

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

PRAVASTATIN PLIVA 20 mg tablete

PRAVASTATIN PLIVA 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg ali 40 mg natrijevega pravastatinata.

Ena 20 mg tableta vsebuje 72,25 mg laktoze monohidrata.

Ena 40 mg tableta vsebuje 144,50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Pravastatin Pliva 20 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako 20.

Pravastatin Pliva 40 mg tablete so rumene, okrogle, bikonveksne tablete z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako 40.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Bolezen koronarnih arterij

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi preboleli miokardni infarkt ali nestabilno angino pektoris in imajo raven celokupnega holesterola v serumu nad 4,8 mmol/L ali LDL holesterola nad 3,2 mmol/L, je pravastatin indiciran

- za zmanjšanje tveganja za celokupno umrljivost,
- za zmanjšanje tveganja za smrt zaradi koronarne bolezni srca,
- za zmanjšanje tveganja za ponovne koronarne zaplete,
- za zmanjšanje potreb po revaskularizacijskih posegih na srcu,
- za skrajšanje časa hospitalizacije in
- za zmanjšanje tveganja za možgansko kap.

Koronarna ateroskleroza

Pravastatin je indiciran kot dodatno zdravljenje ob predpisani dieti za upočasnitev napredovanja koronarne ateroskleroze in zmanjšanje pogostosti klinično pomembnih srčnih motenj pri bolnikih s hiperholesterolemijo in dokazano aterosklerozo koronarnih arterij.

Preprečevanje koronarne srčne bolezni

Pravastatin je indiciran kot dodatno zdravljenje ob predpisani dieti pri bolnikih s hiperholesterolemijo, ki nimajo klinično dokazane koronarne srčne bolezni

- za zmanjšanje tveganja za miokardni infarkt,

- za zmanjšanje potreb po revaskularizacijskih posegih na srcu in
- za izboljšanje preživetja.

Hiperholesterolemija

Pravastatin je indiciran za znižanje ravni celokupnega holesterola in LDL holesterola pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, ki s predpisano dieto niso dosegli ciljnih vrednosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pred začetkom zdravljenja s pravastatinom morate izključiti sekundarne vzroke hiperholesterolemije. Poleg tega morate bolniku predpisati dieto za zniževanje ravni holesterola in maščob v serumu. Bolnik mora z dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem s pravastatinom.

Odrasli

Priporočeni odmerek je od 10 do 40 mg. Priporočamo, da bolnik zaužije zdravilo enkrat dnevno pred spanjem.

Zdravilo doseže terapevtski učinek v štirih tednih, zato morate občasno določiti ravni lipidov v serumu in ustrezno prilagoditi odmerek.

Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Odmerkov ni potrebno prilagajati. Priporočamo, da pričnete zdravljenje z najnižjim priporočenim odmerkom.

Otroci

Osebam, mlajšim od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov ne priporočamo uporabe pravastatina.

Sočasno zdravljenje

Delovanje pravastatina lahko okrepimo z dodatkom vezalcev žolčnih kislin. Ob sočasnem zdravljenju z vezalci žolčnih kislin (olestiramin,olestipol), mora bolnik zaužiti pravastatin eno uro pred ali štiri ure po zaužitju vezalca žolčnih kislin. Sočasna uporaba z nikotinsko kislino, probukolom in gemfibrozilom ne vpliva na biološko razpoložljivost pravastatina (glejte 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Bolniki, ki sočasno prejemajo imunosupresivna zdravila, kot je ciklosporin (glejte 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi), morajo pričeti zdravljenje z 10 mg odmerkom pravastatina enkrat dnevno. Priporočamo previdnost pri zviševanju odmerkov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za katerokoli sestavino zdravila.

Aktivna bolezen jeter ali trajno zvišane vrednosti jetrnih encimov neznanega vzroka.

Nosečnost in dojenje (glejte 4.6. Nosečnost in dojenje).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pravastatin odsvetujemo pri bolnikih s hiperholesterolemijo zaradi zvišanih ravni HDL-C delcev ali pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo.

