

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pravastatin Lek 10 mg tablete

Pravastatin Lek 20 mg tablete

Pravastatin Lek 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijevega pravastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 5 mg laktoze monohidrata/tableto.

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega pravastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 10 mg laktoze monohidrata/tableto.

Ena tableta vsebuje 40 mg natrijevega pravastatina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: 20 mg laktoze monohidrata/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Svetlo rjave, melirane, ovalne tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh in odtisom P 10 (ali P 20 ali P 40) na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

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 obolenosti in umrljivosti zaradi obolenj srca in ožilja pri bolnikih z zmerno ali hudo hiperholesterolemijo, pri katerih je tveganje za pojav prvega kardiovaskularnega dogodka veliko, kot dodatek dieti (glejte poglavje 5.1).

Sekundarno preprečevanje

Zmanjševanje obolenosti in umrljivosti zaradi obolenj srca in ožilja pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli miokardni infarkt ali nestabilno angino pectoris, imeli pa so bodisi

normalne ali povečane ravni holesterola, kot dodatek k odpravljanju drugih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 5.1).

Po presaditvi

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja s tabletami pravastatina je treba izključiti sekundarne vzroke hiperholesterolemije, pri bolnikih pa uvesti standardno dieto za zmanjševanje ravni maščob, s katero je treba med zdravljenjem nadaljevati.

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

Hiperholesterolemija

Priporočen odmerek 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 obolenj srca in ožilja

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

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (stari od 8 do 18 let) s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo

Pri otrocih, starih od 8 do 13 let, odmerkov, večjih od 20 mg, niso preučevali, zato je priporočen odmerek od 10 do 20 mg enkrat dnevno. Pri otrocih, starih od 14 do 18 let pa so priporočeni odmerki od 10 do 40 mg (za deklice in mladostnice v rodni dobi glejte poglavje 4.6; za rezultate študije glejte poglavje 5.1).

Starejši bolniki

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

Bolniki z ledvično ali jetrno okvaro

Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro ali značilno okvaro jeter je priporočen začetni odmerek 10 mg natrijevega pravastatina dnevno. Odmerek je treba prilagoditi skladno z odzivom maščobnih parametrov in pod zdravniškim nadzorom.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Učinki zmanjševanja ravni maščob, ki jih ima natrijev pravastatinat na skupni holesterol in LDL-holesterol, so okrepljeni, kadar se to zdravilo daje skupaj s smolami, ki vežejo žolčne kisline (npr. holesterolamin, holestipol). Zdravilo Pravastatin Lek 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 20 mg natrijevega pravastatinata enkrat dnevno, povečevanje odmerkov do ravni 40 mg natrijevega pravastatinata pa je treba izvajati pazljivo (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivno obolenje jeter vključno z nepojasnenimi, nenehno prisotnimi povečanimi vrednostmi serumskih transaminaz, ki presegajo trikratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal) (glejte poglavje 4.4).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravljenja s pravastatinom niso ovrednotili pri bolnikih s homozigotno družinsko 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 priporočeno.

Pediatrična populacija

Pri otrocih pred puberteto morajo zdravniki pred začetkom zdravljenja skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja.

Motnje v delovanju jeter

Tako kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo ravni maščob, so opažali 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 pa je treba prenehati, če povečanja ravni alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) presežejo trikratnik zgornje 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.

Intersticijska pljučna bolezen

Pri jemanju nekaterih statinov so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Omenjene težave vključujejo težko dihanje, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega počutja (utrujenost, izguba telesne mase in povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska pljučna bolezen, je potrebno terapijo s statini prekiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini povišujejo vrednosti glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni, lahko povzročijo hiperglikemijo, kjer je potrebna oskrba kot pri sladkorni bolezni. Ker statini zmanjšajo tveganje za krvožilna obolenja, 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, BMI > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je potrebno spremljati klinično in biokemijsko, skladno z nacionalnimi smernicami.

Motnje v delovanju mišic

Tako kot velja tudi za druge zaviralce HMG-CoA reduktaze (statine), so pri pravastatinu poročali o pojavu mialgije, miopatije in zelo redko, rabdomiolize. Na pojav miopatije je treba računati pri vsakem s statini zdravljene bolniku, pri katerem se pojavijo nepojasneni mišični simptomi, kot so na primer bolečine ali občutljivost, mišična oslabelelost ali mišični krči. V takih primerih je treba meriti ravni kreatin kinaze (CK) (glejte spodaj).

