

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pralip® 10 mg tablete

Pralip® 20 mg tablete

Pralip® 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pralip 10 mg tablete

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijevega pravastatina

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena tableta vsebuje 4,75 mg laktoze.

Pralip 20 mg tablete

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega pravastatina

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena tableta vsebuje 9,5 mg laktoze.

Pralip 40 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat

Ena tableta vsebuje 19 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so svetlo rjave melirane ovalne z razdelilno zarezo na obeh straneh in napisom P 10 (ali P 20 ali P40) na eni strani.

Pralip 10 mg tablete: z napisom »P 10« na eni strani.

Pralip 20 mg tablete: z napisom »P 20« na eni strani.

Pralip 40 mg tablete: z napisom »P 40« na eni strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravljenje primarne hiperholesterolemije ali mešane dislipidemije, kot dodatek dieti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba, zmanjšanje telesne mase) ni zadosten.

Primarno preprečevanje

Zmanjševanje obolevnosti in umrljivosti zaradi obolenj srca in ožilja pri bolnikih z zmerno ali hudo hiperholesterolemijo, pri katerih je tveganje za to, da pride do prvega kardiovaskularnega dogodka, veliko (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje z zdravilom Pralip se uporablja kot dodatek k dieti.

Sekundarno preprečevanje

Zmanjševanje obolevnosti in umrljivosti zaradi obolenj srca in ožilja pri bolnikih z normalno ali povečano ravno holesterola, ki so v preteklosti imeli miokardni infarkt ali nestabilno angino pectoris. Zdravljenje z zdravilom Pralip je namenjeno kot dodatek k odpravljanju drugih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 5.1).

Po presaditvi

Zmanjševanje hiperlipidemije po presaditvi pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresive po presaditvi organa (glejte poglavja 4.2, 4.5 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Pralip je treba izključiti sekundarne vzroke hiperholesterolemije, pri bolnikih pa uvesti standardno dieto za zmanjševanje ravnih maščob, s katero je treba med zdravljenjem nadaljevati.

Pravastatin tablete se jemljejo peroralno, enkrat dnevno, po možnosti zvečer, s hrano ali brez nje.

Hiperholesterolemija

Priporočen razpon odmerkov je 10 do 40 mg natrijevega pravastatina enkrat dnevno. Odziv na zdravljenje je mogoče opaziti v enem tednu, do polnega učinka danega odmerka pa pride v štirih tednih, zato je treba redno izvajati meritve maščob, odmerek pa skladno s tem prilagajati. Največji dnevni odmerek je 40 mg natrijevega pravastatina.

Preprečevanje srčno-žilnih obolenj

Pri vseh kliničnih preizkušanjih za preprečevanje obolevnosti in umrljivosti so kot začetni in vzdrževalni odmerek uporabljali 40 mg natrijevega pravastatina dnevno.

Odmerjanje po presaditvi

Po presaditvi organa je pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresive, priporočljivo uporabiti začetni odmerek 20 mg natrijevega pravastatina dnevno (glejte poglavje 4.5).

Odkvisno od odziva maščobnih parametrov je odmerek pod skrbnim zdravnikovim nadzorom mogoče prilagajati do 40 mg natrijevega pravastatina (glejte poglavje 4.5).

Otroci in mladostniki med 8 in 18 letom starosti z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo

Priporočen razpon odmerkov je 10 do 20 mg enkrat dnevno pri bolnikih med 8 in 13 letom, saj odmerkov večjih od 20 mg pri tej populaciji niso preizkušali. Pri bolnikih med 14 in 18 letom pa je priporočen razpon odmerkov 10-40 mg (za uporabo pri otrocih in mladih ženskah v rodni dobi glejte poglavje 4.6; za rezultate raziskave glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni potrebno, razen če niso prisotni predispozicijski dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšano delovanje ledvic ali jeter

Pri bolnikih z zmerno ali močno zmanjšanim delovanjem ledvic ali znatno zmanjšanim delovanjem jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg natrijevega pravastatina dnevno. Odmerek je treba prilagoditi skladno z odzivom maščobnih parametrov in pod zdravnikovim nadzorom.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Učinki zmanjševanja ravni maščob, ki jih ima pravastatin na skupni holesterol in LDL-holesterol, so okrepljeni, kadar se to zdravilo jemlje skupaj s smolami, ki vežejo žolčne kisline (npr. holestiramin, holestipol). Pravastatin je treba dati bodisi eno uro pred ali najmanj štiri ure po dajanju smole (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin obenem z drugimi imunosupresivnimi zdravili ali samostojno, je zdravljenje treba začeti z 10-20 mg natrijevega pravastatina enkrat dnevno. Pri zviševanju odmerka, glede na odziv, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5). Večina bolnikov zdravljenih s kombinacijo pravastatina in ciklosporina, je prejela maksimalni dnevni odmerek pravastatina 20 mg.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Obolenje jeter vključno z nepojasnenimi, stalno povečanimi vrednostmi serumskih transaminaz (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodnem obdobju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja s pravastatinom niso ovrednotili pri bolnikih z družinsko homozigotno hiperholesterolemijo. Zdravljenje ni primerno, kadar je hiperholesterolemija posledica povečanja ravni HDL-holesterola.

