

1. 產品名稱

Pravafen 40 mg/160 mg Hard Capsules。

2. 成份組成與含量

每顆硬膠囊含有 40mg 的 pravastatin sodium 與 160mg 的 fenofibrate。

賦型劑：
每顆硬膠囊含有 19 mg 乳糖。
完整賦型劑列表請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

膠囊劑。
Pravafen 為硬膠囊，膠囊體為淺綠色，膠囊帽為橄欖色，內含蠟狀米白色物質與一錠片。

4. 臨床特性

4.1 適應症

治療混合性高脂血症併有冠心病 [或與冠心病風險相當 (CHD risk equivalent)]，且使用 pravastatin 40mg 單一療法可充分控制 LDL 膽固醇之成人病患，在配合飲食控制下，pravafen 可以降低三酸甘油酯及提升 HDL 膽固醇。

說明

與冠心病風險相當者包括：其他臨床型態的動脈粥狀硬化疾病，如周邊動脈疾病、腹腔動脈瘤及有症狀的頸動脈疾病；糖尿病；或帶有多重危險因子，預期 10 年內罹患 CHD 的風險 > 20%。

使用限制的重要資訊

相較於 statin 單獨療法，併用 statin 與 fenofibrate 以目前資訊來看，對心血管的罹病率與死亡率並未產生額外的效益。

4.2 劑量與用法

開始使用 Pravafen 前，應排除所有可能造成混合型血脂異常的次發性原因，病患必須遵循標準降膽固醇與三酸甘油酯飲食，並且於治療期間繼續維持。

劑量

建議劑量為每日服用一顆膠囊。並且繼續維持開始藥物治療前的飲食控制。
需以血清脂質濃度值監測患者對治療的反應。開始使用 Pravafen 後，通常血脂會快速下降，若 3 個月內無法獲得充足的反應，則應停止用藥。

特殊族群

老年患者 (≥ 65 歲)
開始使用 Pravafen 前應先評估患者的腎功能 (參照第 4.4 節腎臟與泌尿系統異常)。Pravafen 用於 > 75 歲患者的安全資料較有限，應多加注意。

腎功能不全
輕至中度腎功能不全患者與末期腎疾患者 (參照第 4.3 節) 為使用 Pravafen 之禁忌症。

肝功能不全

輕度、中度嚴重肝功能不全為使用 Pravafen 之禁忌症 (參照第 4.3 節)。

兒童族群 (< 18 歲)
Pravafen 用於兒童族群，治療混合型血脂異常的使用經驗仍不充分，不建議使用在小於 18 歲的兒童患者 (參照第 4.3 節)。

用藥方式

建議劑量為每天晚餐時，隨餐服用一顆膠囊。空腹使用時吸收較差，因此 Pravafen 必須與食物併服 (參照第 4.5 與第 5.2 節)。

4.3 禁忌

- 對有效成份或其中任一賦型劑過敏。
- 肝功能不全，包括原發性膽汁性肝硬化或活動性肝臟疾病，包括無法解釋之持續性肝功能檢驗數值上升 (包括血清轉胺酶升高) 超過正常上限值 (upper limit of normal, ULN) 3 倍 (參照第 4.4 節)。
- 兒童與青少年 (年齡小於 18 歲)。
- 腎功能不全。
- 已知使用 fibrate 類藥物或是 ketoprofen 時會產生光過敏或光毒性反應。
- 膽囊疾病 (參照第 4.4 節)。
- 急性或慢性胰臟炎，因嚴重高三酸甘油酯血症造成之急性胰臟炎除外 (參照第 4.4 節)。
- 懷孕或正在哺乳 (參照第 4.6 節)。
- 曾有因使用 statin 類或 fibrate 類藥物造成肌肉病變或橫紋肌溶解之病史，或之前使用 statin 類藥物治療時，曾確認肌酸酐磷酸化激酶 (creatin phosphokinase, CK) 值上升至 ULN 的 5 倍以上 (參照第 4.4 節)。

4.4 特殊警語與使用注意事項

與含有脂肪食物併服或空腹服用時，Pravafen 的藥物動力學特性，與同時服用兩種現行單一成份藥物時不盡相同。正在同時服用 fenofibrate 與 pravastatin 製劑的患者，不可直接改用 Pravafen (參照第 5.2 節)。

肌肉骨骼與結締組織異常

Pravastatin 或 fenofibrate 與其他降血脂藥物相同，皆與肌肉、肌肉病變有關，並有極罕見的比例造成有或無次發性腎功能不全的橫紋肌溶解症。橫紋肌溶解症是一種急性，且可能致命的骨骼肌疾病，可能發生在治療期間的任何時候，特徵為大量肌肉壞死、CK 值大量上升 (通常 > 30 或 40 倍 ULN)，引起肌蛋白尿症。

併用 fibrate 類藥物與 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) 還原酶抑制劑時，造成肌肉毒性的風險更高。病患出現疼痛、觸痛、肌肉無力或肌肉抽筋等無法解釋的肌肉症狀時，應考慮是否為肌肉病變。此時應測量患者之 CK 值 (參照下文內容)。

因此，開始 Pravafen 治療前應審慎評估用藥之相對益處與風險，並應監測患者是否出現任何肌肉毒性的徵兆。某些因子，如年齡 > 70 歲、腎功能不全、肝功能不全、甲狀腺功能低下、曾有使用 statin 或 fibrate 類藥物造成肌肉毒性的病史、個人或家族史中有遺傳性肌肉疾病、酒精成癮等，可能會提高肌肉毒性的風險，這類患者開始使用合併療法前，應先測量 CK 值 (參照下文內容)。
Pravastatin 絕不可與全身性 fusidic acid 併用。曾有併用藥物患者發生橫紋肌溶解 (包括部份死亡案例) 的報告 (參閱第 4.5 節)。如評估認為患者必須使用全身性 fusidic acid 時，應於 fusidic acid 治療期間停用 statin 類藥物。應建議患者發現任何肌肉無力、疼痛或觸痛的症狀時，必須立即諮詢醫療人員。

使用最後一劑 fusidic acid 後 7 天可重新開始使用 statin 療法。某些特殊情況下必須長期使用 fusidic acid 時 (例如治療嚴重感染)，只有在依患者個人狀態進行過評估，且有嚴密的醫療監控下，才能併用 pravastatin 與 fusidic acid。

開始治療前

開始治療前應測量 CK 值。開始進行合併治療後，若 CK 濃度上升，此基準值也可作為有用的參考。測量 CK 值時，詮釋數值應注意其他可能會造成暫時性肌肉損傷的因素，如劇烈運動或肌肉外傷，有需要時應重新測量。若基準點時 CK 值顯著升高至 > 5 倍 ULN，應於 5 至 7 天後重新評估。若確認數值的確過高，則絕不可開始用藥 (參照第 4.3 節)。

治療中

開始合併治療的前 12 個月，建議每 3 個月例行測量一次 CK 值，後續追蹤則由醫師依臨床評估而定。應建議患者，一旦發生無法解釋的肌肉疼痛、無力或抽筋時，需立刻回報醫師。此時應為患者測量 CK 值。
若確認 CK 值明顯升高 (> 5 倍 ULN)，則必須停用 Pravafen。如果肌肉症狀嚴重且造成日常生活不適，無論 CK 檢驗結果如何，皆應考慮是否停止治療。此類患者若疑似患有遺傳性肌肉疾病，則不建議重新開始使用 Pravafen。

肝臟異常

Pravastatin 和 fenofibrate 與其他降血脂藥物相同，皆曾有部份患者產生轉胺酶濃度中度升高的案例報告，建議所有病人於起始治療前接受肝功能檢測，並告知病人於治療時應注意是否出現肝損傷之症狀，疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深或黃疸等。大多數案例不需停藥，肝臟轉胺酶濃度便可回復至治療前的數值。

開始治療的前 12 個月，建議每 3 個月例行測量一次轉胺酶濃度，後續追蹤則由醫師依臨床評估而定。
患者轉胺酶濃度升高時應特別小心，若天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST) 與 丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, ALT) 升高至大於 3 倍 ULN 以上且持續時，應停止用藥。
Pravafen 用於有肝臟疾病病史，或大量飲酒的患者時，應特別注意。

胰臟炎

曾有使用 fenofibrate 或 pravastatin 的患者發生胰臟炎之案例報告 (參照第 4.3 節)。產生胰臟炎，可能來自無法有效治療患者的嚴重高三酸甘油酯血症、藥品的直接效果、膽道結石或膽泥造成膽道阻塞的次發性現象。

腎臟與泌尿系統異常

Pravafen 禁忌用於腎功能不全患者 (參照第 4.3 節)。開始治療的前 12 個月，建議每 3 個月例行測量一次肌酸酐廓清率，後續追蹤則由醫師依臨床評估而定。若患者之肌酸酐廓清率 < 60ml/min，應停止用藥。

間質性肺病

某些 statin 類藥物，特別是長期使用時，有極少數之間質

性肺病的案例報告 (參照第 4.8 節)。症狀表現包括呼吸困難、無分泌物之咳嗽、整體健康狀態惡化 (虛弱、體重減輕與發燒)。若懷疑患者發生間質性肺病，應停止 Pravafen 治療。

膽結石

Fenofibrate 可能會增加膽汁中的膽固醇排出量，有可能造成膽結石。若懷疑患者發生膽結石，應進行膽囊檢查。若發現膽結石，應停用 Pravafen。

靜脈栓塞發作

在 FIELD 試驗中，使用 fenofibrate 者，肺栓塞的發生率統計顯著上升 (安慰劑組 0.7%，fenofibrate 組 1.1%，p=0.022)，深層靜脈栓塞的發生率較高，但無統計顯著性 (安慰劑組 1.0%，4900 名患者中的 48 人；fenofibrate 組 1.4%，4895 名患者中的 67 人；p=0.074)。靜脈栓塞之風險升高，可能與同型半胱氨酸 (homocysteine) 濃度 (已知為栓塞的危險因子) 升高，或是其他未知的因素有關。這項結果的臨床顯著性仍未知。因此，有肺栓塞病史的患者用藥時需特別小心。

糖尿病 (醣化血色素 HbA1c 上升)

病患接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥品) 治療後，曾有醣化血紅素及 / 或空腹血漿血糖值上升的情況。某些證據顯示 statin 類的藥物會提高某些有高糖尿病風險患者的血糖，也可能造成原糖尿病控制良好者發生高血糖。但 statin 類藥物能降低血管疾病風險的好處超過造成糖尿病的風險的壞處，因此不需要為了糖尿病風險停用 statin 類治療。有風險的患者 (空腹血糖 5.6 至 6.9mmol/L、BMI>30kg/m²、三酸甘油酯過高、高血壓) 應依各國相關治療指引進行臨床與生化數值的監測。

可逆性認知障礙

曾有少數上市後研究顯示，使用 statin 類藥品與認知功能障礙 (如：記憶力減退、健忘、記憶障礙、認知混亂等) 可能有關。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定 (症狀發生可為 1 天至數年，症狀緩解時間中位數為 3 週)。

乳糖

本產品內含乳糖。因此患有罕見遺傳性疾疾病，如半乳糖不耐症 (galactose intolerance)、Lapp 乳糖酵素缺乏症 (Lapp lactase deficiency) 或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良 (glucose-galactose malabsorption) 的患者，不可服用本產品。

4.5 與其他藥物之交互作用及其他形式之交互作用

Pravafen 並未進行過正式的交互作用研究；但在臨床試驗中，患者併用產品之有效成份，並未出現任何非預期的交互作用。下列內容來自個別有效成份 (fenofibrate 與 pravastatin)。

與 pravastatin 有關的交互作用

Colestyramine / Colestipol

併用會造成 pravastatin 的生體可用率下降約 40 至 50%。服用 colestyramine 前 1 小時或後 4 小時，或服用 colestipol 前 1 小時服用 pravastatin，生體可用率或療效沒有臨床顯著的下降。

Ciclosporin

併用 pravastatin 與 ciclosporin 會使 pravastatin 的全身暴露量增加約 4 倍。部份患者的增加幅度可能更大。建議併用這兩種藥物的患者進行臨床與生化數值監測。

經細胞色素 P450 代謝的產品

Pravastatin 經細胞色素 P450 系統代謝的程度不具臨床顯著性。因此在穩定的 pravastatin 治療中，加入經由細胞色素 P450 系統代謝的藥物，或是細胞色素 P450 系統抑制劑時，pravastatin 的血中濃度不會有顯著變化，此結果與其他 statin 類藥物相同。Diltiazem、verapamil、itraconazole、ketoconazole、蛋白酶抑制劑、葡萄柚汁等 CYP3A4 受質或抑制劑，以及 CYP2C9 抑制劑 (如 fluconazole) 已經過研究證實，與 pravastatin 不會產生藥物動力學上的交互作用。Pravastatin 與 erythromycin 的兩個交互作用實驗的其中之一，觀察到 pravastatin 的血中濃度曲線下面積 (area under the curve, AUC) (70%) 與 Cmax (121%) 顯著增加。以 clarithromycin 進行的類似試驗，亦觀察到 pravastatin AUC (110%) 與 Cmax (127%) 的顯著上升。雖然這些變化十分輕微，但併用 pravastatin 與 erythromycin 或 clarithromycin 仍需多加注意。

Fusidic acid

Pravastatin 與 fusidic acid 的交互作用會提高橫紋肌溶解症的風險。併用全身性 fusidic acid 和 statin 類藥物時，可能會提高橫紋肌溶解症等肌肉病變的風險。此二類併用時，兩種藥物的血中濃度都會升高，造成此交互作用 (作用來自藥物效力學、藥物動力學或兩者皆有) 的機轉仍未知。曾有併用兩類藥物的患者發生橫紋肌溶解 (包括部份死亡案例) 的報告。

患者必須使用 fusidic acid 時，應於 fusidic acid 治療期間停用 statin 類藥物。另請參閱第 4.4 節。

其他藥品

Pravastatin 與 acetylsalicylic acid、制酸劑 (於服用 pravastatin 前 1 小時服用)、nicotinic acid 或 probucol 併用的交互作用試驗中，生體可用率並無顯著變化。

HIV 蛋白酶抑制劑

與 HIV 蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir 及 nefazodone 等併用時會減少本品的排除，增加肌病的風險。

與 fenofibrate 有關的交互作用

膽酸結合樹脂

膽酸結合樹脂會降低許多藥物的吸收程度，併用 fenofibrate 時，應於服用樹脂前 1 小時或後 4 至 6 小時服用 fenofibrate，以免樹脂干擾 fenofibrate 的吸收。

口服抗凝血藥物

Fenofibrate 會促進口服抗凝血藥物的效果，可能會提高出血的風險。建議開始治療時，將口服抗凝血藥物的劑量降低約三分之一，再依 INR 值 (International Normalised Ratio) 的監測結果，視需要調整。因此建議 fenofibrate 不要與此類藥物併用。

Ciclosporin

曾有多數併用 fenofibrate 與 ciclosporin 時，發生可逆之嚴重腎功能不良的案例報告。因此併用時需密切監測患者的腎功能，若實驗室檢驗值有顯著變化時，應停用 fenofibrate。

HMG-CoA 還原酶抑制劑與其他 fibrates

當與其他 fibrate 或與 HMG-CoA 併用時，肌肉毒性的危險性會上升。當合併使用時需謹慎，且要嚴密監測患者肌肉毒性的徵兆。

Glitazones

曾報導有些案例在併用 fenofibrate 與 glitazones 時發生可逆、矛盾的減少 HDL 膽固醇。因此，當這兩者之其中一個要併用一個時，建議要監測 HDL-cholesterol 濃度，且當 HDL 膽固醇濃度太低時應停止任何治療。

食物交互作用

Pravafen 必須與食物併服，因為食物可增加 fenofibrate 的生體可用率 (參照第 4.2 與第 5.2 節)。
所有的臨床試驗皆指示患者於晚餐時服用 Pravafen，並且必須繼續維持於治療前開始的飲食控制。由於現有的安全性與療效資料，皆來自與食物併服，並且進行飲食控制，建議 Pravafen 應與食物併服 (參照第 4.2 與第 5.2 節)。

4.6 生育、妊娠與授乳

懷孕

Pravafen

目前尚無孕婦併用 pravastatin 與 fenofibrate 的資料。併用療法並未進行生殖毒性試驗。對於人類的潛在風險仍未知。因此，由於 pravastatin 禁用於孕婦，懷孕期間亦應禁用 Pravafen (參照第 4.3 節)。

Pravastatin sodium

懷孕期間禁用 pravastatin，不可用於有機會懷孕的婦女，除非患者不可能懷孕，並且必須告知患者潛在風險。建議用於有機會懷孕的婦女時應特別小心，確保患者充分瞭解懷孕期間使用 pravastatin 的風險。由於 pravastatin 對胎兒有潛在風險，若患者計畫懷孕或懷孕，應立即告知醫師，並且停用 pravastatin。

Fenofibrate

尚無孕婦使用 fenofibrate 的資料。動物試驗並未發現致畸胎性。對母體有毒性的劑量範圍有胚胎毒性 (參照第 5.3 節)。對於人類的潛在風險仍未知。

哺乳

Pravafen

Pravafen 並未進行哺乳之動物試驗。考慮到哺乳期間禁用 pravastatin，哺乳期間亦應禁用 Pravafen (參照第 4.3 節)。

Pravastatin sodium

少量 pravastatin 會分泌至人類母乳中，因此哺乳期間禁用 pravastatin (參照第 4.3 節)。

Fenofibrate

Fenofibrate 會分泌至雌大鼠的乳汁中。尚無 fenofibrate 或其代謝物是否會分泌至人類母乳中的資料。

生育能力

Fenofibrate 與 pravastatin 的生殖毒性試驗，皆未發現對生育能力的影響 (參照第 5.3 節)。尚無併用 fenofibrate 與 pravastatin 的生育相關資料。

4.7 對駕駛與操作機械能力的影響

Pravafen 對駕駛與操作機械的能力沒有不良影響。但駕駛交通工具與操作機械時，應留意用藥期間可能發生暈眩與視覺障礙。

4.8 不良反應 (Undesirable effects)

臨床試驗中共有超過 1,566 名患者使用 Pravafen。不良反應通常為輕微且暫時性的反應。

Pravafen 的整體不良反應

臨床試驗中曾有下列臨床不良反應報告。

不良反應發生率定義如下：十分常見 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見 (≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、十分罕見 (< 1/10,000)。

系統器官分類	不良反應	發生率
免疫系統異常	過敏反應	不常見
代謝與營養異常	糖尿病惡化、肥胖	不常見
精神異常	睡眠障礙，包括失眠與夢魘	不常見
神經系統異常	暈眩、頭痛、皮膚感覺異常	不常見
心臟異常	心悸	不常見
腸胃道異常	腹脹、腹瀉、上腹痛、便秘、腹部不適、口乾、消化不良、打嗝、脹氣、噁心、腹部不適、嘔吐	常見
肝膽異常	轉胺酶升高	常見
皮膚與皮下組織異常	肝臟痛、γ 羧胺轉轉移酶 (gammaglutamyl transferase) 升高	不常見
肌肉骨骼、結締組織與骨骼異常	搔癢、蕁麻疹、關節痛、背痛、肌酸酐磷酸化激酶血中濃度升高、肌肉抽筋、肌肉骨骼疼痛、肌痛、肢端疼痛	不常見
腎臟與泌尿系統異常	肌酸酐血中濃度升高、肌酸酐腎廓清率下降、肌酸酐腎廓清率升高、腎衰竭	不常見
整體異常與給藥部位異常	虛弱、疲倦、類流感症狀	不常見
檢驗	血膽固醇升高、血三酸甘油酯升高、低密度脂蛋白升高、體重增加	不常見

重要不良反應說明

骨骼肌：曾有肌酸酐磷酸化激酶 (creatin phosphokinase, CK) 顯著且持續升高的少數案例報告。臨床試驗中，Pravafen 組中有 1.92% 的患者 CK 值顯著升高 (CK ≥ 3 倍 ULN，≤ 5 倍 ULN)。Pravafen 組中有 0.38% 的患者 CK 值升高達到臨

床重要的程度 (CK ≧ 5 倍 ULN , ≦ 10 倍 ULN) 。Pravafen 組中有 0.06% 的患者 CK 值升高達到臨床重要的程度 (CK ≧ 10 倍 ULN 但無肌肉症狀) (參照第 4.4 節)。

肝臟反應：曾有血清轉胺酶顯著且持續升高的少數案例報告。臨床試驗中，Pravafen 組中有 0.83% 的患者血清轉胺酶顯著升高 (ALT 或 AST ≧ 3 倍 ULN , ≦ 5 倍 ULN) 。Pravafen 組中有 0.38% 的患者血清轉胺酶升高達到臨床重要的程度 (ALT 或 AST ≧ 5 倍 ULN) (參照第 4.4 節)。

本固定劑量複方中，個別有效成份的補充資訊

Pravafen 內含 pravastatin 與 fenofibrate。臨床試驗與上市後經驗中，使用含有 pravastatin 或 fenofibrate 之產品的其他相關不良反應，且使用 Pravafen 也可能發生的反應列於下表。發生率資料來自歐盟的 pravastatin 與 fenofibrate 產品特性摘要 (Summary of Product Characteristics)。

系統器官分類	不良反應 (Fenofibrate)	不良反應 (Pravastatin)	發生率
血液與淋巴系統異常	血紅素下降、白血球數下降		罕見
神經系統異常	虛弱與暈眩		罕見
		多發性週邊神經病變	非常罕見
眼部異常		視覺障礙 (包括視線模糊與複視)	不常見
血管異常	血管栓塞 (肺栓塞、深層靜脈栓塞) *		不常見
呼吸系統、胸腔與縱隔異常	間質性肺部病變		未知
肝膽異常	膽結石		不常見
		黃疸、猛爆性肝臟壞死	十分罕見
	黃疸、膽結石併發症 (如，膽囊炎、膽道炎、膽絞痛等)		未知
皮膚與皮下組織異常		皮疹、頭皮或毛髮異常 (包括禿髮)	不常見
肌肉骨骼、結締組織與骨骼異常	禿髮、光敏感反應		罕見
	肌肉異常 (如，肌炎、肌肉無力)		不常見
		橫紋肌溶解，可能引起肌蛋白尿症，繼而引發急性腎衰竭、肌肉病變 (參照第 4.4 節)；肌炎、多發性肌炎。少數案例發生肌腱異常，有時是因肌腱斷裂引發。	十分罕見
	橫紋肌溶解		未知
腎臟與泌尿系統異常		排尿異常 (包括排尿困難、頻尿、夜尿)	不常見
生殖系統與乳房異常	性功能障礙	性功能障礙	不常見
整體異常		疲倦	不常見
檢驗	血中尿素升高		罕見

*FIELD 試驗 (fenofibrate 之臨床試驗) 針對 9795 名第二型糖尿病患進行隨機分配，安慰劑對照試驗。Fenofibrate 組的胰臟炎發生率顯著高於安慰劑組 (0.8% vs. 0.5%；p = 0.031)。該試驗同時發現，fenofibrate 組之肺栓塞的發生率統計顯著升高 (安慰劑組 0.7%，fenofibrate 組 1.1%；p = 0.022)，深層靜脈栓塞的發生率亦較高，但未達統計顯著水準 (安慰劑組 1.0%[4900 名患者中的 48 人]，fenofibrate 組 1.4%[4895 名患者中的 67 人]；p = 0.074)。

部份 statin 類藥物曾通報下列不良反應：

惡夢、失憶、憂鬱。

少數間質性肺病案例，特別是經過 statin 類藥物長期治療 (參照第 4.4 節)。

糖尿病：發生率取決於是否有風險因子 (空腹血糖值 ≥ 5.6mmol/L、BMI>30kg/m2、三酸甘油酯過高、高血壓病史)。

4.9 過量

若用藥過量，應給予症狀與支持療法。

Pravastatin

用藥過量的案例報告皆未出現症狀，且未造成檢驗值異常。目前尚無已知的解毒劑。若懷疑用藥過量，則應依據症狀進行治療，依狀況給予適當的支持療法。

Fenofibrate

目前尚無已知的解毒劑。若懷疑用藥過量，則應依據症狀進行治療，依狀況給予適當的支持療法。Fenofibrate 無法以血液透析排除。

5. 藥理特性

5.1 藥物效力學特性

藥物治療學分類：脂質調節劑，HMG CoA 還原酶抑制劑與其他脂質調節劑之複方製劑，ATC 編碼：C10BA03

藥物效力學作用

Pravafen 內含 pravastatin 與 fenofibrate，兩者作用機轉不同，在降低血清脂質方面具有加成效果。以下說明 Pravafen 中，個別有效成份的藥物效力學與藥物動力學特性。

Fenofibrate

Fenofibrate 是一種纖維酸 (fibric acid) 衍生物，在人體中藉由活化 α 型過氧化體增生活化受體 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha, PPARα)，發揮脂質調節作用。針對 fenofibrate 與脂蛋白類型進行的研究發現，fenofibrate 可降低 LDL 與 VLDL 膽固醇，通常可提高 HDL，降低 LDL 與 VLDL 三酸甘油酯。整體效果為降低低密度及超低密度脂蛋白相對於高密度脂蛋白的比例。基因轉殖鼠的生物體內試驗，以及人類體外培養肝細胞試驗發現的 PPARα 活化作用，可解釋臨床應用 fenofibrate 時展現的降血脂特性。藉由此機轉，fenofibrate 活化脂蛋白酯酶 (lipoprotein lipase)，降低 Apoprotein C-III 生成，進而促進脂肪分解 (lipolysis)，並促使含有三酸甘油酯的顆粒由血漿中排除。活化 PPARα 亦可促進 Apoprotein A-I、A-II 與 HDL 膽固醇合成。

以 Pravafen 40mg/160mg 或 Pravastatin 40mg 治療後，患者以基準點至第 12 週的數值平均百分比變化

	Pravafen 40mg / 160mg 人數 ^a = 120 平均值 (%) ± 標準誤 ^b	PRAVASTATIN 40mg 人數 ^a = 119 平均值 (%) ± 標準誤 ^b	Pravafen 與 PRAVASTATIN 比較之 p 值 ^c
Non-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
TC(mg/dl)	-9.9±1.37	-4.4±1.38	0.006
Apo A1(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 A1	-16.3±1.66	-6.0±1.61	<0.0001
Fibrinogen(g/L)	-8.8±1.80	+ 1.4±1.75	<0.0001
Hs-CRP(mg/L)	-1.1±0.61	+0.6±0.70	0.003

^a 病患人數。

^b 以 Pravafen 40mg / 160mg 或 Pravastatin 40mg 治療 12 週後，相較於 Pravastatin 40mg 治療 8 週後測量之基準點數據的平均百分比變化 (最小平方平均 ± 標準誤)。

^c 配對比較之 p 值 < 0.05 者，具統計顯著意義。

另一相似的多中心試驗亦證明了 Pravafen 40mg / 160mg 的療效，試驗在美國進行，為期 64 週，包括 12 週隨機分配雙盲期，針對混合型血脂異常患者，比較 Pravafen 40mg / 160mg、Fenofibrate 160mg 單一療法與 Pravastatin 40mg 單一療法。該試驗亦證實 Pravafen 40mg / 160mg 相較於 Pravastatin 40mg 或 Fenofibrate 160mg 單一療法，改善主要血脂參數的效果更佳。

兒童族群

兒童族群用藥資訊請參照第 4.2 及 4.3 節。

5.2 藥物動力學特性

Fenofibrate 與 pravastatin 併用時，並未發現臨床顯著的藥物動力學交互作用。

吸收

單次給藥試驗發現，Pravafen 與同時服用 fenofibrate 與 pravastatin 具生體相等性。但在反覆投與試驗中，Pravafenix 與同時服用兩種藥品不具生體相等性，多次給藥後，複方之 fenofibrate 的生體可用率降低 20%。原因來自飲食中的脂肪。

因此 FDC(Pravafen) 與同時服用 fenofibrate 和 pravastatin 兩種單一成份製劑，不可直接相互替換。

Pravafen 之飯後與空腹單次投與藥物動力學試驗，結果顯示食物會影響 FDC 吸收的速率與程度。單次投與 Fenofibrate-Pravastatin 160 / 40mg 複方製劑，空腹時 fenofibric acid 的生體可用率較低。Fenofibric acid 之 AUC_t、AUC_∞、C_{max} (單點估計值) 的降幅分別為 30.94%、10.9% 與 68.71%。

單次投與測試產品 Fenofibrate / Pravastatin 160 / 40mg，空腹時 pravastatin 的生體可用率大於飯後給藥。AUC_∞、AUC_t、C_{max} 的增加幅度分別為 111.88%、114.06% 與 115.28%。與其他含有 fenofibrate 的產品相同，本固定劑量複方產品建議與食物併服，因為與食物併服可增加 fenofibrate 的生體可用率，且不影響 pravastatin 的降血脂效果。

Pravastatin

Pravastatin 以活性型態口服。服藥後吸收快速，1 至 1.5 小時達到最高血中濃度。平均有 34% 的口服量被吸收，絕對生體可用率為 17%。

腸胃道中有食物時會降低 pravastatin 的生體可用率，但食物不會影響降膽固醇的療效。

Pravastatin 吸收後有 66% 經肝臟首渡效應 (first-pass extraction) 排除，肝臟為主要作用位置，是膽固醇合成與 LDL 膽固醇排除的主要部位。體外試驗發現 pravastatin 經主動運輸進入肝細胞，其他細胞吸收的程度較低。由首渡效應的現象推斷，pravastatin 的血中濃度可預測降血脂作用的程度有限。血中濃度與劑量呈正比。

Fenofibrate

口服後 4 至 5 小時達到最高血中濃度 (C_{max})。連續服藥後，所有試驗對象的血中濃度皆維持穩定。

與食物併服時，fenofibrate 的生體可用率增加。效果與食物中脂肪含量有關，脂肪越多，fenofibrate 的生體可用率越高。

分佈

Pravastatin

血液中有約 50% 的 pravastatin 與血漿蛋白結合。分佈體積約為 0.5l/kg。有少量 pravastatin 會進入人類母乳中。

Fenofibrate

Fenofibric acid 血漿白蛋白結合率高，大於 99%。

代謝與排除

Pravastatin

Pravastatin 經細胞色素 P450 代謝程度不顯著，亦非 P-glycoprotein 之受質或抑制劑，但為其他運輸蛋白的受質。

口服後，起始劑量的 20% 由尿液排除，70% 由糞便排除。口服 pravastatin 之血漿排除半衰期為 1.5 至 2 小時。

靜脈給藥後，給藥劑量的 47% 經腎臟排除，53% 代謝後經膽汁排除。Pravastatin 的主要降解產物為 3-α-hydroxy 同質異構代謝物。此代謝物抑制 HMG-CoA 還原酶的能力為原化合物的 10 分之一至 40 分之一。

Pravastatin 的全身廓清率為 0.81 l/h/kg，腎廓清率為 0.38 l/h/kg，經腎小管分泌。

Fenofibrate

血漿中無法測得原態 fenofibrate，主要代謝物為 fenofibric acid。藥物多數由尿液排出。幾乎所有的藥物會在 6 天內全部排除。Fenofibrate 之主要代謝型態為 Fenofibric acid

約有 20% 高血脂患者的血漿尿酸值過高，特別是第四型高血脂患者。Fenofibrate 具有促尿酸排泄作用 (uricosuric effect)，因此用於此類患者具有此附加效益。

Pravastatin

Pravastatin 是 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還原酶的競爭性抑制劑，此酵素負責催化膽固醇合成之早期速率限制步驟，pravastatin 以兩種方式發揮降血脂作用。第一，可逆且專一性競爭抑制 HMG-CoA 還原酶，適度降低細胞內膽固醇的合成。進而提高細胞表面的 LDL – 受體數，促進由受體媒介的血中 LDL – 膽固醇分解與清除作用。

第二，pravastatin 可抑制 LDL – 膽固醇前驅物，即 VLDL – 膽固醇在肝臟中的合成，進而抑制 LDL 生成。

在健康受試者與高膽固醇患者身上，pravastatin 皆可降低下列脂質參數：總膽固醇、LDL – 膽固醇、apolipoprotein B、VLDL – 膽固醇與三酸甘油酯；並提高 HDL – 膽固醇與 apolipoprotein A。

Pravafen

Pravastatin 與 fenofibrate 的作用彼此互補。Pravastatin 降低 LDL-C 與總膽固醇的效果較佳，但對 TG 與 HDL-C 的效果較差，fenofibrate 則在降低 TG 與提高 HDL-C 方面非常有效，但對 LDL-C 的效果較差。此外，fibrate 類藥物具有調節 LDL-C 顆粒大小與密度的作用，降低其導致動脈粥狀硬化的可能性。

併用 fibrate 類與 statin 類藥物也協同促進 PPARα 受體基因轉錄活性。

臨床療效與安全性

共進行過四個使用 Pravafen 40mg / 160mg、Pravastatin 40mg、Simvastatin 20mg 的多中心臨床試驗：三個試驗包括 12 週隨機分配，雙盲活性藥物對照期，以及延伸開放標記試驗期；另一個試驗為 24 週開放標記試驗。在歐洲與美國，共計收案 1637 名使用 pravastatin 40mg 單一療法或 simvastatin 20mg 仍無法妥善控制病情的患者。

