang mit einigen Statinen berichtet:

- Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Depression

- in Ausnahmefällen interstitielle Lungen-erkrankung, insbesondere bei Langzeit-therapie (siehe Abschnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit hängt davon ab, ob Risikofaktoren vorhanden sind oder nicht (Nüchtern-glucose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 $\alpha$ -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-Chol-

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

Fortsetzung auf Seite 5

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung (Fenofibrat)	Nebenwirkung (Pravastatin)	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Kopfhaut/Haare (einschließlich Haarausfall)	Gelegentlich
	Haarausfall, Licht-empfindlichkeitsreaktionen		Selten
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Muskelerkrankungen (z.B. Myositis, Muskelschwäche)		Gelegentlich
		Rhabdomyolyse, möglicherweise assoziiert mit akutem Nierenversagen infolge Myoglobininurie, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4); Myositis, Polymyositis. Einzelfälle von Sehnenenerkrankungen, 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 9795 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 % [48/4900 Patienten] versus Fenofibrat: 1,4 % [67/4895 Patienten];  $p = 0,074$ ) berichtet.

lesterinspiegel 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 $\alpha$ -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 $\alpha$  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 Zelloberflä-

chen 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 $\alpha$ -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 1637 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, zweiarmlige Studienphase mit *Double-Dummy*- und Parallelgruppendesign 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 auf Seite 6).

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

## Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln

**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 <sup>a</sup> = 120 Mittel (%) ± SE <sup>b</sup>	PRAVASTATIN 40 mg N <sup>a</sup> = 119 Mittel (%) ± SE <sup>b</sup>	Pravafenix versus PRAVASTATIN p-Wert <sup>c</sup>
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 <sub>1</sub> (g/l)	+ 5,5 ± 0,99	+ 2,8 ± 0,97	0,058
Apo B (g/l)	-12,6 ± 1,57	-3,8 ± 1,53	< 0,0001
Apo B/Apo A <sub>1</sub>	-16,3 ± 1,66	-6,0 ± 1,61	< 0,0001
Fibrinogen (g/l)	-8,8 ± 1,80	+ 1,4 ± 1,75	< 0,0001
Hs-CRP (mg/l)	-1,1 ± 0,61	+ 0,6 ± 0,70	0,003

<sup>a</sup> Anzahl der Patienten

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Paarweiser p-Wert ist signifikant, wenn < 0,05

C – Cholesterin

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<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub> und C<sub>max</sub> von Fenofibrin-

säure (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<sub>∞</sub>, AUC<sub>t</sub> und C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>) 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- $\alpha$ -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 Tierarten 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 × H<sub>2</sub>O (E 172)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blisterpackungen  
2 Jahre.

HDPE-Flaschen  
3 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt