

## **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 mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 19 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

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 als Ergänzung zu Diät und anderen nicht-pharmakologischen Behandlungen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduzierung) zur Behandlung von gemischter Hyperlipidämie bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zur Senkung der Triglyzerid- und Erhöhung der HDL-C-Werte, 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). Begrenzte Sicherheitsdaten zu Pravafenix liegen für Patienten > 75 Jahre vor, und es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### *Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)*

Es gibt bei gemischter Dyslipidämie keinen relevanten Nutzen von Pravafenix bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Leberfunktionsstörung, einschließlich biliärer Zirrhose, oder aktive Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierend erhöhter Werte bei Leberfunktionstests (u. a. erhöhte Serumtransaminase), die das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) 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 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 sekundäre 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)-Reduktasehemmers 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 unter Statin- oder Fibratbehandlung, 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).

Statine, einschließlich Pravastatin, dürfen nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach dem Ende einer Behandlung mit Fusidinsäure verabreicht werden. 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 ausgesetzt werden. Es gibt Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten müssen angewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn sie Symptome wie Muskelschwäche, -schmerzen oder Druckempfindlichkeit der Muskulatur bemerken. Die Statin-Therapie kann sieben Tage nach der letzten Fusidinsäure-Gabe wieder aufgenommen werden.

In Ausnahmefällen, wenn eine länger dauernde systemische Behandlung mit Fusidinsäure, z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, notwendig ist, kann die gleichzeitige Gabe von Pravafenix 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.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (*immune-mediated necrotizing myopathy*; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

#### 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 wird 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

Interstitielle Lungenerkrankung wurde im Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen 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. Wenn Gallensteine entdeckt werden, sollte Pravafenix abgesetzt 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.

### 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/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceridwerte, Bluthochdruck) sollten entsprechend den nationalen Richtlinien klinisch und biochemisch überwacht werden.

### Gleichzeitige Anwendung mit Glecaprevir/Pibrentasvir

Die Anwendung von Pravafenix wird bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt werden, nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung mit Glecaprevir/Pibrentasvir kann die Plasmakonzentration von Pravafenix erhöhen und kann zu einer Verstärkung dosisabhängiger Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos einer Myopathie, führen. Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt werden, sollten nicht mehr als 20 mg Pravastatin täglich einnehmen.

### Lactose

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

## **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 auf 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<sub>max</sub> (121 %) von Pravastatin beobachtet. In einer vergleichbaren Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110 %) und von C<sub>max</sub> (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*

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige Gabe von systemisch verabreichter Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht geklärt. Es gab Berichte über Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben.

Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, muss die Behandlung mit Pravastatin während der gesamten Dauer der Fusidinsäure-Behandlung ausgesetzt werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

#### *Glecaprevir/Pibrentasvir*

Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und Glecaprevir/Pibrentasvir kann die Plasmakonzentration von Pravastatin erhöhen und kann zu einer Verstärkung dosisabhängiger Nebenwirkungen, einschließlich des Risikos einer Myopathie, führen. Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt werden, sollten nicht mehr als 20 mg Pravastatin täglich einnehmen. Die Anwendung von Pravastatin wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### *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 Probucool 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

Pravastatin 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, Pravastatin 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, Pravastatin zu einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

#### *Pravastatin*

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 einen zu vernachlässigenden 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**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen (UNW) bei Behandlung mit Pravafenix sind erhöhte Transaminase und Magen-Darm-Störungen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Rahmen klinischer Studien wurden über 1.566 Patienten mit Pravafenix behandelt. Die Nebenwirkungen waren gewöhnlich leicht und vorübergehend.

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, abdominelle 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 Knochenkrankungen	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, Hepatitis	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
		Dermatomyositis	Sehr selten
		Lichenoides Arzneimittelexanthem	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	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	Sehr selten

		Rupturen. Lupus-erythematodes-ähnliches Syndrom	
	Rhabdomyolyse	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	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/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceridwerte, Bluthochdruck in der Vorgeschichte).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **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, Kombinationen; 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-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 $\alpha$ -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.

Es liegen Belege dafür vor, dass die Behandlung mit Fibraten die Häufigkeit von Ereignissen bei koronaren Herzerkrankungen reduziert. Es liegen jedoch keine Hinweise für einen positiven Effekt im Hinblick auf die Gesamt mortalität in der primären oder sekundären Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen vor.

