

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Pravastatin Teva 10 mg tablete  
Pravastatin Teva 20 mg tablete  
Pravastatin Teva 40 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg natrijevega pravastatinata.  
Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega pravastatinata.  
Ena tableta vsebuje 40 mg natrijevega pravastatinata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

10 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 52,72 mg laktoze.

20 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 105,46 mg laktoze.

40 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 210,90 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

10 mg tablete:

Rožnata, pisana, okrogla, nekoliko konveksna tableta, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

20 mg tablete:

Svetlo rumena, okrogla, nekoliko konveksna tableta, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

40 mg tablete:

Svetlo zelena, okrogla, nekoliko konveksna tableta, z razdelilno zarezo na obeh straneh.

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 ali druge nefarmakološke ukrepe (npr. telesna vadba in zmanjšanje telesne mase) ni zadosten.

##### *Primarno preprečevanje*

Zmanjševanje umrljivosti in obolevnosti zaradi bolezni srca in ožilja pri bolnikih z zmerno ali hudo hiperholesterolemijo in velikim tveganjem za prvi srčno-žilni dogodek kot dodatek dieti (glejte poglavje 5.1).

### *Sekundarno preprečevanje*

Zmanjševanje umrljivosti in obolevnosti zaradi bolezni srca in ožilja pri bolnikih z normalno ali povišano ravnjo holesterola, ki so v preteklosti imeli miokardni infarkt (MI) ali nestabilno angino pectoris, kot dodatek pri odpravljanju drugih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 5.1).

### *Po presaditvi*

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja s pravastatinom je treba izključiti sekundarne vzroke hiperholesterolemije. Bolnik mora upoštevati običajno dieto za zniževanje ravni maščob in z njo nadaljevati med zdravljenjem.

### *Hiperholesterolemija*

Priporočeni razpon odmerkov je 10 - 40 mg enkrat na dan. Odziv na zdravljenje je opazen v enem tednu, polni učinek uporabljenega odmerka pa se razvije v štirih tednih, zato je treba redno opravljati meritve ravni maščob in skladno s tem prilagajati odmerek. Največji dnevni odmerek je 40 mg.

### *Preprečevanje bolezni srca in ožilja*

V vseh kliničnih preskušanjih za preprečevanje obolevnosti in umrljivosti je bil edini začetni in vzdrževalni odmerek, ki so ga preučevali, 40 mg na dan.

### *Odmerjanje po presaditvi*

Po **presaditvi organa** je pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, priporočljiv začetni odmerek 20 mg na dan (glejte poglavje 4.5). Odvisno od odziva maščobnih parametrov je odmerek pod skrbnim zdravniškim nadzorom mogoče povečati na največ 40 mg (glejte poglavje 4.5).

### *Otroci in mladostniki (stari od 8 let do 18 let) z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo*

Priporočeni razpon odmerkov je pri bolnikih, starih od 8 let do 13 let, 10 - 20 mg enkrat na dan, saj odmerkov, večjih od 20 mg, pri tej starostni skupini niso preučevali. Pri bolnikih, starih od 14 let do 18 let, je priporočeni razpon odmerkov 10 - 40 mg na dan (za uporabo pri deklicah in mladostnicah v rodni dobi glejte poglavje 4.6, za rezultate študije glejte poglavje 5.1). Kliničnih podatkov glede uporabe pri otrocih, mlajših od 8 let, ni.

### *Starejši bolniki*

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

### *Okvara ledvic ali jeter*

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali bolnikih s pomembno okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek 10 mg na dan. Odmerek je treba prilagoditi glede na odziv maščobnih parametrov in pod zdravniškim nadzorom.

### *Sočasno zdravljenje*

Učinki zniževanja ravni maščob, ki jih ima pravastatin na skupni holesterol in holesterol LDL (LDL-C), se povečajo pri sočasnem jemanju s smolami, ki vežejo žolčne kisline (npr. s holestiraminom, holestipolom). Pravastatin je potrebno zaužiti ali eno uro pred odmerkom smole ali pa najmanj štiri ure po njem (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin sočasno z drugimi imunosupresivnimi zdravili ali brez njih, je treba zdravljenje začeti z 20 mg odmerkom pravastatinata enkrat na dan in odmerek previdno povečevati do največ 40 mg (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

Pravastatin se jemlje peroralno enkrat na dan, po možnosti zvečer, s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna bolezen jeter, vključno z nepojasnjenimi, stalno povišanimi vrednostmi serumskih transaminaz, ki za 3-krat presegajo zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN) (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 z družinsko homozigotno hiperholesterolemijo. Zdravljenje ni primerno, kadar je hiperholesterolemija posledica povišanja ravnih holesterola HDL.

Kakor velja za druge zaviralce reduktaze HMG-CoA, sočasna uporaba pravastatina s fibrati ni priporočljiva.

Pri otrocih, ki še niso v puberteti, mora zdravnik pred uvedbo zdravljenja temeljito pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem zdravljenja.

#### *Bolezni jeter*

Kot pri drugih zdravilih, ki znižujejo ravni maščob, so opazili zmerna povišanja ravnih jetrnih transaminaz. V večini primerov so se ravni jetrnih transaminaz vrnile na izhodiščne vrednosti, ne da bi bilo treba zdravljenje opustiti. Bolnikom, pri katerih se povišajo ravni transaminaz, je treba posvetiti posebno pozornost in z zdravljenjem prenehati, če ravni alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) za 3-krat presežejo zgornjo mejo normalnih vrednosti in se na tej ravni obdržijo.

Pri bolnikih, ki so jemali statine, vključno s pravastatinom, so v obdobju trženja zdravila redko poročali o odpovedi jeter s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida. Če se med zdravljenjem s pravastatinom pojavi resna poškodba jeter s kliničnimi simptomi in/ali hiperbilirubinemija ali zlatenica, je potrebno takoj prekiniti zdravljenje. Če ne odkrijete alternativne etiologije, pravastatina ne smete ponovno uvesti.

Pri dajanju pravastatina bolnikom, ki so v preteklosti imeli bolezen jeter ali so uživali velike količine alkohola, je potrebna previdnost.

#### *Bolezni mišic*

Kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) je tudi pravastatin povezan s pojavom mialgije, miopatije in, zelo redko, rabdomiolize.

Pri vsakem bolniku, ki se zdravi s statini in se pri njem pojavijo nerazložljivi bolezenski znaki mišic, kot so bolečine ali občutljivost, mišična šibkost ali mišični krči, je treba upoštevati možnost, da gre za miopatijo. V takih primerih je treba preveriti ravni kreatin-kinaze (CK) (glejte spodaj). Zdravljenje s statini je treba začasno prekiniti, kadar ravni CK za več kot 5-krat presežejo zgornjo normalno mejo ali kadar so prisotni resni 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 akutna, lahko tudi smrtno nevarna, bolezen skeletnih mišic, ki se lahko razvije kadar koli med zdravljenjem, zanj pa je značilen razkroj mišic v velikem obsegu, kar spremlja veliko povišanje ravnih CK (običajno za več kot 30-krat ali 40-krat nad zgornjo normalno mejo), posledica pa je pojav mioglobinurije.

Zdi se, da je tveganje za pojav miopatije med zdravljenjem s statini odvisno od izpostavljenosti, zato se lahko razlikuje med posameznimi zdravili (zaradi lipofilnosti in razlik v farmakokinetiki), vključno z njihovimi odmerki in možnim medsebojnim delovanjem zdravil. Čeprav ni nobenih mišičnih

kontraindikacij za predpisovanje statinov, pa lahko določeni predispozicijski dejavniki, ki vključujejo večjo starost (> 65 let), nenadzorovan hipotiroidizem in okvaro ledvic, povečajo tveganje za pojav mišične toksičnosti. Zato sta potrebna skrbna ocena razmerja med koristjo in tveganjem in skrbno klinično spremljanje bolnika. Pri teh bolnikih je pred začetkom zdravljenja s statinom indicirano merjenje ravni CK (glejte spodaj).

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

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Pravastatin Teva prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Resnost boleznimi mišic in tveganje zanje se med zdravljenjem s statinom poveča s sočasno uporabo medsebojno delujočih zdravil, kot so ciklosporin, klaritromicin in drugi makrolidi ali niacin. Uporaba samih fibratov je občasno povezana z mioopatijo. Sočasni uporabi statina in fibratov se je na splošno treba izogibati. Povečanje incidence miopatije je bilo opisano tudi pri bolnikih, ki so prejeli druge statine v kombinaciji z zaviralci presnove preko citokroma P450. To je lahko posledica farmakokinetičnih interakcij, ki za pravastatin niso bile dokumentirane (glejte poglavje 4.5). Kadar so povezani z zdravljenjem s statinom, mišični simptomi običajno izginejo po ukinitvi zdravljenja s statinom.

#### *Fusidna kislina*

Statinov, vključno s pravastatinom, se ne sme uporabljati sočasno z oblikami fusidne kisline za sistemsko uporabo oziroma v obdobju 7 dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemsko uporaba fusidne kisline nujna, se mora zdravljenje s statini prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino. Obstajajo poročila o rhabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru kakršnih koli simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti, takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju pravastatina in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Poročali so o primerih miopatije, vključno z rhabdomiolizo, pri sočasni uporabi pravastatina in kolhicina, zato je pri predpisovanju pravastatina s kolhicinom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

#### Merjenje ravni CK in interpretacija

Pri bolnikih, ki se zdravijo s statini in nimajo simptomov, rutinsko spremljanje ravni CK ali drugih mišičnih encimov, ni potrebno. Vendar pa se merjenje ravni CK priporoča pred začetkom zdravljenja s statinom pri bolnikih s posebnimi predispozicijskimi dejavniki in pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s statinom pojavijo mišični simptomi, kot je opisano spodaj. Če so na začetku ravni CK znatno povišane (za več kot 5-krat nad zgornjo normalno mejo), je treba za potrditev rezultatov približno 5 do 7 dni pozneje ponovno izmeriti ravni CK. Ko so izmerjene, je treba ravni CK interpretirati v povezavi z drugimi možnimi dejavniki, ki lahko povzročijo prehodne poškodbe mišic kot sta naporna telesna dejavnost ali mišična travma.

#### Pred začetkom zdravljenja

Pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki, kot so okvara ledvic, hipotiroidizem, toksično delovanje statina ali fibrata na mišice v preteklosti, prirojene bolezni mišic v osebni ali družinski anamnezi in zloraba alkohola, je potrebna previdnost. V teh primerih je pred začetkom zdravljenja treba izmeriti

ravni CK. Meritve ravni CK pridejo v poštev tudi pred začetkom zdravljenja pri osebah, starejših od 70 let, še posebno v prisotnosti drugih predispozicijskih dejavnikov. Če so na začetku ravni CK pomembno povišane (za več kot 5-krat nad zgornjo normalno mejo), se zdravljenje ne sme začeti, meritve pa je treba ponoviti po 5 do 7 dneh. Izhodiščne ravni CK so lahko koristne tudi kot primerjava, če se ravni pozneje med zdravljenjem s statinom povišajo.

#### 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. Če so ugotovljene znatno povišane ravni CK (za več kot 5-krat nad zgornjo normalno mejo), je treba zdravljenje s statinom prekiniti. O prenehanju zdravljenja je treba premisliti tudi v primeru, če so mišični simptomi resni in dnevno povzročajo nelagodje, tudi če raven CK ostane na 5-kratni najvišji zgornji meji ali pod njo. Če simptomi izginejo in se ravni CK povrnejo na normalne vrednosti, pride v poštev ponoven začetek zdravljenja s statinom, in sicer z najmanjšim odmerkom in ob skrbnem spremljanju. Če pri takih bolnikih sumimo, da gre za prirojeno mišično bolezen, se ponoven začetek zdravljenja s statinom ne priporoča.

#### *Intersticijska pljučna bolezen*

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Simptomi bolezni so lahko 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 pljučna bolezen, je treba zdravljenje s statini prekiniti.

#### *Sladkorna bolezen*

Nekateri dokazi kažejo, da zdravila iz skupine statinov zvišajo raven glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih, pri katerih je tveganje za sladkorno bolezen v prihodnosti veliko, povzročijo dovolj resno hiperglikemijo, da je zanje primerno formalno zdravljenje sladkorne bolezni. Vendar to tveganje odtehta zmanjšanje tveganja za žilne bolezni pri bolnikih, ki se zdravijo s statini, zato to ne predstavlja razloga za prenehanje zdravljenja s statini. Bolnike s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/L, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvišana raven trigliceridov, hipertenzija), je treba spremljati klinično in biokemijsko, v skladu z nacionalnimi smernicami.

#### *Laktoza*

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Fibrati*

Pri samostojnem zdravljenju s fibrati se občasno pojavi miopatija. Pri sočasnem dajanju fibratov in drugih statinov so poročali o povečanem tveganju za pojav z mišicami povezanih neželenih učinkov, vključno z rbdomiolizo. Teh neželenih učinkov pri pravastatinu ni mogoče izključiti, zato se sočasna uporaba pravastatina in fibratov (npr. gemfibrozila in fenofibrata) na splošno odsvetuje (glejte poglavje 4.4). Če je taka kombinacija nujna, je treba bolnike, ki se zdravijo z uporabo tega režima, skrbno klinično spremljati in meriti ravni CK.

#### *Holestiramin/olestipol*

Zaradi sočasne uporabe se je biološka uporabnost pravastatina zmanjšala za približno 40 do 50 %. Biološka uporabnost ali terapevtski učinek se ne zmanjšata v klinično pomembnem obsegu, če se pravastatin vzame eno uro pred zaužitjem holestiramina ali štiri ure po njem oziroma 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 je povečanje izpostavljenosti pravastatinu lahko še izrazitejše. Priporoča se klinično in biokemično spremljanje bolnikov, ki dobivajo to kombinacijo zdravil (glejte poglavje 4.2).

#### *Antagonisti vitamina K*

Kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA, lahko začetek zdravljenja ali povečanje odmerka pravastatina pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antagonisti vitamina K (npr. varfarin ali kateri drug kumarinski antikoagulant), poveča mednarodno normalizirano razmerje (INR). Prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka pravastatina pa lahko privede do znižanja INR. V teh primerih je potrebno ustrezno spremljanje INR.