Zdravljenje s statini je treba začasno prekiniti, kadar ravni CK presežejo 5-kratnik ULN, ali kadar so prisotni hudi klinični simptomi. Zelo redko (v približno enem primeru na 100.000 bolnikov-let) se pojavi rabdomioliza, skupaj s sekundarno ledvično insuficienco ali brez nje. Rabdomioliza je akutno in lahko tudi smrtno nevarno obolenje skeletnih mišic, ki se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem, zanj pa je značilno obsežno razgrajevanje 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 škodljivega delovanja na mišice, kar potemtakem opravičuje skrbno oceno razmerja med koristjo in tveganjem in posebno klinično spremljanje. Pri teh bolnikih je pred začetkom zdravljenja s statinom indicirano merjenje CK (glejte spodaj).

Tveganje za pojav in stopnja izraženosti mišičnih motenj med zdravljenjem s statinom je povečano(a) 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 statine skupaj z zaviralci presnove preko citokroma P450. To je lahko posledica farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, ki za pravastatin niso bila dokumentirana (glejte poglavje 4.5). Če so povezani z jemanjem statinov mišični simptomi običajno izginejo po prenehanju zdravljenja s statinom.

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

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 priporočljivo. 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. Izvedba meritev CK lahko pride v poštev 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 oslabeledosti 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 hudi in povzročajo dnevno 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.

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

Zdravilo Pravastatin Lek vsebuje laktozo. 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 neobhodna, je potrebno skrbno klinično spremljanje in merjenje CK pri bolnikih, ki se zdravijo na tak način.

Holestiramin/olestipol

Zaradi sočasne uporabe teh zdravil se biološka uporabnost pravastatina zmanjša za 40 do 50%. 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 (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).

Varfarin in drugi peroralni antikoagulant

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 zdravljenju s pravastatinom, ne da bi zato prišlo do znatnejših sprememb v plazemskih ravneh pravastatina, kot so opažali 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 študij medsebojnih delovanj s pravastatinom in eritromicinom so pri pravastatinu ugotovili statistično značilno povečanje AUC (70%) in C_{max} (121%). V podobni študiji 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

Pri študijah medsebojnih delovanj 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), nikotinsko kislino ali probukolom.

4.6 Plodnost, 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, opozoriti pa jih je treba na možno tveganje.

Posebna previdnost je potrebna pri mladostnicah v rodni dobi, da bi zagotovili ustrezno razumevanje možnih tveganj povezanih 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, zato je pravastatin v obdobju dojenja kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Kliničnih podatkov ni na voljo. Učinke na plodnost samcev so opazovali v predkliničnih študijah pri izpostavljenosti, ki je daleč presežala največje terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Pomen za klinično uporabo ni znan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pravastatin nima nobenega ali le zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Kljub temu pa je treba pri vožnji motornih vozil ali pri upravljanju strojev upoštevati, da se med zdravljenjem lahko pojavi omotica ali motnje vida.

4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov so razvrščene skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosto ($\geq 1/10$); pogosto ($\geq 1/100$ do $<1/10$); občasno ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$); redko ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$); zelo redko ($<1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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-let izpostavljanja pravastatinu. Več kot 19.000 bolnikov so spremljali časovno obdobje z mediano vrednostjo 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 pojavljal v obsegu, ki bi za več kot 0,3% presegal delež, ki so ga opazili pri skupini, ki je prejela placebo.

Bolezni živčevja:

Občasno: omotica, glavobol, motnje spanja, nespečnost.

Očesne bolezni:

Občasno: motnje vida (vključno z zamegljenim vidom in diplopijo).

Bolezni prebavil:

Občasno: dispepsija/zgaga, bolečine v trebuhu, navzea/bruhanje, zaprtje, driska, napenjanje.

Bolezni kože in podkožja:

Občasno: srbenje, kožni izpuščaji, koprivnica, nenormalnosti pri koži lobanje/laseh (vključno z alopecijo).

Bolezni sečil:

Občasno: nenormalno odvajanje seča (vključno z disurijo, spremenjeno pogostnostjo odvajanja seča, nikturijo).

Motnje reprodukcije in dojk:

Občasno: motnje spolnosti.

Splošne težave:

Občasno: utrujenost.

Klinično posebno zanimivi primeri

Skeletne mišice

V kliničnih preizkušanjih so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mišičnoskeletnih bolečinah vključno z artralgijo, 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 študijah 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 primerjanih 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 ($\leq 1,2\%$).

