

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravastatin Orion 20 mg tabletit

Pravastatin Orion 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 20 mg pravastatiinatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 134 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 40 mg pravastatiinatriumia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää 268 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

20 mg tabletti

Keltainen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera, täplikäs, päällystämätön tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja 'Y' painettu toiselle ja '61' toiselle puolelle. Tabletin koko on 11,1 x 5,6 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

40 mg tabletti

Keltainen, kapselin muotoinen, kaksoiskupera, täplikäs, päällystämätön tabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla ja 'Z' painettu toiselle ja '18' toiselle puolelle. Tabletin koko on 14,1 x 7 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esimerkiksi liikunta, laihdutus) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentämiseen ruokavalioon yhdistettynä, kun potilaalla on keskivaikea tai vaikea hyperkolesterolemia ja suuri ensimmäisen sydän- tai verisuonitapahtuman vaara (ks. kohta 5.1).

Sekundaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentämiseen yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen, kun potilaalla on ollut sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris ja hänen verensä kolesterolipitoisuus on normaali tai koholla (ks. kohta 5.1).

Transplantaation jälkeen

Hyperlipidemian vähentämiseen transplantaation jälkeen, kun potilas saa immunosuppressiivista hoitoa (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Sekundaariset hyperkolesterolemian syyt on suljettava pois ennen pravastatiinihoidon aloittamista, ja potilaiden on aloitettava tavanomainen lipidipitoisuuksia alentava ruokavalio, jota on jatkettava hoidon aikana.

Annostus

Hyperkolesterolemia

Suosittelun annos on 10–40 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaste tulee esiin viikon kuluessa ja annetun annoksen maksimivaikutus saavutetaan neljässä viikossa. Siksi lipidipitoisuudet on määritettävä säännöllisin välein ja annostusta on sovitettava saatujen tulosten mukaan. Suurin annos on 40 mg vuorokaudessa.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

Kaikissa sairastuvuuden ja kuolleisuuden ehkäisyä koskeneissa tutkimuksissa ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg vuorokaudessa.

Annostus elinsiirron jälkeen

Immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille suositeltu aloitusannos elinsiirron jälkeen on 20 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Lipidivastetta seuraten annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

8–18-vuotiaat lapset ja nuoret, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia: Suositeltu annos 8–13-vuotiaille on 10–20 mg kerran vuorokaudessa. 20 mg suurempia annoksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Suositeltu annos 14–18-vuotiaille (lapset ja nuoret naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, ks. kohta 4.6; tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1) on 10–40 mg vuorokaudessa.

Kliinistä tietoa alle 8-vuotiaista lapsista ei ole.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ikäryhmässä, ellei potilaalla ole altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai merkittävä maksan vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annostusta on muutettava lipidivasteen mukaan ja lääkärin valvonnassa.

Muu samanaikainen hoito

Pravastatiinin kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesteroli (LDL-Kol) -pitoisuuksia pienentävät vaikutukset tehostuvat, kun se yhdistetään sappihappoja sitovaan resiiniin (esim. kolestyramiiniin tai kolestipoliin). Pravastatiinitabletit annetaan joko tuntia ennen resiiniä tai aikaisintaan neljä tuntia resiinin jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaille, jotka saavat siklosporiinia yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai yksinään, annetaan pravastatiinia aluksi 20 mg kerran vuorokaudessa, ja annos titrataan varovasti 40 mg:aan (ks. kohta 4.5).

Antotapa

Pravastatiinitabletit otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus, myös selittämätön, pitkäkestoinen seerumin aminotransferaasiarvojen nousu yli 3-kertaisiksi normaalin vaihteluvälin ylärajaan (ULN) verrattuna (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pravastatiinia ei ole tutkittu homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa. Hoito ei sovellu potilaille, joiden hyperkolesterolemia johtuu suuresta HDL-kolesterolipitoisuudesta. Pravastatiinia, kuten muitakaan HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ei suositella annettavaksi yhdessä fibraattien kanssa.

Pediatriset potilaat

Lääkärin tulee arvioida alle murrosikäisten lasten hoidon hyödyt ja riskit huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Maksasairaudet

Kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on esiintynyt, kuten muitakin lipidipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä käytettäessä. Useimmissa tapauksissa maksan aminotransferaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle eikä hoidon keskeyttäminen ole ollut tarpeen. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden aminotransferaasiarvot nousevat, ja hoito on keskeytettävä, jos alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ovat kolminkertaiset normaalin vaihteluvälin ylärajaan verrattuna ja pysyvät korkeina.

Pravastatiinin markkinoilletulon jälkeen harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu statiineja, mukaan lukien pravastatiinia, ottaneilla potilailla maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Jos pravastatiinihoidon aikana ilmenee vakava maksavaurio, johon liittyy klinisiä oireita ja/tai hyperbilirubinemia tai keltaisuutta, hoito on keskeytettävä heti. Jos vauriolle ei löydy muuta syytä, pravastatiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Varovaisuutta on noudatettava, jos pravastatiinia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Lihassairaudet

Pravastatiinin, kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien), käyttöön on liittynyt myalgian, myopatian ja, hyvin harvoin, rabdomyolyyysin alkaminen. Myopatia on aina otettava huomioon, jos potilaalla esiintyy statiinihoidon aikana selittämättömiä lihasoireita, kuten kipua tai aristusta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Tällaisissa tapauksissa on määritettävä kreatiinkinaasiarvo (CK) (ks. jäljempänä). Statiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos kreatiinkinaasiarvo on yli 5-kertainen normaalin vaihteluvälin ylärajaan verrattuna ($> 5 \times \text{ULN}$) tai jos potilaalla on vaikeita kliinisiä oireita. Rabdomyolyyysiä, johon voi liittyä myös sekundaarista munuaisten vajaatoimintaa, esiintyy hyvin harvoin (noin 1 tapaus 100 000 potilasvuotta kohti). Rabdomyolyyysi on akuutti ja mahdollisesti kuolemaan johtava luustolihasen sairaus, joka voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana. Sille on tyypillistä massiivinen lihasten tuhoutuminen ja siihen liittyvä huomattava kreatiinkinaasiarvon kohoaminen (yleensä > 30 tai $40 \times \text{ULN}$), joka johtaa myoglobinuriaan.