Tako kot velja tudi za druge zaviralce HMG-CoA reduktaze, dajanje pravastatina skupaj s fibrati ni priporočljivo.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči mioopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Pri otrocih pred nastopom pubertete, mora zdravnik pred uvedbo zdravljenja previdno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja.

Motnje v delovanju jeter

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo ravni maščob, so opazili zmerna povečanja ravni jetrnih transaminaz. V večini primerov so se ravni jetrnih transaminaz vrnila na izhodiščne vrednosti, ne da bi bilo treba z zdravljenjem prenehati. Posebno pozornost je treba posvetiti bolnikom, pri katerih pride do povečanja ravni transaminaz. Z zdravljenjem je treba prenehati, če je zvišanje ravni alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) enako ali večje od trikratne vrednosti zgornje meje normalne vrednosti (ULN) in na tej ravni vztrajajo. Previdnost je potrebna, kadar se pravastatin daje bolnikom, ki so v preteklosti imeli obolenje jeter ali pa so uživali velike količine alkohola.

Motnje v delovanju mišic

Tako kot velja tudi za druge zaviralce HMG-CoA reduktaze (statine), so pri pravastatinu poročali o pojavu mialgije, miopatije in rabdomiolize. Redko so, pri zdravljenju s pravastatinom, poročali o nezapleteni mialgiji s pogostnostjo podobno kot pri placebo. Miopatija je definirana kot bolečine v mišicah ali mišična oslabeledost v povezavi s povečano ravno kreatin kinaze (CK). V kliničnih študijah so poročali, da je <0,1 % bolnikov, ki so jemali pravastatin, imelo vrednosti CK višje kot 10-kratnik ULN. Zelo redko so pri zdravljenju s pravastatinom poročali o rabdomiolizi z ledvično disfunkcijo, ki se lahko razvije v mioglobinurijo. Na pojav miopatije je treba biti pozoren pri vsakem bolniku z razširjeno mialgijo, mišično občutljivostjo ali mišično oslabeledostjo in/ali povečano vrednostjo CK. Bolnikom je treba svetovati, da takoj poročajo o nepojasneni mišični bolečini, občutljivosti mišic ali oslabeledosti mišic. Zdravljenje s pravastatinom je treba prekiniti, če se pojavi izrazito zvišanje CK ali pri sumu oziroma diagnozi miopatije.

Tveganje za pojav miopatije pri zdravljenju z drugim zaviralcem HMG-CoA reduktaze, se je povečalo ob sočasnem zdravljenju s fibrati, ciklosporinom, eritromicinom in niacinom. Monoterapija s fibrati je bila občasno povezana z miopatijo.

V manjšem kliničnem preskušanju s kombiniranim zdravljenjem pravastatina (40 mg/dan) in gemfibrozilom (1200 mg/dan), niso poročali o miopatiji, vendar so opazili trend zvišanja CK in mišično-skeletnih simptomov. Na splošno se je potrebno izogibati kombinirani uporabi pravastatina in fibratov.

Zdravljenje s statini je treba začasno prekiniti, kadar ravni CK presežejo 5-kratnik ULN ali kadar so prisotni resni klinični simptomi. Zelo redko (v približno enem primeru na 100.000 bolnikov na leto) se pojavi rabdomioliza, skupaj s sekundarno ledvično insuficienco ali brez nje. Rabdomioliza je akutno, lahko tudi smrtno nevarno obolenje skeletnih mišic, ki se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem, zanj pa je značilen obsežen razkroj mišic, kar spremlja veliko povečanje ravni CK (običajno >30 ali 40 x ULN) in vodi v mioglobinurijo.

Zdi se, da je tveganje za pojav miopatije pri zdravljenju s statini odvisno od izpostavljenosti in se zato lahko razlikuje med posameznimi zdravili (zaradi lipofilnosti in razlik v farmakokinetiki), vključno z njihovimi odmerki in možnimi medsebojnimi delovanji zdravil. Čeprav ni nobenih mišičnih kontraindikacij za predpisovanje statinov, pa lahko določeni predispozicijski dejavniki povečajo tveganje za pojav

mišične toksičnosti, kar potemtakem opravičuje skrbno oceno razmerja med koristjo in tveganjem ter posebno klinično spremljanje. Pri teh bolnikih je pred začetkom zdravljenja s statinom indicirano merjenje CK (glejte spodaj).

Tveganje za pojav in resnost mišičnih motenj med zdravljenjem s statinom je povečano oziroma povečana pri sočasnem jemanju zdravil, pri katerih prihaja do medsebojnih delovanj. Pri uporabi fibratov v monoterapiji se včasih pojavi miopatija. Sočasni uporabi statina in fibratov se je na splošno treba izogibati. Pri sočasnem jemanju statinov in nikotinske kisline je potrebna previdnost. Povečano pogostnost pojavljanja miopatije so opisali tudi pri bolnikih, ki so prejeli druge statine skupaj z zaviralci presnove preko citokroma P450. To je lahko posledica farmakokinetičnih interakcij, ki za pravastatin niso bila dokumentirana (glejte poglavje 4.5). Če so mišični simptomi povezani z jemanjem statinov, običajno izginejo po prenehanju zdravljenja s statinom.