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 redko: preobčutljivostne reakcije: anafilaksija, angioedem, sindrom podoben lupusu eritematosusu.

Bolezni živčevja:

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

Bolezni prebavil:

Zelo redko: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redko: zlatenica, hepatitis, fulminantna jetrna nekroza.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Zelo redko: rabdmioliza, ki je lahko povezana z akutno odpovedjo delovanja ledvic kot posledico mioglobinurije, miopatija (glejte poglavje 4.4), miozitis, polimiozitis.

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

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

Pri jemanju statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- nočne more
- izguba spomina
- depresija
- posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza na tešče $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija v preteklosti).

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

Zaenkrat 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 podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila, ki zmanjšujejo ravni maščob v serumu / zdravila, ki zmanjšujejo ravni holesterola in trigliceridov / zaviralci HMG-CoA reduktaze, 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 zmanjšuje ravni naslednjih maščob: skupnega holesterola, LDL-holesterola, apolipoproteina B, VLDL-holesterola in trigliceridov; medtem ko se ravni HDL-holesterola in apolipoproteina A povečata.

Klinična učinkovitost

Primarno preprečevanje

Študija "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija 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 obolenja koronark in za neusodni miokardni infarkt (relativno zmanjšanje tveganja RRR je znašalo 31%; $p=0,0001$ z absolutnim tveganjem v obsegu 7,9% v skupini, ki je prejela placebo, in 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 so pri bolnikih, ki so se zdravili s pravastatinom, zaznali tudi RRR v obsegu 24% ($p=0,039$) kar zadeva skupno umrljivost;
- zmanjšanje relativnega tveganja za potrebo po izvedbi postopka 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 študijo. Ob 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 študiji pri omenjeni vrsti bolnikov ni bil dokazan.

Sekundarno preprečevanje

Študija "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)", je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, 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 9014 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 koronarkami povezanih dogodkov (bodisi smrt zaradi koronarne srčne bolezni (CHD) ali neusodni miokardni infarkt (MI)) za 24% ($p < 0,0001$), relativno tveganje za usodni ali neusodni miokardni infarkt pa za 29% ($p < 0,0001$). Pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin, so rezultati pokazali:

- zmanjšanje relativnega tveganja za skupno umrljivost za 23% ($p < 0,0001$) in umrljivost zaradi obolenj srca in ožilja za 25% ($p < 0,0001$);
- zmanjšanje relativnega tveganja za potrebo po izvedbi postopka 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% ($p=0,048$).

Študija "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, 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 4159 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 koronarkami povezanih dogodkov (bodisi smrt zaradi koronarne srčne bolezni ali neusodni miokardni infarkt) za 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatin 10.4%);
- zmanjšanje relativnega tveganja za potrebo po izvedbi postopka 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 študiji CARE in LIPID.

V odsotnosti 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 študijah CARE in LIPID trajala 4 oziroma 8 tednov, koristnosti zdravljenja s pravastatinom pri tej vrsti bolnikov niso dokazali.

V študijah 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:

- Presaditve srca so ocenjevali v eni prospektivni, randomizirani, nadzorovani študiji ($n=97$). Bolnike so sočasno zdravili bodisi s pravastatinom (20-40 mg) ali brez njega, in z običajnimi imunosupresivnimi zdravili ciklosporinom, prednizonom in azatioprinom. Zdravljenje s pravastatinom je pomembno zmanjšalo število zavrnitev presajenega srca s hemodinamskim kompromisom 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 ($p=0,049$).

- Presaditve ledvic so ocenjevali v eni prospektivni, nenadzorovani, nerandomizirani študiji, ($n=48$), ki je trajala 4 mesece. Bolnike so sočasno zdravili bodisi s pravastatinom (20 mg) ali brez njega, in z običajnimi imunosupresivnimi zdravili ciklosporinom in prednizonom. 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 pulzних injekcij tako prednizona kot Muromonaba-CD3.

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (stari od 8 do 18 let)

Dvojno slepa s placebom nadzorovana študija pri 214 pediatričnih bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo je potekala dve leti. Otroci (8 do 13 let) so bili po naključnem razporedu razdeljeni na skupino, ki je prejela placebo ($n = 63$) in na skupino, ki je prejela 20 mg pravastatina dnevno ($n = 65$); mladostniki (v starosti od 14 do 18 let) pa so bili razdeljeni na skupino, ki je prejela placebo ($n = 45$) in na skupino, ki je prejela 40 mg pravastatina dnevno ($n = 41$).