Statiineihin liittyvä myopatian riski näyttää riippuvan altistuksesta ja voi siten olla erilainen eri lääkkeillä (lipofiilisyyden ja farmakokinetiikan erojen takia) ja riippuu siis myös lääkkeiden annostuksesta ja eri lääkkeiden erilaisesta alttiudesta yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa.

Vaikka statiinien käytölle ei ole lihaksiin liittyviä vasta-aiheita, tietyt altistavat tekijät, joita ovat korkea ikä (> 65), kontrolloimaton hypotyreoosi ja munuaisten vajaatoiminta, saattavat lisätä lihastoksisuuden vaaraa, ja tuolloin riski-hyöty-suhteen huolellinen arvioiminen ja erityisen huolellinen kliininen seuranta on tarpeen. Näiden potilaiden kreatiinkinaasiarvo on määriteltävä ennen statiinihoidon aloittamista (ks. jäljempänä).

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinkinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Lihassairauksien riski ja vaikeusaste lisääntyvät statiinihoidon aikana, jos statiinit yhdistetään sellaisiin lääkkeisiin, joiden kanssa niillä on yhteisvaikutuksia, kuten siklosporiini, klaritromysiini ja muut makrolidit tai niasiini. Pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Statiinien ja fibraattien yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää. Myopatian ilmaantuvuuden on kuvailtu lisääntyneen myös silloin, kun potilaat ovat saaneet muita statiineja yhdessä sytokromi P450 -entsyymien toimintaa estävien aineiden kanssa. Tämä voi johtua farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, joita ei ole todettu pravastatiinia käytettäessä (ks. kohta 4.5). Statiinihoitoon liittyvät lihasoireet häviävät yleensä statiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Statiineja, mukaan lukien pravastatiinia, ei saa antaa systeemisesti annettavan fusidiinihapon kanssa eikä seitsemään päivään fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat fusidiinihappoa ja statiinia samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos hänellä esiintyy mitä tahansa lihasheikkouden, -kivun tai -arkuuden oireita.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudestaan seitsemän päivän kuluttua viimeisen fusidiinihappoannoksen otosta.

Jos pitkäkestoista systeemistä fusidiinihappohoidoa on poikkeustapauksissa annettava esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, pravastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta on

harkittava ainoastaan tapauskohtaisesti, ja hoidon on tällöin tapahduttava lääkärin tarkassa valvonnassa. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu myopatiaa, myös rabdomyolyyasia, pravastatiinin ja kolkisiinin yhteisannossa, ja varovaisuutta on noudatettava määrättäessä pravastatiinia kolkisiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Kreatiiniikinaasimääritys ja tulosten tulkinta

Rutiininomaista kreatiiniikinaasin (CK) tai muiden lihasentsyymiarvojen seuranta ei suositella oireettomille potilaille statiinihoidon aikana. Kreatiiniikinaasiarvon tarkistamista suositellaan kuitenkin ennen statiinihoidon aloittamista, mikäli potilaalla on erityisiä altistavia tekijöitä tai jos statiinihoidon aikana kehittyy jäljempänä kuvattuja lihasoireita. Jos kreatiiniikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), CK-määritys on uusittava noin 5–7 päivän kuluttua tuloksen varmistamiseksi. Kreatiiniikinaasiarvon tulkinnassa on otettava huomioon mahdolliset muut tekijät, jotka voivat aiheuttaa tilapäisen lihasvaurion, kuten voimakas fyysinen rasitus tai lihasvamma.

Ennen hoidon aloittamista

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on altistavia tekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, anamneesissa lihaksiin kohdistuneita haittoja statiini- tai fibraattihoidon yhteydessä, periytyviä lihassairauksia potilaalla itsellään tai suvussa tai alkoholin väärinkäyttöä. Näissä tapauksissa kreatiiniikinaasi on määritettävä ennen hoidon aloittamista.

Kreatiiniikinaasimääritystä on harkittava ennen hoidon aloittamista myös yli 70-vuotiailta potilailta, varsinkin jos potilaalla on muita altistavia tekijöitä.

Jos kreatiiniikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), hoitoa ei saa aloittaa, ja tulos on tarkistettava 5–7 päivän kuluttua. Kreatiiniikinaasin lähtöarvo voi olla hyödyllinen myös vertailuarvona, mikäli arvo nousee myöhemmin statiinihoidon aikana.

Hoidon aikana

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti selittämättömistä lihaskivuista, aristuksesta, heikkoudesta tai lihaskouristuksista. Tällaisissa tapauksissa kreatiiniikinaasiarvo on määriteltävä. Jos arvo on huomattavasti koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), statiinihoito on keskeytettävä. Hoidon keskeyttämistä on harkittava myös silloin, jos lihasoireet ovat vaikeita ja vaivaavat potilasta päivittäin, vaikka kreatiiniikinaasiarvo olisikin $\leq 5 \times \text{ULN}$. Jos oireet häviävät ja kreatiiniikinaasi palautuu normaalitasolle, voidaan harkita statiinihoidon aloittamista uudelleen pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa. Jos tällaisella potilaalla epäillään perinnöllistä lihassairautta, statiinihoidon aloittamista uudelleen ei suositella.