歐洲的多中心 64 週樞紐臨床試驗，包括 12 週隨機分配，雙盲雙虛擬，二組平行對照試驗期，248 名高血管疾病風險的混合型高血脂患者，隨機分配至 Pravafen 40mg / 160mg 組或 pravastatin 40mg 組。只有使用 pravastatin 40mg (每天一錠) 治療 8 週後，仍無法達到 NCEP ATP III 之 LDL-C 與三酸甘油酯控制目標 (LDL > 100mg/dl 且 TG > 150mg/dl) 的患者，才會進入隨機分配。比較 Pravafen 40mg / 160mg 組與 pravastatin 40mg 組，發現：Pravafen 可顯著降低 non-HDL-C、LDL-C、TG，並顯著提昇 HDL-C，效果優於 pravastatin 40mg (下表)。

與其葡萄糖醛酸共轍物 (glucuronide conjugate)。老年患者血漿清除之 fenofibric acid 幾乎皆未受進一步代謝。Fenofibric acid 之血漿排除半衰期約為 20 小時。單次給藥與連續給藥動力學試驗，顯示此藥物並無蓄積性。Fenofibric acid 無法經由血液透析排除。

5.3 臨床前安全性資料

以大鼠試驗評估併用 pravastatin 與 fenofibrate 的安全性。併用之毒理學試驗結果，與單獨投與 pravastatin 或 fenofibrate 的結果一致。

Pravastatin

根據一般安全性藥理試驗、反覆給藥毒性試驗、生殖毒性試驗的結果，除藥理作用機轉產生的效果之外，對患者沒有產生其他毒性的風險。

重複劑量毒性試驗結果顯示，pravastatin 可能造成程度不一的肝臟毒性與肌肉病變；整體而言，只有在劑量超過人類最高用量 (mg/kg) 50 倍以上時，才會對這些組織產生實質影響。生物體外與體內遺傳毒性試驗並未發現顯著的致突變性。Pravastatin 的小鼠 2 年致癌性試驗發現，劑量達 250 與 500mg/kg/ 日 (> 大於人類最高用量 310 倍) 時，雌鼠與雄鼠的肝細胞癌，以及雌鼠的肺腺癌發生率顯著上升。大鼠的 2 年致癌性試驗，發現使用 100mg/kg/ 日 (人類最高用量的 125 倍) 時，雄鼠的肝細胞癌發生率顯著上升。

Fenofibrate

Fenofibrate 之慢性毒性試驗並未發現特定之顯著毒性。Fenofibrate 的致突變性試驗結果為陰性。大鼠與小鼠的試驗中，高劑量時產生肝臟腫瘤，與過氧化酶增生有關。此結果僅限於小型啮齒類，於其他動物並未發現。此現象與人類治療使用無關。

小鼠、大鼠與兔試驗並未發現任何致畸胎性。對母體有毒性的劑量觀察到胚胎毒性。高劑量時發現孕期延長與生產困難。並未發現任何對生育能力的影響。

6. 製劑

6.1 賦型劑列表

膠囊內容物
單水乳糖 (Lactose monohydrate)
微晶纖維素 (Cellulose microcrystalline)
抗壞血酸棕櫚酸 (Ascorbyl palmitate)
Povidone K29-32
甘醇酸澱粉鈉 (Sodium starch glycolate)
硬脂酸鎂 (Magnesium stearate)
滑石粉 (Talc)
三乙酸甘油酯 (Triacetin)
碳酸氫鈉 (Sodium hydrogen carbonate)
Lauroyl macroglyglycerides Type 1500
羥甲基纖維素 (Hydroxypropylcellulose)
Macrogol 20 000
膠囊殼
明膠 (Gelatine)
靛胭脂 (Indigo carmine)(E132)
氧化鐵黑 (Black iron oxide)(E172)
二氧化鈦 (Titanium dioxide)(E171)
氧化鐵黃 (Yellow iron oxide)(E172)

6.2 不相容性

不適用本項

6.3 效期

HDPE 瓶裝

3 年。

儲存之特殊注意事項

本品須保存於 25°C 以下原包裝內。

6.5 包材特性與成份

HDPE 瓶裝，內含 30、60 或 90 顆硬膠囊。

6.6 棄置之特殊注意事項

所有未使用的藥品或廢棄物皆應依照各地法規規範處理。

製造廠：

SMB Technology S.A.Rue du Parc Industriel, 39
B-6900 Marche-en-Famenne, Belgium

藥商：

 **UIC GROUP**
天義企業股份有限公司
台北市復興南路一段 129 號 5 樓
網址：www.uicgroup.com.tw
電話：(02)2752-3235