Merjenja kreatin kinaze in interpretacija

Pri bolnikih, ki se zdravijo s statini in nimajo simptomov, rutinsko spremljanje ravni kreatin kinaze (CK) ali ravni drugih mišičnih encimov ni potrebno. Merjenje CK pa je priporočljivo pred začetkom zdravljenja s statinom pri bolnikih s posebnimi predispozicijskimi dejavniki in pri bolnikih, pri katerih med zdravljenjem s statinom pride do pojava mišičnih simptomov, kot je opisano spodaj. Če so na začetku ravni CK znatno povečane ($> 5 \times \text{ULN}$), je treba za potrditev rezultatov ravni CK ponovno izmeriti približno 5 do 7 dni pozneje. Ko so izmerjene, je treba ravni CK intepretirati v povezavi z drugimi možnimi dejavniki, ki lahko povzročijo prehodne poškodbe mišic, kot sta naporna telesna dejavnost ali poškodba mišic.

Pred začetkom zdravljenja

Previdnost je potrebna pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki kot so zmanjšano delovanje ledvic, hipotiroidizem, škodljivo delovanje statina ali fibrata na mišice v preteklosti, prirojene bolezni mišic v osebni ali družinski anamnezi ali zloraba alkohola. V teh primerih je pred začetkom zdravljenja treba izmeriti ravni CK. O izvedbi meritev CK je potrebno premisliti tudi pred začetkom zdravljenja pri osebah, starejših od 70 let, še posebno v prisotnosti drugih predispozicijskih dejavnikov pri tej populaciji. Če so na začetku ravni CK pomembno povečane ($>5 \times \text{ULN}$), se z zdravljenjem ne sme začeti, meritve pa je treba ponoviti po 5 do 7 dneh. Začetne ravni CK so lahko koristne tudi kot primerjava v primeru poznejšega povečanja med zdravljenjem s statinom.

Med zdravljenjem

Bolnikom je treba svetovati, da nemudoma poročajo o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, občutljivosti mišic, njihovi oslabelosti ali mišičnih krčih. V teh primerih je treba izmeriti ravni CK. V primeru zaznave znatno povečane ($>5 \times \text{ULN}$) ravni CK, je treba zdravljenje s statinom prekiniti. O prenehanju zdravljenja je treba premisliti tudi v primeru, da so mišični simptomi resni in povzročajo nelagodje, tudi če raven CK ostane $\leq 5 \times \text{ULN}$. Če simptomi izginejo in se ravni CK povrnejo na normalne vrednosti, lahko pride v poštev ponoven začetek zdravljenja s statinom in sicer z najmanjšim odmerkom in ob skrbnem spremljanju. Če pri takih bolnikih obstaja sum, da gre za prirojeno mišično bolezen, ponoven začetek zdravljenja s statinom ni priporočljiv.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Lahko se pojavijo dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če sumimo, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba z zdravljenjem s statini prekiniti.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Pri bolnikih z redko homozigotno družinsko hiperholesterolemijo pravastatin ni bil ovrednoten. V tej skupini so poročali o manjši učinkovitosti zaviralcev HMG-CoA reduktaze, zaradi pomanjkanja funkcionalnih LDL receptorjev pri teh bolnikih.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da statini, kot skupina zdravil, zvišujejo vrednosti glukoze v krvi in lahko pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni, povzročijo hiperglikemijo, kjer je potrebna oskrba kot pri sladkorni bolezni. Ker statini zmanjšajo tveganje za žilne dogodke, odtehtajo tveganje za razvoj sladkorne bolezni, zato to ne sme biti razlog za prekinitve terapije s statini. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče med 5.6 in 6.9 mmol/L, indeks telesne mase (ITM) > 30kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je potrebno spremljati tako klinično kot biokemijsko v skladu z nacionalnimi smernicami.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Fibrati

Uporaba fibratov v monoterapiji je včasih povezana z miopatijo. Poročali so o povečanem tveganju za pojav z mišicami povezanih neželenih učinkov, vključno z rabdomiolizo, kadar so fibrate dajali skupaj z drugimi statini. Teh neželenih učinkov pri pravastatinu ni mogoče izključiti; zato se je sočasni uporabi pravastatina in fibratov (npr. gemfibrozila, fenofibrata) na splošno treba izogibati (glejte poglavje 4.4). Če je uporaba take kombinacije potrebna, je potrebno skrbno klinično spremljanje in merjenje CK pri bolnikih, ki se zdravijo na tak način.