Delovanje jeter

Priporočamo spremljanje delovanja jeter. Posebno previdnost svetujemo pri bolnikih s povečanimi vrednostimi transaminaz. Če so izmerjene vrednosti transaminaz vztrajno več kot trikrat višje od referenčnih vrednosti, prekinite zdravljenje.

V kliničnih raziskavah so pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih s pravastatinom, izmerili trajno zvišane vrednosti serumskih transaminaz. Te zvišane vrednosti niso bile povezane s kliničnimi znaki jetrnih obolenj in so se ob prekinitvi zdravljenja običajno vrnila na običajno raven.

Priporočamo previdnost pri zdravljenju bolnikov z obolenjem jeter v anamnezi ali bolnikov, ki uživajo večje količine alkohola.

Skeletne mišice

Kot pri drugih inhibitorjih HMG-CoA reduktaze, so tudi pri pravastatinu poročali o posameznih primerih zvišanih ravni kreatinske-kinaze. Če pri bolniku ugotovite izrazito zvišane ravni (več kot 10-krat višje od referenčnih) serumske kreatinske-kinaze ali če sumite na miopatijo, priporočamo prekinitev zdravljenja. O rabdomiolizi s poslabšanim delovanjem ledvic, nastali po mioglobinuriji, so redko poročali. Pri bolnikih, ki so prejeli inhibitorje HMG-CoA reduktaze, zlasti pri tistih, ki so se sočasno zdravili s ciklosporinom (glejte 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij), fibrati in nikotinsko kislino, so pogosteje opažali miopatije.

Pri kliničnih raziskavah na manjšem številu bolnikov, ki so se sočasno zdravili s pravastatinom in nikotinsko kislino, niso zabeležili miopatije. Kljub temu odsvetujemo sočasno zdravljenje s pravastatinom in nikotinsko kislino.

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

Intersticijska pljučna bolezen

Pri nekaterih statinih so poročali o posameznih primerih intersticijske pljučne bolezni, še zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Znaki lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in splošno slabo počutje (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Ob sumu, da se je pri bolniku pojavila intersticijska pljučna bolezen, je potrebno zdravljenje s statini prekiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Holestiramin/Holestipol:

Pri sočasnem jemanju so ugotovili približno 40–50 % zmanjšano biološko uporabnost pravastatina.

Če je bolnik prejel pravastatin eno uro pred ali štiri ure po holestiraminu oziroma eno uro pred holestipolom in standardnim obrokom, niso ugotovili klinično pomembnega zmanjšanja biološke uporabnosti ali terapevtskega učinka.

Ciklosporin:

Nekateri raziskovalci so izmerili ravni ciklosporina v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli pravastatin in ciklosporin. Niso ugotovili klinično pomembnih zvišanj ravni ciklosporina. V raziskavi z enkratnim odmerkom so bile plazemske koncentracije pravastatina zvišane pri bolnikih s presajenim srcem, ki so sočasno prejeli ciklosporin.

Varfarin:

Parametri biološke razpoložljivosti pravastatina v stanju ravnotežja se po uporabi varfarina niso spremenili. Sočasna uporaba obeh zdravil ni vplivala na delovanje varfarina.

V raziskavah interakcij z aspirinom, antacidi (eno uro pred pravastatinom), cimetidinom, gemfibrozilom, nikotinsko kislino ali probukolom niso zabeležili statistično pomembnih razlik v biološki razpoložljivosti.

Druga zdravila:

Med kliničnimi raziskavami niso zabeležili interakcij pri sočasni uporabi pravastatina z naslednjimi zdravili: diuretiki, digitalisom, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist kalcijevih kanalov, antagonist blokatorjev beta in nitroglicerinom.