Za vključitev v študijo je bilo potrebno, da je bila pri enem od staršev postavljena bodisi klinična, bodisi molekularna diagnoza družinske hiperholesterolemije. Povprečna izhodiščna vrednost LDL-C je bila 239 mg/dl (6,2 mmol/l) in 237 mg/dl (6,1 mmol/l) pri pravastatinu (območje od 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) in pri placebo (območje 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Iz analize združenih podatkov tako pri otrocih kot pri mladostnikih je bila ugotovljena podobna učinkovitost kot pri odraslih, ki so prejeli 20 mg pravastatina. Ugotovili so pomembno zmanjšanje v odstotkih izražene povprečne vrednosti LDL-C (-22,9%) in skupnega holesterola (-17,2%).

Učinki zdravljenja s pravastatinom pri dveh starostnih skupinah so bili podobni. Povprečna dosežena vrednost LDL-C pri skupini, ki je prejela pravastatin, je bila 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (razpon: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) v primerjavi z 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (razpon: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) pri placebo skupini. Pri osebah, ki so prejemale pravastatin, niso ugotovili nobenih razlik v primerjavi s placebom pri nobenem izmed preučevanih endokrinih parametrov, ki so jih spremljali [ACTH, kortizol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (deklince) ali testosteron (dečki)]. V primerjavi s placebom niso opazili nobenih razlik v razvoju, sprememb v prostornini testisov, ali razlik pri Tannerjevi stopnji. Zmožnost te študije, da bi zaznala razliko med obema skupinama zdravljenj, je bila majhna.

Dolgotrajna učinkovitost zdravljenja s pravastatinom v otroštvu za zmanjšanje obolevnosti in smrtnosti v odraslem obdobju življenja 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* študijah 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 zmanjševanja 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 prej 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 razgradni 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. Sistemski očistek pravastatina znaša 0,81 l/uro/kg, ledvični očistek pa 0,38 l/uro/kg, kar kaže na tubularno sekrecijo.

Populacije, pri katerih so prisotna tveganja

Pediatrična populacija

Povprečne vrednosti C_{max} in AUC pri pediatričnih bolnikih, ki so jih zbrali skupaj glede na starost in spol, so bile podobne vrednostim, dobljenim pri odraslih, ki so peroralno prejeli 20 mg odmerok.

Jetrna odpoved

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

Ledvična okvara

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

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.

Študije 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 presejali največji mg/kg/odmerek pri človeku.

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

Pri miših je dve leti trajajoča študija karcinogenosti pravastatina v odmerkih 250 in 500 mg/kg/dan (≥ 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 samicah. Pri podganah je dve leti trajajoča študija 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.

Pri mladih podganah (dnevi po rojstvu (PND) 4 od 80) je pravastatin v odmerku 5 do 45 mg/kg/dan, pri serumskih ravneh približno 1-kratni (AUC) najvišji odmerek za otroke in mladostnike - 40 mg, povzročil tanjšanje prečnika (corpus callosum). Pri ravneh pravastatina približno 2-krat (AUC) 40 mg humanega odmerka so opazili spremembe v vedenju (povečano refleksno odzivnost (startle response) in pogostejše napake pri učenju v vodnem labirintu). Pri podganah, katerim so dajali odmerke pravastatina (250

mg/kg/dan), začeni z PND 35 za 3 mesece, niso opazili tanjšanja prečnika. Vzrok in značilna razlika v tanjšanju prečnika in vedenjskih vzorcih pri mladih podganah nista znana.

Pri samcih, katerim so dajali 335-kratni (AUC) humani odmerek, so opazili spremembe sperme in zmanjšano plodnost. Ravni, pri katerih niso opazili vpliva na reprodukcijo, so bile 1-(samci) in 2-(samice) krat (AUC) 40 mg humanega odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni koloidni silicijev dioksid
laktoza monohidrat
povidon K 25
natrijev lavrilsulfat
premrežen natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
brezvodni dinatrijev fosfat
rjavi železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pravastatin Lek 10 mg tablete:

Al/Al pretisni omot v škatlah z 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 in 100 x 1 tableto(ami).

Pravastatin Lek 20 mg tablete:

Al/Al pretisni omot v škatlah z 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 in 100 x 1 tableto(ami).

Pravastatin Lek 40 mg tablete:

Al/Al pretisni omot v škatlah z 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 in 100 x 1 tableto(ami).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/01272/001-041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 9. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 7. 2015