Hermoston häiriöt

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). Pravastatin Orion -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Poikkeuksellisia interstitiaalisia keuhkosairauttapauksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8).

Sairaus voi ilmetä muun muassa hengenahdistuksena, kuivana yskänä ja yleisen terveydentilan huononemisenä (väsymyksenä, painonlaskuna ja kuumeena). Jos potilaan epäillään sairastuneen interstitiaaliseen keuhkosairauteen, statiinihoito on lopetettava.

Diabetes mellitus

Jonkinasteinen näyttö viittaa siihen, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja aiheuttaisivat tavanomaista diabeteksen hoitoa vaativan hyperglykemian joillekin potilaille, joilla on suuri riski sairastua diabetekseen tulevaisuudessa. Statiineilla aikaansaatu verisuoniriskin pieneminen ylittää kuitenkin diabetesriskin, minkä vuoksi statiinihoitoa ei siis pidä lopettaa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuositusten mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit

Pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Lihaksiin liittyvien haittatapahtumien riskin, myös raskauden, on ilmoitettu lisääntyneen, kun fibraatteja on annettu yhtä aikaa muiden statiinien kanssa. Näitä haittatapahtumia ei voida poissulkea pravastatiinia käytettäessä, ja siksi pravastatiinin ja fibraattien (esim. gemfibrosiilin, fenofibraatin) yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää (ks. kohta 4.4). Jos tällainen yhdistelmähoito katsotaan välttämättömäksi, potilaan kliinistä tilaa ja kreatiiniinivaaraa on seurattava tarkoin.

Kolestyramiini/kolestipoli

Samanaikainen anto pienensi pravastatiinin biologista hyötyosuutta noin 40–50 %. Kun pravastatiinia annettiin yksi tunti ennen kolestyramiinia tai neljä tuntia sen jälkeen tai yksi tunti ennen kolestipolia, sen biologinen hyötyosuus ja hoitovaikutus eivät heikentyneet kliinisesti merkitsevästi (ks. kohta 4.2).

Siklosporiini

Jos pravastatiinia ja siklosporiinia annetaan samanaikaisesti, systeeminen pravastatiinialtistus suurenee noin 4-kertaiseksi. Joissakin potilaissa pravastatiinialtistus saattaa kuitenkin suurentua tätäkin enemmän. Tällaista yhdistelmähoitoa saavalle potilaalle suositellaan kliinistä ja biokemiallista seuranta (ks. kohta 4.2).

K-vitamiinin antagonistit

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin myös pravastatiinihoidon aloittaminen tai -annostuksen suurentaminen potilaalle, jota hoidetaan samanaikaisesti K-vitamiinin antagonisteilla (esim. varfariinilla tai jollakin muulla kumariini-antikoagulantilla), saattaa suurentaa INR (International Normalised Ratio) -arvoa. Pravastatiinihoidon lopettaminen tai -annostuksen pienentäminen saattavat pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tilanteissa INR-arvoa on seurattava asianmukaisesti.

Makrolidit

Makrolidit voivat suurentaa statiinialtistusta yhdistelmäkäytössä. Pravastatiinin käytössä yhdessä makrolidiantibioottien (esim. erytromysiinin, klaritromysiinin, roksitromysiinin) kanssa on noudatettava varovaisuutta mahdollisesti suurentuneen myopatioiden riskin vuoksi.

Toisessa kahdesta pravastatiinin ja erytromysiinin interaktiotutkimuksesta havaittiin tilastollisesti merkitsevää suurenemista pravastatiinin AUC arvossa (70 %) ja C_{max} arvossa (121 %). Samankaltaisessa klaritromysiinillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä AUC arvon (110 %) ja C_{max}

arvon (127 %) nousu. Vaikka nämä muutokset olivat vähäisiä, varovaisuutta on noudatettava, mikäli pravastatiinia annetaan yhtä aikaa erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa.

Varfariini ja muut oraaliset antikoagulantit

Vakaan tilan (steady state) aikana pravastatiinin biologisen hyötyosuuden parametrit eivät muuttuneet varfariinin antamisen jälkeen. Näiden kahden lääkeaineen pitkäaikainen käyttö ei muuttanut varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

Fusidiinihappo

Myopatian, myös rabdomyolyyisin, riski voi lisääntyä, jos statiinien kanssa käytetään samanaikaisesti systeemistä fusidiinihappoa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (joka voi liittyä farmakodynaamikkaan tai farmakokinetiikkaan tai molempiin) ei tunneta tällä hetkellä. Rabdomyolyyisiä (myös joitakin kuolemantapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää.

Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, pravastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. myös kohta 4.4).

Kolkisiini

Käyttöön liittyvä varotoimi: Myopatian/rabdomyolyyisin riskin suurenemisen vuoksi potilaan tilaa kehoitetaan seuraamaan kliinisin ja biokemiallisin tutkimuksin, erityisesti pravastatiinin ja kolkisiinin yhteisannon alussa.

Nikotiinihappo

Lihastoksisuuden riski on suurentunut, kun statiineja annetaan samanaikaisesti nikotiinihapon kanssa. Yhdessä tutkimuksessa kiinalaispotilailla, jotka ottivat nikotiinihapon ja laropiprantin yhdistelmää samanaikaisesti simvastatiinin kanssa, ilmoitettiin myopatian ja rabdomyolyyisin suurempaa ilmaantuvuutta kuin valkoisilla.