#### *Makrolidi*

Makrolidi lahko povečajo izpostavljenost statinu, kadar se uporabljajo v kombinaciji. Pravastatin je treba z makrolidnimi antibiotiki (npr. eritromicinom, klaritromicinom, roksitromicinom) uporabljati previdno zaradi morebitnega povečanega tveganja za miopatije.

V eni od dveh študij medsebojnega delovanja s pravastatinom in eritromicinom so opazili statistično značilno povečanje AUC (70 %) in C<sub>max</sub> (121 %) pravastatina. V podobni študiji s klaritromicinom so opazili statistično značilno povečanje AUC (110 %) in C<sub>max</sub> (127 %). Čeprav so bile te spremembe majhne, je pri sočasni uporabi pravastatina z eritromicinom ali klaritromicinom potrebna previdnost.

#### *Varfarin in drugi peroralni antikoagulant*

Parametri biološke uporabnosti pravastatina v stanju dinamičnega ravnovesja se po uporabi z varfarinom niso spremenili. Dolgotrajno odmerjanje obeh zdravil ni povzročilo sprememb v antikoagulacijskem delovanju varfarina.

#### *Fusidna kislina*

Tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, se lahko poveča pri sočasnem zdravljenju s sistemsko obliko fusidne kisline in statini. Mehanizem te interakcije (farmakodinamičen ali farmakokinetičen ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statina, so poročali o pojavu rhabdomiolize (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino potrebno, se mora zdravljenje s pravastatinom prekiniti za celotno obdobje zdravljenja s fusidno kislino (glejte tudi poglavje 4.4).

#### *Kolhicin*

Previdnost pri uporabi: Zaradi povečanega tveganja za miopatijo/rhabdomiolizo je priporočljivo klinično in biološko spremljanje, še zlasti na začetku sočasne uporabe pravastatina in kolhicina.

#### *Nikotinska kislina*

Tveganje za mišično toksičnost se poveča pri sočasni uporabi statinov z nikotinsko kislino. V eni študiji so poročali, da so imeli kitajski bolniki, ki so jemali nikotinsko kislino in laropiprant sočasno s simvastatinom, večjo incidenco miopatije in rhabdomiolize v primerjavi z belci.

#### *Rifampicin*

V študiji medsebojnega delovanja sočasne uporabe pravastatina in rifampicina so opazili približno 3-kratno povečanje AUC in C<sub>max</sub> pravastatina. Zato je pri sočasni uporabi pravastatina in rifampicina potrebna previdnost, če oba dajemo istočasno. Medsebojno delovanje ni pričakovano, če je njuno odmerjanje ločeno za vsaj dve uri.

#### *Lenalidomid*

Pri sočasni uporabi statinov in lenalidomida obstaja povečano tveganje za rhabdomiolizo. Predvsem v prvih tednih zdravljenja je zato upravičeno okrepljeno klinično in biološko spremljanje.

#### *Zdravila, ki jih presnavlja citokrom P450*

Sistem citokroma P450 ne presnavlja pravastatina v klinično pomembnem obsegu. Zato se zdravila, ki jih presnavlja sistem citokroma P450 ali, ki so njegovi zaviralci, lahko dodajo stabilnemu režimu odmerjanja pravastatina, ne da bi zato prišlo do pomembnejših sprememb v plazemskih ravneh pravastatina, kot so to opazili 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).

#### *Druga zdravila*

V študijah medsebojnega delovanja niso opazili statistično značilnih razlik v biološki uporabnosti, ko so pravastatin uporabili z acetilsalicilno kislino, antacidi (uporabljeni eno uro pred pravastatinom), nikotinsko kislino ali probukolom.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Pravastatin je med nosečnostjo kontraindiciran in se ženskam v rodni dobi lahko daje samo v primeru, če ni verjetno, da bi zanosile, in če so bile opozorjene na možno tveganje. Priporočljiva je posebna previdnost pri mladostnicah v rodni dobi, da se zagotovi pravilno razumevanje 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 ukiniti (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Majhna količina pravastatina se izloča v materino mleko, zato je pravastatin kontraindiciran med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

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

## **4.8 Neželeni učinki**

Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednjem dogovoru: 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 ( $< 1/10.000$ ). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### *Klinična preskušanja*

Pravastatin so preučevali pri odmerku 40 mg v sedmih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih, v katerih je sodelovalo več kot 21.000 bolnikov, ki so dobivali pravastatin ( $n = 10.764$ ) ali placebo ( $n = 10.719$ ), kar predstavlja več kot 47.000 bolnikov-let izpostavljenosti pravastatinu. Več kot 19.000 bolnikov so spremljali povprečno od 4,8 do 5,9 let.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih zdravila: nobeden izmed teh učinkov se v skupini, ki je dobivala pravastatin, ni pojavljal v obsegu, ki bi za več kot 0,3 % presegal delež v skupini, ki je dobivala placebo.