Holestiramin/holestipol

Biološka uporabnost oziroma terapevtska učinkovitost se ne zmanjšata v klinično pomembnem obsegu, če se pravastatin vzame eno uro pred ali štiri ure po zaužitju holestiramina ali eno uro pred zaužitjem holestipola. Zaradi sočasne uporabe teh zdravil se je biološka uporabnost pravastatina zmanjšala za 40 do 50 % (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin

Sočasno jemanje pravastatina in ciklosporina ima za posledico približno 4-kratno povečanje sistemske izpostavljenosti pravastatinu. Pri nekaterih bolnikih pa je povečanje izpostavljenosti pravastatinu lahko še izrazitejše. Priporočljivo je klinično in biokemično spremljanje bolnikov, ki prejemajo to kombinacijo zdravil (glejte poglavje 4.2).

Gemfibrozil

V navzkrižni študiji z 20 zdravimi prostovoljci, ki so sočasno jemali enkratni odmerek pravastatina in gemfibrozila, so ugotovili pomembno zmanjšanje izločanja pravastatina z urinom in njegovo vezavo na beljakovine. Dodatno se je pomembno zvečala AUC, C_{max} in t_{max} presnovka pravastatina. Kombinirano zdravljenje s pravastatinom in gemfibrozilom, zato ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Varfarin in drugi peroralni antikoagulansi

Dejavniki biološke razpoložljivosti v stanju dinamičnega ravnotežja se za pravastatin po dajanju varfarina niso spremenili. Dolgotrajno jemanje obeh zdravil ni imelo za posledico nobenih sprememb v antikoagulacijskem delovanju varfarina.

Snovi, ki se presnavljajo s pomočjo citokroma P450

Pravastatin se preko sistema citokroma P450 ne presnavlja v klinično pomembnem obsegu. Zato se zdravila, ki se presnavljajo preko sistema citokroma P450, ali so njegovi zaviralci, lahko dodajo k stabilnemu režimu odmerjanja s pravastatinom, ne da bi zato prišlo do znatnejših sprememb v plazemskih ravneh pravastatina, kot je bilo to opaženo pri drugih statinih. Odsotnost pomembnejšega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja s pravastatinom so specifično dokazali za več zdravil, še posebno za tista, ki so substrati/zaviralci CYP3A4, npr. diltiazem, verapamil, itrakonazol, ketokonazol, zaviralci proteaze, grenivkin sok in zaviralci CYP2C9 (npr. flukonazol).

V eni izmed dveh raziskav medsebojnih delovanj s pravastatinom in eritromicinom so pri pravastatinu ugotovili statistično značilno povečanje AUC (70 %) in C_{max} (121 %). V podobni raziskavi s klaritromicinom so ugotovili statistično značilno povečanje AUC (110 %) in C_{max} (127 %). Čeprav so bile te spremembe majhne, pa je potrebna previdnost kadar se pravastatin daje skupaj z eritromicinom ali klaritromicinom.

Druga zdravila

V študijah medsebojnega delovanja niso opazili nobenih statistično značilnih razlik v biološki razpoložljivosti kadar so pravastatin dajali skupaj z acetilsalicilno kislino, antacidi (če so jih dajali eno uro pred pravastatinom), cimetidinom, nikotinsko kislino ali probukolom.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pravastatin je med nosečnostjo kontraindiciran in se ga ženskam v rodni dobi lahko daje le v primeru, da ni verjetno, da bi zanosile in so bile opozorjene o možnem tveganju (glejte poglavje 4.3). Priporočena je posebna previdnost pri mladih ženskah v rodni dobi pri zagotavljanju ustreznega razumevanja možnega tveganja povezanega z uporabo pravastatina med nosečnostjo.

Če bolnica nosečnost načrtuje ali če zanosi, mora o tem nemudoma obvestiti zdravnika, zdravljenje s pravastatinom pa je treba zaradi možnih tveganj za plod prekiniti.

Dojenje

Majhna količina pravastatina se izloča v mleko. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov pri dojenčkih, mora mati prekiniti dojenje med zdravljenjem z zdravilom Pralip, ker je pravastatin v obdobju dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pravastatin nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu pa je treba pri vožnji motornih vozil ali pri upravljanju s stroji upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica.

4.8 Neželeni učinki

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redki ($<1/10.000$).

Klinične študije

Pravastatin tablete so preučevali pri odmerku 40 mg v sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preizkušanjih, v katerih je sodelovalo več kot 21.000 bolnikov, ki so prejeli pravastatin (N=10.764) ali placebo (N=10.719), kar predstavlja več kot 47.000 bolnikov letno izpostavljenih pravastatinu. Več kot 19.000 bolnikov so spremljali povprečno 4,8 do 5,9 let. Poročali so o naslednjih neželenih učinkih zdravila; nobeden izmed teh učinkov se pri skupini, ki je prejela pravastatin, ni pojavil v obsegu, ki bi za več kot 0,3 % presegal delež, ki so ga opazili pri skupini, ki je prejela placebo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija, levkopenija, hemolitična anemija, eozinofilija

Bolezni živčevja

Občasni: omotica, glavobol, nepravilnosti v delovanju nekaterih možganskih živcev (vključno s spremembo okusa, motnjami v premikanju očesnega zrkla, paralizo obraznega živca), tremor, vrtoglavica, izguba spomina, anksioznost, depresija