Rifampisiini

Yhdessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa pravastatiinia annettiin yhdessä rifampisiinin kanssa, pravastatiinin AUC ja C_{max} -arvojen havaittiin lähes 3 kertaistuvan. Siksi varovaisuutta on noudatettava pravastatiinin yhdistämisessä rifampisiiniin, jos nämä molemmat annetaan samalla kertaa.

Yhteisvaikutusta ei odotettavasti ilmene, jos näiden lääkeaineiden antoväli on vähintään kaksi tuntia.

Lenalidomidi

Rabdomyolyyisin riski on suurentunut, kun statiinit yhdistetään lenalidomidiin. Tavanomaista tiiviimpi kliininen ja biologinen seuranta on tarpeen etenkin ensimmäisinä hoitoviikkoina.

Sytokromi P450 -entsyymin välityksellä metaboloituvat valmisteet

Pravastatiini ei metaboloitu kliinisesti merkittävässä määrin sytokromi P450 -järjestelmän kautta. Siksi sytokromi P450 -entsyymin välityksellä metaboloituvia tai sen toimintaa estäviä valmisteita voidaan lisätä stabiiliin pravastatiinihoito-ohjelmaan, eikä plasman pravastatiinipitoisuus muutu merkittävästi, toisin kuin muiden statiinien yhteydessä on todettu. Merkitsevien farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttuminen pravastatiinin kanssa on osoitettu spesifisesti useilla valmisteilla, varsinkin CYP3A4-entsyymin substraateilla/estäjillä, kuten diltiatseemilla, verapamiililla, itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, proteaasineistäjillä, greippimehulla, ja CYP2C9:n estäjillä (esim. flukonatsolilla).

Muut valmisteet

Interaktiotutkimuksissa biologisessa hyötyosuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun pravastatiinia annettiin yhdessä asetyylisalisylihapon, antasidien (jotka annettiin yksi tunti ennen pravastatiinia), nikotiinihapon tai probukolin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Pravastatiinia ei saa antaa raskauden aikana, ja sitä saa antaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos hedelmöityminen on epätodennäköistä ja potilaalle on kerrottu mahdollisesta riskistä. Erityistä varovaisuutta suositellaan, jos potilas on nuori nainen, joka voi tulla raskaaksi, sen varmistamiseksi, että nainen ymmärtää täysin raskauden aikaiseen pravastatiinihoitoon mahdollisesti liittyvän riskin. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, hänen on ilmoitettava siitä heti lääkärille ja pravastatiinihoito on keskeytettävä, koska se voi aiheuttaa vaaraa sikiölle (ks. kohta 4.3).

Imetys

Pieniä määriä pravastatiinia erittyy ihmisen rintamaitoon ja siksi pravastatiini on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pravastatiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Ajettaessa ajoneuvoja tai koneita käytettäessä on kuitenkin otettava huomioon, että hoidon aikana saattaa esiintyä huimausta ja näköhäiriöitä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumien esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Kliiniset tutkimukset

Pravastatiinia on tutkittu 40 mg:n annoksina seitsemässä satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa yli 21 000 potilasta sai pravastatiinia (N = 10 764) tai lumevalmistetta (N = 10 719), ja pravastatiinialtistus kesti yhteensä yli 47 000 potilasvuotta. Yli 19 000 potilaan tilaa seurattiin keskimäärin 4,8–5,9 vuotta (mediaani).

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin. Minkään haittavaikutuksen esiintymistiheys ei ollut pravastatiiniryhmässä 0,3 % suurempi kuin lumeryhmässä.

	Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus, päänsärky, unihäiriöt, unettomuus
Silmät	Näköhäiriöt (mm. näön hämärtyminen ja kahtena näkeminen)
Ruoansulatuselimistö	Ylävatsavaivat/närästys, vatsakipu, pahoinvointi/oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina, ihottuma, nokkosihottuma, päänahan/hiusten muutokset (myös hiustenlähtö)
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaamishäiriöt (mm. dysuria ja tiheä virtsaamistarve, nykturia)
Sukupuolielimet ja rinnat	Sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys
---	---------

Kliinisesti tärkeät tapahtumat

Luustolihakset

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten nivelkipua, lihaskouristuksia, lihaskipua, lihasheikkoutta ja kreatiinikinaasiarvojen nousua. CARE (Cholesterol and Recurrent Events), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) ja LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) -tutkimuksissa pravastatiini- ja lumeryhmissä todettiin samassa määrin myalgiaa (pravastatiini 1,4 %, lume 1,4 %) ja lihasheikkoutta (pravastatiini 0,1 %, lume < 0,1 %) ja kohonneita kreatiinikinaasiarvoja (> 3 x ULN: pravastatiini 1,6 %, lume 1,6 %; ja > 10 x ULN: pravastatiini 1,0 %, lume 1,0 %) (ks. kohta 4.4).

Maksavaikutukset

Seerumin aminotransferaasiarvojen kohoamista on raportoitu. Kolmessa pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CARE, WOSCOPS ja LIPID) huomattavia ALAT- ja ASAT-arvojen poikkeamia (> 3 x ULN) esiintyi molemmissa hoitoryhmissä saman verran (≤ 1,2 %).