### Bolezni živčevja

Občasni: omotica, glavobol, motnje spanja, nespečnost

### Očesne bolezni

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

### Bolezni prebavil

Občasni: dispepsija/zgaga, bolečine v trebuhu, navzea/bruhanje, zaprtje, diareja, flatulenca

Bolezni kože in podkožja

Občasni: srbenje, kožni izpuščaji, koprivnica, nenormalnosti na lasišču in laseh (vključno z izpadanjem las)

Bolezni sečil

Občasni: nenormalno odvajanje seča (vključno z disurijo, spremenjeno pogostostjo odvajanja seča in nokturijo)

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: motnje v spolnosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: utrujenost

***Dogodki posebnega kliničnega pomena***Skeletne mišice

V kliničnih preskušanjih so poročali o učinkih na skeletne mišice, npr. o mišično-skeletnih bolečinah, vključno z artralgijo, mišičnih krčih, mialgiji, mišični šibkosti in povišanih ravneh CK. Pogostost pojavljanja mialgije (1,4 % pri pravastatinu v primerjavi z 1,4 % pri placebo) in mišične šibkosti (0,1 % pri pravastatinu v primerjavi z < 0,1 % pri placebo) ter incidenca povišanja ravni CK za več kot 3-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti in za več kot 10-krat nad zgornjo mejo normalnih vrednosti v študijah "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" study, "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" in "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" study 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).

Učinki na jetra

Poročali so o povišanih ravni serumskih transaminaz. V treh dolgotrajnih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih CARE, WOSCOPS in LIPID so se znatne nenormalnosti v ravneh ALT in AST (povišanje za več kot 3-krat nad zgornjo normalno mejo) v obeh zdravljenih skupinah pojavljale s podobno pogostnostjo ( $\leq 1,2$  %).

***Obdobje trženja zdravila***

Poleg zgoraj navedenih so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih pravastatina:

Bolezni živčevja

Zelo redki: periferna polinevropatija, zlasti, če se zdravilo uporablja dolgo časa, parestezija  
Neznana pogostnost: miastenija gravis

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: očesna miastenija

Bolezni imunskega sistema

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

Bolezni prebavil

Zelo redki: pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: zlatenica, hepatitis, fulminantna jetrna nekroza

Neznana: odpoved jeter s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki: rabdomioliza, ki je lahko povezana z akutno odpovedjo ledvic, sekundarno mioglobinuriji, miopatiji (glejte poglavje 4.4); miozitis, polimiozitis

Občasni: boleznit tetiv, posebej vnetje tetiv, včasih z zapleti s pretrganjem

#### Bolezni kože in podkožja

Redki: fotosenzitivne reakcije

Zelo redki: dermatomiozitis

Neznana: izpuščaji, vključno z lihenoidnim izpuščajem

#### Učinki skupine statinov

- nočne more
- izguba spomina
- depresija
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajni terapiji (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišani trigliceridi, hipertenzija v anamnezi)

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema

Neznana: imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)

#### 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 se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem pravastatina do sedaj so omejene. Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti potrebne podporne ukrepe.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, enokomponentna zdravila, zaviralci reduktaze HMG CoA, oznaka ATC: C10AA03

#### Mehanizem delovanja

Pravastatin je kompetitiven zaviralec 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A reduktaze (HMG-CoA), encima, ki katalizira zgodnjo stopnjo, ki omejuje hitrost pri biosintezi holesterola. Raven maščob zmanjšuje na dva načina. V prvi vrsti z reverzibilnim in specifičnim kompetitivnim zaviranjem reduktaze HMG-CoA povzroči zmerno zmanjšanje sinteze holesterola v celicah. Posledica je

povečanje števila receptorjev LDL na površini celic ter povečanje z receptorji uravnavanega katabolizma in izločanja LDL-C iz obtoka.

V drugi vrsti pravastatin zavira nastajanje LDL-C tako, da zavira jetrno sintezo holesterola VLDL, ki je prekurzor LDL-C.

Pri zdravih osebah in pri bolnikih s hiperholesterolemijo natrijev pravastatinat znižuje ravni naslednjih maščob: skupnega holesterola, LDL-C, apolipoproteina B, holesterola VLDL in trigliceridov, medtem ko se ravni holesterola HDL in apolipoproteina A zvišajo.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Primarno preprečevanje*

WOSCOPS je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje pri 6.595 moških bolnikih, starih od 45 do 64 let, z zmerno do hudo hiperholesterolemijo (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) in brez miokardnega infarkta v anamnezi, ki so povprečno 4,8 let kot dodatek dieti dobivali 40 mg dnevni odmerek pravastatina ali placebo. Pri bolnikih, ki so jemali pravastatin, so rezultati pokazali:

- zmanjšanje tveganja za smrt zaradi koronarne bolezni in za miokardni infarkt brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja je bilo 31 %;  $p = 0,0001$  z absolutnim tveganjem 7,9 % v skupini, ki je dobivala placebo, in 5,5 % v skupini, ki je dobivala pravastatin). Učinki na pogostnost pojavljanja teh kumulativnih srčno-žilnih dogodkov so se pokazali že po šestih mesecih zdravljenja;
- zmanjšanje skupnega števila smrti zaradi srčno-žilnih dogodkov (relativno zmanjšanje tveganja za 32 %;  $p = 0,03$ );
- ob upoštevanju dejavnikov tveganja so pri bolnikih, ki so se zdravili s pravastatinom, ugotovili zmanjšano umrljivost (relativno zmanjšanje tveganja za 24 % ( $p = 0,039$ ));
- zmanjšanje relativnega tveganja za potrebo po miokardni revaskularizaciji (kirurški poseg za vstavev obroda koronarne arterije ali koronarna angioplastika) za 37 % ( $p = 0,009$ ) in zmanjšanje relativnega tveganja za koronarno angiografijo za 31 % ( $p = 0,007$ ).

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

Zaradi pomanjkanja podatkov pri bolnikih s hiperholesterolemijo in ravnjo trigliceridov nad 6 mmol/l (5,3 g/l) po dieti, ki je trajala osem tednov, v tej študiji niso dokazali ugodnega vpliva zdravljenja s pravastatinom pri omenjeni vrsti bolnikov.

#### *Sekundarno preprečevanje*

Študija LIPID je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, v kateri so povprečno 5,6 leta primerjali učinke pravastatina (40 mg enkrat dnevno) s placebom pri 9.014 bolnikih, starih od 31 do 75 let, z normalnimi ali povišanimi 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] in 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 bilo absolutno tveganje v skupini s placebom 6,4 %, pri bolnikih, ki so dobivali pravastatin pa 5,3 %), relativno tveganje za pojav koronarnih dogodkov (smrt zaradi koronarne srčne bolezni ali miokardni infarkt brez smrtnega izida) za 24 % ( $p < 0,0001$ ), relativno tveganje za miokardni infarkt s smrtnim izidom ali brez njega pa za 29 % ( $p < 0,0001$ ). Pri bolnikih, ki so jemali pravastatin, so rezultati pokazali:

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

Študija CARE je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, v kateri so povprečno 4,9 let primerjali učinke pravastatina (40 mg enkrat dnevno) na umrljivost zaradi koronarne srčne bolezni in na miokardni infarkt brez smrtnega izida pri 4.159 bolnikih, starih od 21 do 75 let, z normalnimi ravnmi skupnega holesterola (izhodiščna povprečna raven skupnega holesterola < 240 mg/dl), ki so v predhodnih 3 do 20 mesecih imeli MI. Zdravljenje s pravastatinom je znatno zmanjšalo:

- število ponovljenih koronarnih dogodkov (smrt zaradi koronarne srčne bolezni ali MI brez smrtnega izida) za 24 % ( $p = 0,003$ , placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %);
- zmanjšanje relativnega tveganja za revaskularizacijo (kirurški poseg za vstavev obroda koronarne arterije ali perkutana transluminalna koronarna angioplastika) za 27 % ( $p < 0,001$ ).

Zmanjšalo se je tudi relativno tveganje za nastop kapi, in sicer za 32 % ( $p = 0,032$ ) in skupno relativno tveganje za nastop 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, ker jih ni bilo mogoče vključiti v študiji CARE in LIPID.

Ker ni podatkov o bolnikih s hiperholesterolemijo, povezano z ravnjo trigliceridov, ki presega 4 mmol/l (3,5 g/l) ali 5 mmol/l (4,45 g/l), po dieti, ki je v študijah CARE in LIPID trajala 4 oziroma 8 tednov, koristi zdravljenja s pravastatinom pri tej vrsti bolnikov niso dokazali.

V študijah CARE in LIPID je približno 80 % bolnikov dobivalo acetilsalicilno kislino kot del zdravljenja.

#### *Presaditev srca in ledvic*

Učinkovitost pravastatina pri bolnikih, ki so dobivali imunosupresivna zdravila:

- po presaditvi srca so ocenili v eni prospektivni, randomizirani, nadzorovani študiji ( $n = 97$ ). Bolnike so sočasno zdravili s pravastatinom (20 - 40 mg) ali brez njega in z običajnim imunosupresivnim zdravljenjem s ciklosporinom, prednizonom 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 ( $p = 0,049$ ).
- po presaditvi ledvic so ocenili v eni prospektivni, nenadzorovani, nerandomizirani študiji ( $n = 48$ ), ki je trajala 4 mesece. Bolnike so sočasno zdravili s pravastatinom (20 mg) ali brez njega in z običajnim imunosupresivnim zdravljenjem s ciklosporinom in prednizonom. Pri bolnikih po presaditvi ledvice je pravastatin pomembno zmanjšal pojavnost večkratnih zavrnitvenih epizod, pojavnost z biopsijo dokazanih akutnih zavrnitvenih epizod in uporabo pulznih injekcij prednizolona in muromonaba-CD3.