Žilne bolezni

Redki: vaskulitis

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: rinitis, kašelj, dispneja. Izjemoma so poročali o intersticijski bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida (vključno z zamegljenim vidom in diplopijo), katarakta, oftalmoplegija

Bolezni prebavil

Občasni: dispepsija/zgaga, navzea/bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, flatulenca

Bolezni kože in podkožja

Občasni: srbenje, kožni izpuščaji, koprivnica, nenormalnosti pri koži (noduli, razbarvanja, suha koža/sluznica) na lobanji/laseh (vključno z izpadanjem las)
 Redko: multiformen eritem vključno s Stevens-Johansonovim sindromom, toksična epidermalna nekroliza, dermatomiozitis, anafilaksa, angioedem, sindrom podoben sistemskemu eritematoznemu lupusu, purpura, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redki: revmatična polimialgija, artritis

Neznana pogostnost: imunsko posredovana nekrotizirajoča mioopatija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni sečil

Občasni: nenormalno odvajanje seča (vključno z disurijo, povečano pogostnostjo odvajanja seča, nikturijo)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje v spolnosti, ginekomastija, izguba libida

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost, naval vročine

Redki: fotosenzitivnost, zvišana telesna temperatura, krči, astenija

Preiskave

Povišane vrednosti transaminaz, alkalne fosfataze in bilirubina, nepravilno delovanje ščitnice

Redki: povečana hitrost sedimentacije, pozitivna ANA

Klinično posebno zanimivi primeri

Skeletne mišice

V kliničnih preizkušanjih so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mišično skeletnih bolečinah vključno z artralgijsko, mišičnih krčih, mialgiji, oslabeledosti mišic in povečanih ravneh CK. Pogostnost pojavljanja mialgije (1,4 % pri pravastatinu v primerjavi z 1,4 % pri placebo) in mišične oslabeledosti (0,1 % pri pravastatinu v primerjavi z <0,1 % pri placebo), pogostnost pojavljanja ravni CK > 3 x ULN in > 10 x ULN v raziskavah CARE, WOSCOP in LIPID, pa je bila podobna kot pri placebo (1,6 % pri pravastatinu v primerjavi z 1,6 % pri placebo oziroma 1,0 % pri pravastatinu v primerjavi z 1,0 % pri placebo) (glejte poglavje 4.4).

Vplivi na jetra

Poročali so o povečanih ravni serumskih transaminaz. V treh dolgotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih CARE, WOSCOP in LIPID, so se znatne nenormalnosti pri ALT in AST (> 3 x ULN) v obeh zdravljenih skupinah pojavljale s podobno pogostnostjo (≤ 1,2 %).

Po prihodu zdravila na tržišče

Poleg zgoraj navedenih so pri izkušnjah z jemanjem pravastatina v obdobju po prihodu zdravila na tržišča poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: preobčutljivostne reakcije: anafilaksija, angioedem, sindrom podoben eritematoznemu lupusu

Bolezni živčevja

Zelo redki: periferna polinevropatija, še posebno, če se zdravilo uporablja dolgo časa, parestezija

Bolezni prebavil

Zelo redki: pankreatitis, neješčnost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: zlatenica, holestazna zlatenica, zamastitev jeter, hepatitis, vključno s kroničnim hepatitisom, fulminantna jetrna nekroza

Redki: ciroza, hepatom

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: rabdomioliza, ki je lahko povezana z akutno odpovedjo delovanja ledvic kot posledica mioglobinurije, mioopatija (glejte poglavje 4.4), miozitis, polimiozitis, artralgijska

Učinki skupine zdravil

Sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče ≥ 5.6 mmol/L, indeks telesne mase (ITM) > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija v preteklosti)

Posamezni primeri težav s kitami, pri katerih včasih prihaja do zapletov s pretrganjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Do sedaj so na razpolago le omejene izkušnje s prevelikim odmerjanjem pravastatina. V primeru prevelikega odmerjanja specifičnega zdravljenja ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in če je potrebno, uvesti podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zmanjšanje ravni holesterola in serumskih lipidov; zaviralci reduktaze HMG CoA
Oznaka ATC: C10AA03

Mehanizem delovanja

Pravastatin je kompetitiven zaviralec 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktaze, encima, ki katalizira zgodnjo, hitrost omejujočo stopnjo pri biosintezi holesterola, raven maščob pa zmanjšuje na dva načina. Najprej z reverzibilnim in specifičnim kompetitivnim zaviranjem HMG-CoA reduktaze povzroči zmerno zmanjšanje sinteze holesterola v celicah. To ima za posledico povečanje števila LDL-receptorjev na površini celic in povečanje z receptorji uravnavanega katabolizma in izločanja krožečega LDL-holesterola.

Po drugem mehanizmu pa pravastatin zavira nastajanje LDL z zaviranjem sinteze VLDL holesterola, ki je prekursor LDL-holesterola, v jetrih.

Tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih s hiperholesterolemijo natrijev pravastatinat znižuje ravni naslednjih maščob: skupnega holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B, VLDL-holesterola in trigliceridov; medtem ko se ravni HDL-holesterola in polipoproteina A zvišata.

Klinična učinkovitost

Primarno preprečevanje

Raziskava z imenom "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava pri 6.595 bolnikih moškega spola v starosti od 45 do 64 let z zmerno do hudo hiperholesterolemijo (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]), ki v anamnezi niso imeli miokardnega infarkta, ki so povprečno 4,8 let kot dodatek dieti prejeli bodisi 40 mg dnevni odmerek pravastatina bodisi placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin, so rezultati pokazali:

- zmanjšanje tveganja za smrt zaradi koronarnega obolenja in za miokardni infarkt, ki nima za posledico smrt (relativno zmanjšanje tveganja RRR je znašalo 31 %; $p=0,0001$ z absolutnim tveganjem v obsegu 7,9 % v skupini, ki je prejela placebo ter 5,5 % tveganjem v skupini, ki je prejela pravastatin); učinki na pogostnost pojavljanja teh kumulativnih kardiovaskularnih dogodkov so se pokazali že po šestih mesecih zdravljenja.
- zmanjšanje skupnega števila smrti zaradi kardiovaskularnih dogodkov (RRR 32 %; $p=0,03$)
- ob upoštevanju dejavnikov tveganja se pri bolnikih, ki so se zdravili s pravastatinom, zaznali zmanjšano smrtnost (RRR v obsegu 24 % ($p=0,039$))
- zmanjšanje potrebe po posegu miokardne revaskularizacije (kirurški poseg za vstavev obvoda koronarne arterije ali koronarno angioplastiko) za 37 % ($p=0,009$) in koronarne angiografije za 31 % ($p=0,007$).

Ugoden vpliv zdravljenja na zgoraj navedena merila ni znan za bolnike, starejše od 65 let, ki jih ni bilo mogoče vključiti v raziskavo.

Zaradi odsotnosti podatkov pri bolnikih s hiperholesterolemijo in ravnijo trigliceridov nad 6 mmol/l (5,3 g/l) po osem tednov trajajoči dieti, ugoden vpliv zdravljenja s pravastatinom v tej raziskavi pri omenjeni vrsti bolnikov ni bil dokazan.

Sekundarno preprečevanje

Raziskava, poimenovana "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)", je bila večcentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so v časovnem obdobju, ki je v povprečju znašalo 5,6 let, primerjali učinke pravastatina (40 mg enkrat na dan) s placebom pri 9.014 bolnikih v starosti od 31 do 75 let z normalnimi ali povečanimi ravnmi holesterola v serumu (izhodiščna raven skupnega holesterola = 155 do 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]), povprečni skupni holesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) in variabilnimi vrednostmi trigliceridov do 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. Bolniki pa so v predhodnih 3 do 36 mesecih imeli miokardni infarkt ali nestabilno angino pectoris. Zdravljenje s pravastatinom je pomembno zmanjšalo relativno tveganje za smrt zaradi koronarne srčne bolezni (CHD) za 24 % ($p = 0,0004$, pri čemer je absolutno tveganje v placebo skupini znašalo 6,4 %, pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin, pa 5,3 %), relativno tveganje za pojav s koronarnih dogodkov (bodisi smrt zaradi koronarne srčne bolezni (CHD) ali miokardni infarkt brez smrtnega izida (MI)) za 24 % ($p < 0,0001$), relativno tveganje za miokardni infarkt s smrtnim izidom ali miokardni infarkt brez smrtnega izida pa za 29 % ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin, so rezultati pokazali:

- zmanjšanje relativnega tveganja za celokupno umrljivost za 23 % ($p < 0,0001$) in umrljivost zaradi obolenj srca in ožilja za 25 % ($p < 0,0001$);
- zmanjšanje potrebe po posegu miokardne revaskularizacije (kirurški poseg za vstavev obvoda koronarne arterije ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) za 20 % ($p < 0,0001$);
- zmanjšanje relativnega tveganja za pojav kapi za 19 % ($p=0,048$).

Raziskava, poimenovana "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava, v kateri so v časovnem obdobju, ki je v povprečju znašalo 4,9 let, primerjali učinke pravastatina (40 mg enkrat na dan) na umrljivost zaradi koronarne srčne bolezni in na neusodni miokardni infarkt, pri 4.159 bolnikih v starosti od 21 do 75 let z normalnimi ravnmi skupnega holesterola (izhodiščna povprečna raven skupnega holesterola < 240 mg/dl), pri katerih je prišlo do miokardnega infarkta v predhodnih 3 do 20 mesecih. Zdravljenje s pravastatinom je znatno zmanjšalo:

- število ponovljenih s koronarnih dogodkov (bodisi smrt zaradi koronarne srčne bolezni ali miokardni infarkt brez smrtnega izida) za 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %);
- zmanjšanje potrebe po posegu revaskularizacije (kirurški poseg za vstavev obvoda koronarne arterije ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) za 27 % ($p < 0,001$).