Markkinoille tulon jälkeen

Pravastatiinin markkinoille tulon jälkeen on todettu edellä kuvattujen vaikutusten lisäksi myös seuraavia haittatapahtumia:

	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet: anafylaksia, angioedeema, <i>lupus erythematosuksen</i> kaltainen oireyhtymä	
Hermosto			Perifeerinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä, parestesia	Myasthenia gravis
Silmät				Silmämyastenia
Ruuansulatuselimistö			Haimatulehdus	
Maksa ja sappi			Keltaisuus, maksatulehdus, fulminantti maksanekroosi	Fataali ja ei-fataali maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudokset		Valoyliherkkyysoireet	Dermatomyosiitti	Ihottuma, mukaan lukien likenoidinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Jänteiden sairaudet, erityisesti jännetulehdus,		Rabdomyolyyysi, johon voi liittyä myoglobi-nuriasta johtuva akuutti	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).

	jota toisinaan komplisoi repeämä		munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4), myopatia (ks. kohta 4.4), myosiitti ja polymyosiitti	
--	----------------------------------	--	--	--

Luokkavaikutus

- Painajaiset
- Muistinmenetys
- Masennus
- Poikkeustapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, erityisesti pitkäaikaishoidossa (katso kohta 4.4)
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöiden esiintymisestä tai puuttumisesta (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, anamneesissa kohonnut verenpaine).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Pravastatiinin yliannostuksesta on toistaiseksi hyvin vähän kokemuksia. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja tukihoidotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA03.

Vaikutusmekanismi

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin kilpaileva estäjä. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi kolesterolin biosynteesin nopeutta säätelevää varhaista vaihetta.

Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensimmäinen HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin kolesterolisynteesiä solussa. Tämä johtaa solun pinnan LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja puhdistumaa.

Toiseksi, pravastatiini estää LDL:n tuotantoa estämällä LDL-kolesterolin lähtöaineen, VLDL-kolesterolin, synteesiä maksassa.

Pravastatiinatrium pienentää sekä terveiden ihmisten että hyperkolesterolemiapotilaiden seuraavia lipidiarvoja: kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, apolipoproteiini B, VLDL-kolesteroli ja triglyseridit. HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A:n pitoisuudet suurenevät.

Kliininen teho ja turvallisuus

Primaariehkäisy

WOSCOPS-tutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 6 595 miespotilasta. Potilaiden ikäjakauma oli 45–64 vuotta, ja heillä oli kohtalainen tai vaikea hyperkolesterolemia (LDL-kolesteroli: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) mutta ei aikaisempaa sydäninfarktia, ja he saivat keskimäärin 4,8 vuoden ajan joko pravastatiinia 40 mg/vrk tai lumevalmistetta ruokavalion lisänä.

Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että

- sepelvaltimotautikuoleman ja ei-fataalin sydäninfarktin vaara pieneni (suhteellisen riskin vähenemä [RRR] oli 31 %; $p = 0,0001$, kun absoluuttinen riski oli 7,9 % lumeryhmässä ja 5,5 % pravastatiiniryhmässä), ja vaikutukset näihin sydän- ja verisuonitapahtumien kumulatiivisiin määriin tulivat esiin jo 6 kuukauden hoidon jälkeen
- sydän- ja verisuonitapahtumien aiheuttamien kuolemantapausten kokonaismäärä pieneni (RRR 32 %, $p = 0,03$)
- kun riskitekijät otettiin huomioon, myös kokonaiskuolleisuudessa havaittiin 24 %:n suhteellisen riskin vähenemä ($p = 0,039$) pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä
- suhteellinen riski joutua sydämen revaskularisaatioon (sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus) pieneni 37 % ($p = 0,009$), ja riski joutua sepelvaltimoiden angiografiaan 31 % ($p = 0,007$).

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä tutkimukseen ei voitu ottaa mukaan tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita.

Tästä tutkimuksesta puuttuvat tiedot hyperkolesterolemiapotilaista, joiden triglyseridiarvo oli yli 6 mmol/l (5,3 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen, joten pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu tällaisten potilaiden hoidossa.

Sekundaariehkäisy

LIPID-tutkimus oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokko-monikeskustutkimus, jossa pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia verrattiin lumehoittoon 9 014 potilaan aineistossa. Potilaiden ikäjakauma oli 31–75 vuotta ja hoidon kesto keskimäärin 5,6 vuotta. Seerumin kolesteroliarvot olivat normaalit tai koholla (kokonaiskolesterolin lähtöarvo = 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], kokonaiskolesterolin keskiarvo = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), triglyseridipitoisuudet vaihtelivat ja suurin arvo oli 443 mg/dl [5,0 mmol/l], ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris tutkimusta edeltäneiden 3–36 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sepelvaltimotautikuoleman suhteellista riskiä 24 % ($p = 0,0004$, kun absoluuttinen riski oli 6,4 % lumeryhmässä ja 5,3 % pravastatiiniryhmässä), sepelvaltimotapahtumien (sepelvaltimotautikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin) suhteellista riskiä 24 % ($p < 0,0001$) ja kuolemaan johtavan tai muun sydäninfarktin suhteellista riskiä 29 % ($p < 0,0001$).

Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että

- suhteellisen riskin vähenemä oli kokonaiskuolleisuuden osalta 23 % ($p < 0,0001$) ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta 25 % ($p < 0,0001$)

- sydämen revaskularisaatioon (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) joutumisen osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 20 % ($p < 0,0001$)
- aivohalvauksen osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 19 % ($p = 0,048$).

CARE-tutkimus oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa selvitettiin pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia sepelvaltimotautikuolemiin ja ei-fataalien sydäninfarktien esiintymiseen. Tutkimus kesti keskimäärin 4,9 vuotta ja siihen osallistui 4 159 potilasta, joiden ikäjakauma oli 21–75 vuotta. Kokonaiskolesteroliarvo oli normaali (kokonaiskolesterolin keskiarvo lähtötilanteessa < 240 mg/dl), ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tutkimusta edeltäneiden 3–20 kuukauden aikana.

Pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi

- uuden sepelvaltimotapahtuman ilmenemistä (sepelvaltimotautikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti) 24 % ($p = 0,003$, lume 13,3 %, pravastatiini 10,4 %)
- revaskularisaatioon (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) joutumisen suhteellista riskiä 27 % ($p < 0,001$).

Aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 32 % ($p = 0,032$) ja yhdistetty aivohalvausten ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) suhteellinen riski 27 % ($p = 0,02$).

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 75-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä CARE- ja LIPID-tutkimuksiin ei voitu ottaa mukaan tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita.

Tiedot puuttuvat hyperkolesterolemiapotilaista, joiden triglyseridiarvo oli yli 4 mmol/l (3,5 g/l) 4 viikon ruokavalion jälkeen (CARE-tutkimus) tai yli 5 mmol/l (4,45 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen (LIPID-tutkimus), joten pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu tällaisten potilaiden hoidossa.

CARE- ja LIPID-tutkimuksissa noin 80 % potilaista sai asetyylisalisyylihappoa hoito-ohjelman osana.

Sydämensiirto ja munuaisensiirto

Pravastatiinihoidon tehoa immunosuppressiivista hoitoa saaviin potilaisiin arvioitiin

- sydämensiirron jälkeen yhdessä prospektiivisessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa ($n = 97$). Osa potilaista sai tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon (siklosporiinin, prednisonin ja atsatiopriinin) kanssa samanaikaisesti pravastatiinia (20–40 mg), osa ei. Pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi sydämen hylkimistä ja siihen liittyvää hemodynaamista häiriötä yhden vuoden kohdalla, paransi yhden vuoden elossaololukua ($p = 0,025$) ja vähensi sepelvaltimoiden vaskulopatian riskiä siirtosydämessä angiografian ja ruumiinavauslöydösten perusteella ($p = 0,049$).
- munuaisensiirron jälkeen 4 kuukauden ajan yhdessä prospektiivisessä, ei-kontrolloidussa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa ($n = 48$). Osa potilaista sai tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon (siklosporiinin ja prednisonin) kanssa samanaikaisesti pravastatiinia (20 mg), osa ei. Munuaisensiirtopotilaissa pravastatiini vähensi merkitsevästi sekä monilukuisten hylkimisepisodien että biopsialöydöksiin osoitettujen akuuttien hylkimisepisodien ilmaantuvuutta ja sekä prednisolonin että muromonabi-CD3:n pulssi-injektoiden tarvetta.

Pediatriset potilaat (8 – 18-vuotiaat)

Lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus tehtiin 2 vuoden aikana 214 pediatriselle potilaalle, joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. 8–13-vuotiaille lapsille annettiin satunnaistetusti lumevalmistetta ($n = 63$) tai 20 mg pravastatiinia ($n = 65$) päivittäin. 14–18-vuotiaille nuorille annettiin satunnaistetusti lumevalmistetta ($n = 45$) tai 40 mg pravastatiinia ($n = 41$) päivittäin.

Tutkimukseen osallistuneiden lasten ja nuorten vanhemmista vähintään toisella oli oltava kliinisesti tai molekulaarisesti diagnosoitu familiaalinen hyperkolesterolemia. LDL-kolesterolin keskimääräinen lähtötaso oli 239 mg/dl (6,2 mmol/l) pravastatiiniryhmässä (vaihteluväli: 151–405 mg/dl [3,9–10,5 mmol/l]) ja 237 mg/dl (6,1 mmol/l) lumevalmisteryhmässä (vaihteluväli: 154–375 mg/dl [4,0–9,7 mmol/l]). Lasten ja nuorten yhdistettyjen tietojen analyysin perusteella LDL- ja kokonaiskolesteroliarvojen keskimääräinen prosentuaalinen vähenemä oli merkitsevä (LDL-kolesteroli -22,9 % ja kokonaiskolesteroli -17,2 %); tämä vastaa tehoa, joka on osoitettu aikuisilla 20 mg:n pravastatiiniannoksella.

Pravastatiinihoidon vaikutukset olivat vastaavat näillä kahdella ikäryhmällä. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesteroliarvo oli 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (vaihteluväli: 67–363 mg/dl [1,7–9,4 mmol/l]) pravastatiiniryhmällä ja 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (vaihteluväli: 105–438 mg/dl [2,7–11,3 mmol/l]) lumevalmisteryhmällä.

Pravastatiiniryhmän ja lumevalmisteryhmän välillä ei ollut eroja endokriinisissa arvoissa (ACTH, kortisoli, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradioli [tyttöillä]/ testosteroni [pojilla]). Pravastatiiniryhmän ja lumevalmisteryhmän välillä ei havaittu eroja kehityksessä, kiven tilavuudessa eikä Tannerin asteikon arvoissa. Tämän tutkimuksen voima näiden kahden hoitoryhmän välisen eron havaitsemiseksi oli heikko. Lapsuusiän pitkäkestoisen pravastatiinihoidon tehoa aikuisiän sairastavuutta ja kuolleisuutta vähentävänä tekijänä ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Pravastatiini annetaan suun kautta aktiivisessa muodossa. Se imeytyy nopeasti, huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Oraalisesti annetusta annoksesta imeytyy keskimäärin 34 %, ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 %. Ruoansulatuskanavassa oleva ruoka pienentää biologista hyötyosuutta, mutta pravastatiinin kolesterolia vähentävä vaikutus on sama riippumatta siitä, otetaanko se ruoan kanssa vai ei.