#### Pediatrična populacija

##### *Otroci in mladostniki (stari od 8 let do 18 let)*

Opravili so dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo pri 214 pediatričnih bolnikih z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo, ki je trajala dve leti. Otroci (8 - 13 let) so bili naključno razvrščeni v skupino s placebom ( $n = 63$ ) ali 20 mg dnevnimi odmerki pravastatina ( $n = 65$ ), mladostniki (14 - 18 let) pa so bili naključno razvrščeni v skupino s placebom ( $n = 45$ ) ali 40 mg dnevnimi odmerki pravastatina ( $n = 41$ ).

Pogoj za sodelovanje v tej študiji je bila klinična ali molekularna diagnoza družinske hiperholesterolemije pri vsaj enem od staršev. Izhodiščna povprečna raven LDL-C je bila 239 mg/dl (6,2 mmol/l) pri pravastatinu (razpon 151 - 405 mg/dl [3,9 - 10,5 mmol/l]) in 237 mg/dl (6,1 mmol/l) pri placebu (razpon 154 - 375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). V skupni analizi podatkov pri otrocih in mladostnikih so ugotovili pomembno povprečno znižanje ravni LDL-C (za 22,9 %) in skupne ravni holesterola (za 17,2 %), kar je podobno kot pri odraslih bolnikih, ki so dobivali 20 mg odmerke pravastatina.

V obeh starostnih skupinah so bili učinki zdravljenja s pravastatinom podobni. V skupini, ki je dobivala pravastatin, je bila povprečna dosežena raven LDL-C 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (razpon: 67 - 363 mg/dl [1,7 - 9,4 mmol/l]), v skupini, ki je dobivala placebo pa 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (razpon: 105 - 438 mg/dl [2,7 - 11,3 mmol/l]). Pri bolnikih, ki so dobivali pravastatin, niso opazili nobenih sprememb v opazovanih parametrih endokrinega sistema [kortikotropin (ACTH), kortizol, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), folikulotropin (FSH), lutropin (LH), tirotropin (TSH), estradiol (pri dekletih) ali testosteron (pri fantih)] v primerjavi s placebom. V primerjavi s placebom tudi ni bilo nobenih sprememb v razvoju, volumnu testisa ali razlik na Tannerjevi ocenjevalni lestvici. Stopnja občutljivosti študije za zaznavanje razlik med skupinama je bila nizka.

Dolgoročne učinkovitosti zdravljenja s pravastatinom v otroštvu, kar zadeva zmanjšanje obolenosti in umrljivosti v odrasli dobi, niso ugotovili.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Pravastatin se jemlje peroralno v aktivni obliki. Absorbira se hitro. Največje serumske koncentracije doseže eno uro do uro in pol po zaužitju. V povprečju se absorbira 34 % peroralno danega odmerka, absolutna biološka uporabnost pa je 17 %.

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

Po absorpciji se 66 % pravastatina presnovi pri prvem prehodu skozi jetra, ki so osrednje mesto njegovega delovanja ter osrednje mesto sinteze holesterola in odstranjevanja LDL-C. Študije *in vitro* so pokazale, da se pravastatin prenaša v hepatocite, v druge celice pa prehaja v znatno manjšem obsegu.

Glede na njegovo obsežno presnavljanje pri prvem prehodu skozi jetra imajo koncentracije pravastatina v plazmi omejen pomen pri napovedovanju učinka, kar zadeva zmanjševanje ravni maščob.

Koncentracije v plazmi so sorazmerne z zaužitimi odmerki.

### Porazdelitev

Približno 50 % pravastatina, ki je prisoten v obtoku, je vezanega na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve je približno 0,5 l/kg. Majhna količina pravastatina se izloča v materino mleko.

### Biotransformacija in izločanje

Citokrom P450 ne presnavlja pravastatina v pomembnem obsegu, zdi pa se tudi, da pravastatin ni substrat ali zaviralec P-glikoproteina, temveč substrat drugih transportnih beljakovin.

Po peroralnem zaužitju se 20 % začetnega odmerka izloči v seč in 70 % v blato. Razpolovni čas izločanja peroralnega odmerka pravastatina iz plazme je 1,5 do 2 uri.

Po intravenskem dajanju se 47 % odmerka izloči skozi ledvice, 53 % pa z žolčem in z biološko pretvorbo. Najpomembnejši razgradni produkt pravastatina je 3- $\alpha$ -hidroksi izomerni presnovek. Obseg zaviralnega delovanja tega presnovka na reduktazo HMG-CoA ustreza 1/10 do 1/40 zaviralnega delovanja izvorne spojine.

Sistemske očistke pravastatina je 0,81 l/h/kg, ledvični očistek pa 0,38 l/h/kg, kar kaže na tubularno sekrecijo.