Zmanjšalo se je tudi relativno tveganje za pojav kapi in sicer za 32 % ($p=0,032$) in skupno relativno tveganje za pojav kapi ali prehodnega ishemičnega napada (TIA) za 27 % ($p=0,02$).

Koristni vplivi zdravljenja na zgoraj navedena merila niso znani za bolnike, starejše od 75 let, ki jih ni bilo mogoče vključiti v raziskavi CARE in LIPID.

Zaradi podatkov pri bolnikih s hiperholesterolemijo, povezano z ravni trigliceridov, ki presega 4 mmol/l (3,5 g/l ali več kot 5 mmol/l (4,45 g/l) po dieti, ki je pri raziskavah CARE in LIPID trajala 4 oziroma 8 tednov, koristnosti zdravljenja s pravastatinom pri tej vrsti bolnikov niso dokazali.

V raziskavah CARE in LIPID je približno 80 % bolnikov prejelo acetilsalicilno kislino (ASA) kot del svojega zdravljenja.

Presaditev srca in ledvic

Učinkovitost pravastatina pri bolnikih, ki so prejeli imunosupresive po:

- presaditvi srca so ocenjevali v eni prospektivni, randomizirani, nadzorovani raziskavi (n=97). Bolnike so sočasno zdravili bodisi s pravastatinom (20-40 mg) ali brez njega, in z običajnimi imunosupresivnimi zdravili ciklosporinom, prednisonom in azatioprinom. Zdravljenje s pravastatinom je pomembno zmanjšalo število zavrnitev presajenega srca s hemodinamsko ogroženostjo v enem letu, izboljšalo preživetje po enem letu (p=0,025) in zmanjšalo tveganje za pojav koronarne vaskulopatije pri presadku, kar so določali z angiografijo in avtopsijo (p=0,049).
- presaditvi ledvic so ocenjevali v prospektivni, nenadzorovani, nerandomizirani raziskavi, (n=48), ki je trajala 4 mesece; Bolnike so sočasno zdravili bodisi s pravastatinom (20 mg) ali brez njega, in z običajnimi imunosupresivnimi zdravili ciklosporinom in prednisonom. Pri bolnikih po presaditvi ledvice je pravastatin pomembno zmanjšal tako pogostnost večkratnih zavrnitvenih epizod, kot tudi pogostnost z biopsijo dokazanih akutnih zavrnitvenih epizod ter uporabo pulznih injekcij tako prednizona kot Muromonaba-CD3.

Otroci in mladostniki (med 8. in 18. letom starosti)

Dvojno slepa, s placebom nadzorovana raziskava pri 214 bolnikih z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo, ki je trajala dve leti. Otroci (med 8-13 letom) so bili randomizirani v skupino, ki je dnevno prejela placebo (n = 63) ali 20 mg pravastatina (n = 65), mladostniki (med 14-18 letom) pa so bili randomizirani v skupino, ki je dnevno prejela placebo (n = 45) ali 40 mg pravastatina (n = 41),

Sodelovanje v tej raziskavi je bilo pogojeno s prisotnostjo klinične ali molekularne diagnoze družinske hiperholesterolemije pri vsaj enem od staršev. Izhodiščna povprečna raven LDL-holesterola je bila 239 mg/dl (6,2 mmol/l) in 237 mg/dl (6,1 mmol/l) pri pravastatinu (razpon med 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) in pri placebu (razpon med 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Pri skupni analizi podatkov pri otrocih in mladostnikih je prišlo do pomembnega povprečnega znižanja ravni LDL-C, in sicer za 22,9 % ter skupne ravni holesterola (-17,2 %), kar je podobno kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 20 mg pravastatina.

Pri obeh starostnih skupinah so bili učinki zdravljenja s pravastatinom podobni. Pri skupini, ki je prejela pravastatin je bila povprečna dosežena raven LDL-holesterola 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (razpon: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]), pri skupini, ki je prejela placebo pa 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (razpon: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]). Pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin niso opazili nobenih

sprememb pri opazovanih parametrih endokrinega sistema [ACTH, kortizol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (dekle) ali testosteron (fantje)] v primerjavi s placebom. Opazili niso nobenih sprememb v razvoju, volumnu testisa ali razlik na Tannerjevi ocenjevalni lestvici v primerjavi s placebom. Stopnja občutljivosti raziskave za zaznavanje razlik med skupinama je bila nizka.

Dolgoročna učinkovitost zdravljenja s pravastatinom v otroštvu, z namenom zmanjšanja obolevnosti in smrtnosti v odrasli dobi, ni bila ugotovljena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pravastatin se jemlje peroralno v aktivni obliki. Absorbira se hitro. Največje plazemske koncentracije so dosežene uro do uro in pol po zaužitju. V povprečju se 34 % peroralno danega odmerka absorbira, absolutna biološka uporabnost pa znaša 17 %.