4.6 Nosečnost in dojenje

V raziskavah na živalih niso ugotovili teratogenega delovanja pravastatina. Varnosti zdravljenja s pravastatinom med nosečnostjo niso določili. Ženske v rodni dobi smejo prejemati pravastatin le v primeru, če uporabljajo primerno kontracepcijo. Ker so holesterol in drugi produkti sinteze holesterola bistveni za razvoj zarodka, so inhibitorji HMG-CoA reduktaze med nosečnostjo kontraindicirani.

Majhna količina pravastatina se izloči z materinim mlekom. Med zdravljenjem s pravastatinom svetujemo prekinitev dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni podatkov, da zdravilo Pravastatin Pliva vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki pravastatin v splošnem dobro prenašajo. Neželeni učinki so blagi in prehodni.

V treh obširnih raziskavah WOS (West of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study) in LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study), v katerih je sodelovalo 19.768 bolnikov, ki so prejeli pravastatinom (N=9895) ali placebo (N=9873), sta bili varnost in prenosljivost pravastatina primerljivi s placebom. Edini neželeni učinek, ki se je pojavil pri več kot 5 % bolnikov, ki so prejeli pravastatin, so bile bolečine v kosteh, sklepih in mišicah. Neželeni učinki, ki so se pojavili pri več kot 1% bolnikov, so bili izpuščaji, glavobol in bolečina v prsih. Neželeni učinki pri več kot 0,1% bolnikov so bili slabost, bruhanje, driska in utrujenost.

V obdobju trženja so poročali tudi o angioedemu, zlatenici (vključno s holestatično), hepatitisu, fulminantni nekrozi jeter, eritematoznemu lupusu podobnih spremembah, pankreatitisu in trombocitopeniji.

Pri bolnikih, ki so prejeli pravastatin v dolgoročnih kliničnih raziskavah, niso ugotovili pogostejše tvorbe sive mreže. Tudi v dolgoročnih raziskavah na živalih pravastatina niso povezali s tvorbo sive mreže.

Pravastatin so uporabljali sočasno s holestiraminom, holestipolom, nikotinsko kislino in probukolom. Stranskih učinkov povezanih z navedenimi kombinacijami zdravil niso opazili.

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih neželenih učinkih: motnje spanja, vključno z nespečnostjo in nočnimi morami, izguba spomina, motnje spolnosti, depresija in posamezni primeri intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Do sedaj so poročali le o dveh primerih prevelikega odmerjanja. Oba primera sta potekala brez posebnih znakov in brez sprememb v izvidih laboratorijskih raziskav. V primeru prevelikega odmerka svetujemo simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca in žilja, zdravila, ki spreminjajo raven lipidov, brez kombinacij, zaviralci reduktaze HMG CoA. Oznaka ATC: C10AA03.

Pravastatin je kompetitivni zaviralec 3-hidroksi-3-metilglutaril koencim A (HMG-CoA) reduktaze, encima, ki katalizira zgodnjo hitrost omejitveno stopnjo biosinteze holesterola. Raven lipidov v serumu zniža po dveh poteh. Zmanjša znotrajcelične zaloge holesterola, kar povzroči zvečanje števila LDL receptorjev na celičnih membranah in posledično zveča privzem LDL-C delcev iz obtoka. Obenem pravastatin zavira sintezo LDL-C delcev tako, da v jetrih zavre sintezo VLDL-C delcev, ki so predhodna stopnja v nastanku LDL-C delcev. Posledično se v serumu zniža raven celokupnega holesterola, LDL-C delcev, VLDL-C delcev, apolipoproteina B in trigliceridov, medtem ko se zvišata ravni HDL-C delcev in apolipoproteina A. Pravastatin le malo vpliva na sintezo holesterola v drugih tkivih (v leči, v nadledvičnih žlezah). V *in vitro* raziskavah so ugotovili, da se pravastatin kopiči v jetrnih celicah. Prehod v ostale celice je zanemarljiv.