### Rizične populacije

*Pediatrični bolniki:* v skupni analizi podatkov o pediatričnih bolnikih, ne glede na starost in spol, so bile povprečne vrednosti  $C_{max}$  in AUC pravastatina podobne tistim pri odraslih bolnikih, ki so dobivali 20 mg peroralne odmerke.

*Odpoved jeter:* sistemska izpostavljenost pravastatinu in presnovkom je pri bolnikih z alkoholno cirozo povečana za približno 50 % v primerjavi s tistimi, ki imajo normalno delovanje jeter.

*Okvara ledvic:* pri bolnikih z blago okvaro ledvic niso opazili pomembnih sprememb. Huda in zmerna ledvična insuficienca pa sta lahko vzrok dvakratnega povečanja sistemske izpostavljenosti pravastatinu in njegovim presnovkom.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja ni drugih tveganj za bolnike razen tistih, ki jih je mogoče pričakovati zaradi farmakološkega mehanizma delovanja.

Študije škodljivih vplivov zdravila v ponavljajočih se odmerkih kažejo, da pravastatin lahko povzroči različne stopnje hepatotoksičnosti in miopatije; na splošno so bili znatni vplivi na ta tkiva očitni samo pri odmerkih, ki so za 50-krat ali več presegali največji odmerek v mg/kg, ki se uporablja pri ljudeh.

Iz študij genotoksičnosti, opravljenih *in vitro* in *in vivo*, ni dokazov o mutagenem potencialu.

Pri miših je 2-letna študija karcinogenosti pravastatina pokazala, da odmerka 250 in 500 mg/kg/dan ( $\geq 310$ -krat večja od največjega odmerka v mg/kg, ki se uporablja pri ljudeh) povzročita statistično značilno povečanje pojavnosti hepatocelularnih karcinomov pri samcih in samicah ter pljučnih adenomov samo pri samicah. Pri podganah je 2-letna študija karcinogenosti pokazala, da odmerek 100 mg/kg/dan (125-krat večji od največjega odmerka v mg/kg, ki se uporablja pri ljudeh) povzroči statistično značilno povečanje pojavnosti hepatocelularnih karcinomov samo pri samcih.

Pri dajanju odmerkov od 5 do 45 mg/kg/dan mladim podganah (od četrtega do 80. dne po rojstvu) so pri serumskih ravneh pravastatina, ki so bile približno  $\geq 1$ -kratniku (AUC) največjega odmerka pri otrocih in mladostnikih (40 mg), opazili tanjšanje kaloznega korpusa. Pri ravneh pravastatina, ki so bile približno  $\geq 2$ -kratniku (AUC) 40 mg odmerka pri ljudeh, so opazili nevrovedenjske spremembe (povečan odziv prestrašenosti in povečanje napak pri učenju vodnega labirinta). Pri podganah, ki so jim od 35. dne po rojstvu 3 mesece dajali pravastatin (v odmerku  $\geq 250$  mg/kg/dan), niso opazili tanjšanja kaloznega korpusa, kar kaže na povečano občutljivost pri mlajših podganah. Vzrok in pomen tanjšanja kaloznega korpusa in nevrovedenjskih učinkov pri mladih podganah nista znana.

Pri samcih so pri 335-kratnem (AUC) človeškem odmerku opazili spremenjene parametre sperme in zmanjšano plodnost. Ravni, pri katerih niso opazili vpliva na reprodukcijo, sta bili 1-kratnik (za samce) in 2-kratnik (za samice) (AUC) 40 mg odmerka pri ljudeh.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

10 mg:  
laktoza  
povidon (PVP K-30)  
krospovidon  
kalcijev hidrogenfosfat (E341)  
rdeči železov oksid (E172)  
natrijev stearilfumarat  
mikrokristalna celuloza (E460)  
premreženi natrijev karmelozat (E466)

20 mg:  
 laktoza  
 povidon (PVP K-30)  
 krospovidon  
 kalcijev hidrogenfosfat (E341)  
 rumeni železov oksid (E172)  
 natrijev stearilfumarat  
 mikrokristalna celuloza (E460)  
 premreženi natrijev karmelozat (E466)

40 mg:  
 laktoza  
 povidon (PVP K-30)  
 krospovidon  
 kalcijev hidrogenfosfat (E341)  
 barvilo kinolinsko rumeno (E104)  
 barvilo brilijantno modro FCF (E133)  
 natrijev stearilfumarat  
 mikrokristalna celuloza (E460)  
 premreženi natrijev karmelozat (E466)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 mg:

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija: 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 in 100 tablet.  
 Bolnišnična pakiranja vsebujejo 50 tablet.

20 mg:

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 in 100 tablet.  
 Bolnišnična pakiranja vsebujejo 50 tablet.

40 mg:

Pretisni omoti iz prozornega PVC/PE/PVdC in aluminija: 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 in 100 tablet.  
 Bolnišnična pakiranja vsebujejo 50 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/11/01273/001-029

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET  
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07. 06. 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 19. 08. 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

23. 03. 2023