Hrana v prebavilih zmanjšuje biološko uporabnost pravastatina, vendar pa je njegov vpliv na zmanjševanje vrednosti holesterola enak ne glede na to, ali se ga jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Po absorpciji se 66 % pravastatina presnovi pri prvem prehodu skozi jetra, ki so osrednje mesto njegovega delovanja in osrednje mesto nastajanja holesterola in odstranjevanja LDL-holesterola. V *in vitro* raziskavah se je pokazalo, da se pravastatin prenaša v hepatocite, v druge celice pa prehaja v znatno manjšem obsegu.

Glede na njegovo znatno podvrženost presnovi pri prvem prehodu skozi jetra imajo koncentracije pravastatina v plazmi le omejen pomen pri napovedovanju učinka kar zadeva zmanjševanje ravni maščob.

Koncentracije v plazmi so v sorazmerju z zaužitimi odmerki.

Porazdelitev

Približno 50 % v obtoku prisotnega pravastatina je vezanega na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve znaša približno 0,5 l/kg.

Majhna količina pravastatina pri človeku prehaja v mleko.

Biotransformacija in izločanje

Pravastatin se s citokromom P450 ne presnavlja v pomembnejšem obsegu, zdi pa se tudi, da ni substrat ali zaviralec P-glikoproteina, temveč substrat drugih transportnih beljakovin.

Po peroralnem zaužitju se 20 % začetnega odmerka izloči s sečem, 70 % pa z blatom. Razpolovni čas izločanja peroralno danega pravastatina iz plazme znaša 1,5 do 2 uri.

Po intravenskem dajanju se 47 % odmerka izloči preko ledvic, 53 % pa preko žolča in z biološko pretvorbo. Najpomembnejši razgradnji produkt pravastatina je 3-alfa-hidroksi izomerni presnovek. Obseg zaviralnega delovanja tega presnovka na HMG-CoA reduktazo znaša eno desetino do eno štiridesetino zaviralnega delovanja izhodne spojine.

Sistemske očistke pravastatina znaša 0,225 ml/s/kg (0,81 l/h/kg), ledvični očistek pa 0,106 ml/s/kg (0,38 l/h/kg), kar kaže na tubularno sekrecijo.

Populacije, pri katerih so prisotna tveganja

Pediatrični bolniki

Pri skupni analizi podatkov pediatričnih bolnikov, ne glede na starost in spol, so bile povprečne C_{max} in AUC vrednosti pravastatina podobne tistim pri odraslih bolnikih, ki so prejeli 20 mg peroralni odmerek.

Odpoved delovanja jeter

Sistemska izpostavljenost pravastatinu in presnovkom pri bolnikih z alkoholno cirozo je povečana za približno 50 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter.

Zmanjšano delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago zmanjšanim delovanjem ledvic niso opazili nobenih pomembnejših sprememb. Huda in zmerna ledvična insuficienca pa imata lahko za posledico dvakratno povečanje sistemske izpostavljenosti pravastatinu in presnovkom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja ni drugih tveganj za bolnike razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma delovanja. Raziskave škodljivih vplivov zdravila pri ponavljajočih se odmerkih nakazujejo, da pravastatin lahko povzroči različne stopnje hepatotoksičnosti in miopatije; na splošno so bili znatni vplivi na ta tkiva očitni le pri odmerkih, ki so za 50-krat ali še za večkrat presežali največji mg/kg/odmerek pri človeku.

Genotoksičnost

Glede na *in vitro* in *in vivo* raziskave genotoksičnosti ni dokazov o mutagenem potencialu.

Karcinogenost in vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri miših je dve leti trajajoča raziskava karcinogenosti pravastatina v odmerkih 250 in 500 mg/kg/dan (\geq 310-krat največji mg/kg odmerek pri človeku) pokazala statistično značilno povečanje pogostnosti pojavljanja hepatocelularnih karcinomov pri živalih moškega in ženskega spola ter pljučnih adenomov samo pri samcih. Pri podganah je dve leti trajajoča raziskava karcinogenosti v odmerku 100 mg/kg/dan (125-krat največji mg/kg/odmerek pri človeku) pokazala statistično značilno povečanje v pogostnosti pojavljanja hepatocelularnih karcinomov samo pri živalih moškega spola.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
laktoza monohidrat
povidon
natrijev lavrilsulfat
premrežen natrijev karmelozat (E468)

mikrokristalna celuloza (E460)
magnezijev stearat (E572)
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
rjavi železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pralip 10 mg tablete so pakirane v:
škatlo s tremi pretisnimi omoti (Alu/Alu folija) po 10 tablet z 10 mg natrijevega pravastatina
Pralip 20 mg tablete so pakirane v:
škatlo s tremi pretisnimi omoti (Alu/Alu folija) po 10 tablet z 20 mg natrijevega pravastatina
Pralip 40 mg tablete so pakirane v:
škatlo s tremi pretisnimi omoti (Alu/Alu folija) po 10 tablet s 40 mg natrijevega pravastatina

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

H/04/01270/001-003

9. DATUM PRVE PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 20. 9. 2004
Datum zadnjega podaljšanja: 22. 7. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 5. 2015