Bei der ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid-Studie handelte es sich um eine randomisierte placebokontrollierte Studie bei 5.518 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die zusätzlich zu Simvastatin mit Fenofibrat behandelt wurden. Bei der Behandlung mit Fenofibrat plus Simvastatin wurden gegenüber der Simvastatin-Monotherapie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des kombinierten primären Endpunkts bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod beobachtet (Hazard Ratio [HR] 0,92; 95%-KI: 0,79 – 1,08;  $p = 0,32$ ; absolute Risikoreduktion: 0,74 %). In der vorab festgelegten Untergruppe dyslipidämischer Patienten, definiert als diejenigen Patienten im untersten Terzil des HDL-C-Werts ( $\leq 34$  mg/dl bzw. 0,88 mmol/l) und im obersten Terzil des TG-Werts ( $\geq 204$  mg/dl bzw. 2,3 mmol/l) zu Studienbeginn, wurde bei der Behandlung mit Fenofibrat plus Simvastatin gegenüber der Simvastatin-Monotherapie eine relative Risikoreduktion von 31 % in Bezug auf das kombinierte primäre Zielkriterium beobachtet (Hazard Ratio [HR] 0,69; 95%-KI: 0,49 – 0,97;  $p = 0,03$ ; absolute Risikoreduktion: 4,95 %). Eine weitere vorab festgelegte Untergruppenanalyse ergab eine statistisch signifikante geschlechtsspezifische Interaktion bei der Behandlung ( $p = 0,01$ ), die auf einen möglichen Behandlungsnutzen der Kombinationstherapie bei Männern hinweist ( $p = 0,037$ ), während bei Frauen für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie ein potentiell höheres Risiko für das Erreichen des primären Endpunkts bestand ( $p = 0,069$ ). In der bereits genannten Untergruppe dyslipidämischer Patienten wurde eine solche Interaktion nicht beobachtet, es gab jedoch keine klaren Belege für den Nutzen einer Behandlung dyslipidämischer Frauen mit Fenofibrat plus Simvastatin; ferner konnte in dieser Untergruppe eine mögliche nachteilige Wirkung nicht ausgeschlossen werden.

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 $\alpha$ -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 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 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).

#### **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 (%) $\pm$ SE <sup>b</sup>	PRAVASTATIN 40 mg N <sup>a</sup> = 119 Mittel (%) $\pm$ 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

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 für Pravafenix eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Erkrankungen des Lipoproteinstoffwechsels und anderen Hyperlipidämien gewährt (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.

### Resorption

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 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<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 resorbiert, und der maximale Serumspiegel wird 1 bis 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Durchschnittlich werden 34 % der oral gegebenen Dosis resorbiert; 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 Resorption unterliegen 66 % von Pravastatin einer *First-pass*-Extraktion durch die Leber, den primären Wirkort sowie den 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 Resorption 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 Fenofibrinsäure 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 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  
Eisen(II,III)-oxid  
Titandioxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

HDPE-Flasche  
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 in Packungen 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 beseitigen.

## **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

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Januar 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, 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 ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte[Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**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. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pravafenix

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**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**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF UF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**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. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Pravafenix

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**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. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**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 UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**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. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Pravafenix 40 mg/160 mg Hartkapseln Pravastatin/Fenofibrat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Pravafenix und wofür wird es angewendet?

Pravafenix 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, wenn Sie ein Erwachsener mit einem erhöhten Risiko für eine Herzerkrankung sind 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 sollten Sie vor der Einnahme von Pravafenix beachten?**

### **Pravafenix darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Fenofibrat, Pravastatin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- 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 (Arzneimitteln, die den Fettstoffwechsel beeinflussen) oder Ketoprofen (einem entzündungshemmenden Arzneimittel, das bei Muskel- und Knochenerkrankungen eingenommen oder auf der Haut angewendet oder aber bei Gicht oder Menstruationsschmerzen eingenommen werden kann) eine Lichtallergie (eine durch Sonnenlicht oder UV-Licht verursachte allergische Reaktion) oder phototoxische Reaktionen (eine durch Sonnenlicht oder UV-Licht verursachte 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 Arzneimitteln, sogenannten Statinen (wie Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin oder Rosuvastatin) oder Fibraten (wie Fenofibrat und Bezafibrat), Muskelprobleme (z.B. Myopathie oder Rhabdomyolyse) aufgetreten sind.

Pravafenix darf nicht eingenommen werden, wenn eine oder mehrere der oben aufgeführten Bedingungen auf Sie zutreffen. Fragen Sie vor der Einnahme von Pravafenix bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Pravafenix einnehmen.

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 Ihren Arzt über alle Ihre Erkrankungen, einschließlich Allergien.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie große Mengen Alkohol konsumieren (wenn Sie mehr als die empfohlene Tagesmenge trinken; fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind) oder wenn bei Ihnen in der Vergangenheit eine Lebererkrankung aufgetreten ist. Siehe auch den Abschnitt unten „Einnahme von Pravafenix zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol“.
- 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.

Informieren Sie ebenfalls Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen eine anhaltende Muskelschwäche auftritt. Zur Diagnose und Behandlung dieses Zustands sind möglicherweise weitere Untersuchungen und Arzneimittel notwendig.