Imeytymisen jälkeen 66 % pravastatiinista käy läpi alkureitin metabolian maksassa, joka on sen pääasiallinen vaikutuskohta ja tärkein kolesterolia syntetisoiva ja LDL-kolesterolia poistava elin. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, että pravastatiini siirtyy maksasoluihin, mutta sen otto muihin soluihin on huomattavasti vähäisempää.

Pravastatiinin maksassa tapahtuvan huomattavan alkureitin metabolian vuoksi plasman pravastatiinipitoisuudella on vain rajoitettua arvoa hoidon lipidipitoisuutta vähentävän vaikutuksen ennustamisessa.

Pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annettuun annokseen.

Jakautuminen

Noin 50 % verenkierron pravastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on noin 0,5 l/kg. Pieni määrä pravastatiinia erittyy ihmisen rintamaitoon.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Pravastatiini ei metaboloitu merkitsevästi sytokromi P450 -entsyymin välityksellä, eikä se näytä olevan P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä, vaan ennemminkin muiden kuljettajaproteiinien substraatti.

Oraalisen annon jälkeen 20 % aloitusannoksesta erittyy virtsaan ja 70 % ulosteeseen. Suun kautta annetun pravastatiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,5–2 tuntia.

Laskimoon annon jälkeen 47 % annoksesta poistuu erittymällä munuaisten kautta ja 53 % erittymällä sappeen ja biotransformaation kautta. Pravastatiinin tärkein hajoamistuote on 3- α -hydroksi-isomeerinen metaboliitti. Tämän metaboliitin HMG-CoA-reduktaasin toimintaa estävä vaikutus on 1/10–1/40 kanta-aineen vastaavasta vaikutuksesta.

Pravastatiinin systeeminen puhdistuma on 0,81 l/h/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/h/kg, mikä viittaa tubulussekreetioon.

Riskiryhmät

Pediatriset potilaat

Eri-ikäisten ja eri sukupuolta olevien pediatristen potilaiden yhdistettyjen tietojen mukaan pravastatiinin keskimääräiset C_{\max} - ja AUC-arvot lapsilla olivat samaa luokkaa kuin aikuisilla havaitut arvot suun kautta annetun 20 mg:n annoksen jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Alkoholikirroosia sairastavien potilaiden systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille on noin 50 % suurempi kuin potilaiden, joiden maksan toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Sen sijaan vaikeassa ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille saattaa kaksinkertaistua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella potilaalle ei aiheudu muuta vaaraa kuin mitä valmisteen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella on odotettavissa.

Toistuvaa altistusta koskevien tutkimusten mukaan pravastatiini voi aiheuttaa eriaisteisia maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja myopatiaa. Merkitseviä näihin kudoksiin kohdistuneita vaikutuksia havaittiin yleensä vasta, kun annokset olivat vähintään 50-kertaisia suurimpaan ihmisten saamaan annokseen (mg/kg) verrattuna.

In vitro ja *in vivo* tehdyissä geneettisissä toksikologisissa tutkimuksissa ei ole saatu näyttöä mutageenisuudesta.

Hiirillä tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 250 ja 500 mg/kg/vrk (\geq 310-kertainen annos verrattuna suurimpaan ihmisten saamaan annokseen mg/kg), sekä uros- että naarashiiarten maksasolukarsinoomien ja naarashiiarten keuhkoadenoomien ilmaantuvuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi. Rotilla tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoittaa, että pravastatiiniannos 100 mg/kg/vrk (125-kertainen annos verrattuna suurimpaan ihmisten saamaan annokseen mg/kg), suurentaa ainoastaan urosrottien maksasolukarsinoomien ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi.

Kun pravastatiinia annettiin nuorille rotille (päivinä 4–80 syntymän jälkeen) annoksena 5–45 mg/kg/vrk, aivokurkiaisien ohentumista todettiin seerumin pravastatiinipitoisuuksilla, jotka olivat noin \geq 1-kertaisia

(AUC) lasten ja nuorten 40 mg:n enimmäisannokseen verrattuna. Neurobehavioraalisia muutoksia (säpähdysvasteen voimistumista ja virheiden lisääntymistä vesisokkelotestissä) todettiin pravastatiinipitoisuuksilla, jotka olivat noin ≥ 2 -kertaisia (AUC) ihmisille käytettävään 40 mg:n annokseen verrattuna. Aivokurkiaisien ohentumista ei todettu rotilla, jotka saivat pravastatiinia (≥ 250 mg/kg/vrk) 35 päivän iästä lähtien 3 kuukauden ajan, joten nuoremmat rotat ovat ilmeisesti herkempiä näille vaikutuksille. Nuorten rottien aivokurkiaisien ohentumisen ja neurobehavioraalisten vaikutusten syytä ja merkitystä ei tunneta.

Siittöihin liittyvien päätapahtumien muutoksia ja hedelmällisyyden heikkenemistä todettiin uroksilla, joiden saamat annokset olivat 335 kertaa (AUC) ihmisten annosta suurempia. Lisääntymistoimintoihin liittyvien päätapahtumien suhteen annostasoa, jonka ei havaittu aiheuttavan mitään vaikutuksia, oli 1-kertainen (urokset) ja 2-kertainen (naaraat) (AUC) ihmisille käytettävään 40 mg:n annokseen verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Magnesiumoksidi, raskas
Kroskarmelloosinatrium
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Povidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
HDPE-tablettipurkki: Pidä tablettipurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus, joka koostuu pahvikoteloon pakatuista polyamidi-/alumiinifolio-/PVC-/alumiinifolio-läpipainoliuskkoista.

Valkoinen HDPE-tablettipurkki, joka on suljettu valkoisella polypropyleenikorkilla. Purkissa on kuivausainepussi tai -kapseli.