V kliničnih raziskavah so dokazali, da pravastatin zavre napredovanje ateroskleroze in zmanjša število kardiovaskularnih zapletov in smrti pri bolnikih z zmerno hiperholesterolemijo z ali brez aterosklerotične kardiovaskularne bolezni.

V raziskavi CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study) so želeli ugotoviti vpliv zdravljenja s pravastatinom na število smrti zaradi koronarne srčne bolezni in število miokardnih infarktov brez smrtnega izida. V raziskavo so vključili 4.159 bolnikov, ki so izpolnili naslednje vključitvene kriterije:

- vrednosti celokupnega holesterola pod 6,2 mmol/L
- vrednosti LDL-C od 3,0 do 4,5 mmol/L in so

- preživel miokardni infarkt v preteklih 3-20 mesecih.

Zdravljenje s pravastatinom je uspešno zmanjšalo tveganje za smrt zaradi koronarne bolezni srca (miokardni infarkt s smrtnim izidom in nenadna srčna smrt), tveganje za miokardni infarkt brez smrtnega izida, tveganje za možgansko kap in potrebo po revaskularizaciji srca.

V raziskavi LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease Study) so želeli ugotoviti vpliv zdravljenja s pravastatinom pri bolnikih z ishemično srčno boleznijo. V raziskavo so vključili 9.014 bolnikov, ki so izpolnili naslednje vključitvene kriterije:

- da so preživel miokardni infarkt ali bili hospitalizirani zaradi nestabilne angine pektoris v preteklih 3 do 36 mesecih in
- so imeli vrednosti celokupnega holesterola od 4,0 do 7,0 mmol/L.

Zdravljenje s pravastatinom je učinkovito zmanjšalo tveganje za celokupno umrljivost, smrt zaradi koronarne srčne bolezni, ponovitve koronarnih zapletov, število možganskih kapi in potrebo po revaskularizaciji srca. Poleg tega je pravastatin zmanjšal povprečno število dni potrebnih za hospitalizacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pravastatin se po peroralni aplikaciji hitro absorbira. Najvišje plazemske koncentracije doseže v uri do uri in pol po aplikaciji. Absolutna biološka razpoložljivost je 17 %. Hrana zmanjša sistemsko biološko razpoložljivost, vendar ne vpliva na samo delovanje učinkovine.

Porazdelitev

Plazemske ravni učinkovine imajo omejeno napovedno vrednost pri oceni znižanja ravni lipidov v serumu. Približno 50 % zdravila v krvnem obtoku se veže na plazemske proteine.

Izločanje

Pravastatin se pretežno izloča preko jeter, ki so tudi primarno mesto njegovega delovanja. Razpolovna doba izločanja je od 1,5 do 2 uri. Po peroralni aplikaciji se približno 20% odmerka izloči z urinom in 70% z blatom. Čeprav obstajata dve poti izločanja, lahko pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter pride do kopičenja zdravila in njegovih metabolitov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah na miših niso ugotovili, da bi pravastatin deloval karcinogeno. V dveletni raziskavi na podganjih samcih, ki so prejeli 125-krat preseženi največji humani odmerek pravastatina, so ugotovili statistično pomembno povečanje pogostosti hepatocelularnega karcinoma. Pri podganjih samcih, ki so prejeli 50-krat preseženi priporočeni humani odmerek, tega niso potrdili. Pri podganjih samicah ravno tako niso potrdili povečane pogostosti hepatocelularnega karcinoma, ne glede na odmerek.

V *in vitro* raziskavah toksičnosti niso zabeležili mutagenega delovanja pravastatina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
železovi oksidi (E172)
natrijev lavrilsulfat
povidon
smukec
brezvoden koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat.

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

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v pretisnem omotu).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih navodil.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Pliva Ljubljana d.o.o.

Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

PRAVASTATIN PLIVA 20 mg tablete: 5363-I-1313/11

PRAVASTATIN PLIVA 40 mg tablete: 5363-I-1314/11

9. DATUM PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.7.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.6.2011