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;
- Sie wenden oder wendeten in den letzten 7 Tagen ein Arzneimittel namens Fusidinsäure (gegen bakterielle Infektionen) an, entweder zum Einnehmen oder als Injektion. Die Kombination von Fusidinsäure und Pravafenix kann zu schwerwiegenden Muskelproblemen führen (Rhabdomyolyse).
- 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, anhaltender 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 Ihr Arzt Sie engmaschig überwachen, wenn Sie Diabetes oder ein Risiko, an Diabetes zu erkranken, haben. Ein Risiko, dass Sie Diabetes entwickeln, besteht, wenn Sie hohe Blutzuckerwerte und erhöhte Blutfettwerte haben, übergewichtig sind und einen erhöhten Blutdruck haben.

### **Kinder und Jugendliche**

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

### **Einnahme von Pravafenix zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie bereits mit einem der folgenden Arzneimittel behandelt werden:

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).
- Ein Antibiotikum wie Erythromycin oder Clarithromycin zur Behandlung bakterieller Infektionen.
- Fusidinsäure: Wenn Sie Fusidinsäure zur Behandlung einer bakteriellen Infektion einnehmen sollen, müssen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels vorübergehend unterbrechen. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann es unbedenklich ist, die Behandlung mit Pravafenix fortzusetzen. Die Anwendung von Pravafenix zusammen mit Fusidinsäure kann selten zu Muskelschwäche, Druckempfindlichkeit der Muskeln oder Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse) führen. Weitere Informationen über Rhabdomyolyse siehe Abschnitt 4.
- Glecaprevir/Pibrentasvir (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Virusinfektion), da es einige Nebenwirkungen, einschließlich Muskelproblemen, verstärken kann.

### **Einnahme von Pravafenix zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

- 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**

Sie dürfen Pravafenix nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein.

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

### **Pravafenix enthält Lactose**

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 Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

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

Die übliche Dosis 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 ein. 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 Menge 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 Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Folgende Nebenwirkungen sind von Wichtigkeit und erfordern sofortige Maßnahmen.**

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn bei Ihnen ungeklärte Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelempfindlichkeit oder Muskelschwäche auftreten. In sehr seltenen Fällen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen) 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.

##### **Weitere Nebenwirkungen**

###### **Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- 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: erhöhte Werte der Serumtransaminasen.

###### **Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Herzklopfen (Palpitationen), Bildung von Blutgerinnseln in Venen (tiefe Venenthrombose) und Verstopfung 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 (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

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

###### **Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- Leberentzündung (Hepatitis), mögliche Symptome sind eine leichte Gelbfärbung der Haut und des Augenweißes (Gelbsucht), Bauchschmerzen und Juckreiz;
- Muskelabbau (Rhabdomyolyse), bestimmte Sehnenprobleme, gelegentlich kompliziert durch Sehnenriss (Ruptur).

- Eine Erkrankung, die durch eine Entzündung der Muskeln und der Haut gekennzeichnet ist (Dermatomyositis).
- Hautausschlag, möglicherweise mit Gelenkschmerzen (Lupus-erythematoses-ähnliches Syndrom);
- Kribbeln und Taubheitsgefühl (periphere Polyneuropathie).

**Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Anhaltende Muskelschwäche;
- Hautausschlag (lichenoides Arzneimittelexanthem).

**Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Anhaltende Muskelschwäche;
- Hautausschlag (lichenoides Arzneimittelexanthem).

**Mögliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einigen Statinen (Arzneimittelgruppe mit cholesterinsenkenden Arzneimitteln, zu der auch Pravastatin gehört) 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.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Pravafenix aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung/Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

**6. Inhalt der Packung und 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; Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz; Magnesiumstearat; Talkum;

Triacetin; Natriumhydrogencarbonat; Macrogolglycerollaurate; Hyprolose; Macrogol (20.000).

- *Kapselhülle*: Gelatine; Indigocarmin (E 132); Eisen(II,III)-oxid (E 172); Titandioxid (E 171); Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).

### Wie Pravafenix aussieht und Inhalt der Packung

Die Kapseln sind Hartgelatinekapseln mit olivfarbenem 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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### България

Synapsis Bulgaria Ltd  
Тел.: + 359.2.444.24.94

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### Magyarország

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

### Danmark

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

### Malta

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### Deutschland

Galephar Pharma GmbH  
Tel: +49 7164 66 26

### Nederland

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

### Eesti

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### Norge

Laboratoires SMB S.A.  
Tlf: + 32.2.411.48.28.

### Ελλάδα

Meditrina Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +30 210 62 69 200

### Österreich

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

### España

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

### Polska

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

### France

### Portugal

Laboratoires SMB S.A.  
Tél: + 32.2.411.48.28.

**Hrvatska**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Ireland**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Ísland**

Laboratoires SMB S.A.  
Sími: + 32.2.411.48.28.

**Italia**

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

**Κύπρος**

Synapsis Trading Limited  
Τηλ: +30 210 67 26 260

**Latvija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

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

**România**

Solartium Group S.r.l.  
Tel: +40 21 211 71 83

**Slovenija**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Slovenská republika**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**United Kingdom**

Laboratoires SMB S.A.  
Tel: + 32.2.411.48.28.

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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