Pakkauskoot

Läpipainopakkaus: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 tai 100 tablettia.
HDPE-tablettipurkki: 30, 100 ja 1000 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 32974
40 mg: 32975

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.2.2016/18.5.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.3.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pravastatin Orion 20 mg tabletter
Pravastatin Orion 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg tablett

En tablett innehåller 20 mg pravastatinatrium.
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 134 mg laktosmonohydrat.

40 mg tablett

En tablett innehåller 40 mg pravastatinatrium.
Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 268 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

20 mg tablett

Gul, kapselformad, bikonvex, prickig, odramerad tablett med brytskåra på båda sidorna och märkt med 'Y' på ena sidan och '61' på den andra. Tablettens storlek är 11,1 x 5,6 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

40 mg tablett

Gul, kapselformad, bikonvex, prickig, odramerad tablett med brytskåra på båda sidorna och märkt med 'Z' på ena sidan och '18' på andra sidan. Tablettens storlek är 14,1 x 7 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med har måttlig eller svår hyperkolesterolemi och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1), som komplement till diet.

Sekundärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris och med antingen normala eller förhöjda kolesterolnivåer, som komplement till korrigering av andra riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

Efter transplantation

Reduktion av posttransplantations-hyperlipidemi hos patienter som får immunsuppressiv behandling (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Sekundära orsaker till hyperkolesterolemi ska uteslutas före pravastatinbehandlingen påbörjas och patienterna ska ställas på en lipidsänkande standarddiet som ska fortsätta under hela behandlingen.

Dosering

Hyperkolesterolemi

Rekommenderad dos är 10–40 mg en gång per dygn. Den terapeutiska effekten ses inom en vecka och den givna dosens fulla effekt uppnås inom fyra veckor. Lipidhalten ska därför mätas regelbundet och doseringen anpassas enligt de uppmätta resultaten. Den maximala dosen är 40 mg per dygn.

Kardiovaskulär prevention

I alla studier angående prevention av mortalitet och morbiditet var den studerade start- och underhållsdosen 40 mg per dygn.

Dosering efter transplantation

För patienter med immunsuppressiv behandling efter transplantation är den rekommenderade startdosen 20 mg per dygn (se avsnitt 4.5). Vid uppföljning av lipidresponsen kan doseringen ökas till maximalt 40 mg per dygn under noggrann övervakning av läkare (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Barn och ungdomar i åldern 8–18 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi:

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 8–13 år är 10–20 mg en gång per dygn. Doser högre än 20 mg har inte studerats i denna åldersgrupp. Den rekommenderade dosen för patienter i åldern 14–18 år (barn och unga kvinnor som kan bli gravida, se avsnitt 4.6; studieresultat, se avsnitt 5.1) är 10–40 mg per dygn.

Det finns inga kliniska data för barn under 8 år.

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig i denna åldersgrupp om inte patienten har predisponerande riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller betydande leverfunktionsnedsättning rekommenderas en startdos på 10 mg per dygn. Doseringen ska ändras enligt lipidrespons och under övervakning av läkare.

Annan samtidig behandling

Pravastatins nedsättande effekt på helhetskolesterol och LDL-kolesterol (LDL-Kol) förstärks i kombination med gallsyrebindande resin (t.ex. kolestyramin eller kolestipol). Pravastatintabletterna ges antingen en timme innan resin eller tidigast fyra timmar efter resinet (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ciklosporin, med eller utan andra immunsuppressiva medel, ska inleda behandlingen med 20 mg pravastatin en gång dagligen och dosen titreras försiktigt upp till 40 mg (se avsnitt 4.5).

Administreringsätt

Pravastatintabletterna tas oralt en gång per dag, helst på kvällen, med måltid eller på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom, även oförklarlig, långvarig förhöjning av aminotransferasvärden i serum till mer än tre gånger den övre normalgränsen (ULN) (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Pravastatin har inte utvärderats hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Behandling är inte lämplig vid hyperkolesterolemi som beror på förhöjda halter av HDL-kolesterol. Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare rekommenderas inte pravastatin kombinerat med fibrater.

Pediatrik population

Hos barn under pubertetsåldern ska nytta och risk av behandlingen noggrant utvärderas av läkare innan behandling påbörjas.

Leverpåverkan

Liksom med andra lipidsänkande läkemedel har måttliga förhöjningar av leveraminotransferasvärden iakttagits. I de flesta fall återgick leveraminotransferasvärdena till utgångsvärdet utan att man behövde sätta ut behandlingen. Särskild försiktighet bör iakttagas med patienter som utvecklar förhöjda leveraminotransferasvärden, och terapin bör sättas ut om ökningarna i alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) uppgår till tre gånger den övre normalgränsen och kvarstår på en hög nivå.

Sällsynta fall av nedsatt leverfunktion, i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats vid användning av statiner, också pravastatin, efter introduktion på marknaden. Behandlingen med pravastatin måste avbrytas omedelbart om det uppstår en allvarlig leverskada med kliniska symtom och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot. Om ingen annan orsak för skadan hittas får pravastatinbehandlingen inte påbörjas på nytt. Försiktighet ska iakttagas när pravastatin ges till patienter med anamnes på leversjukdom eller högt alkoholintag.

Muskelpåverkan

Som andra HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) har pravastatin förknippats med uppträdandet av myalgi, myopati och i mycket sällsynta fall med rabdomyolys. Myopati måste alltid tas i beaktande hos patienter som behandlas med statiner och har oförklarliga muskelsymtom som t.ex. smärta, ömhet, muskelsvaghet eller muskeltkramp. I sådana fall ska kreatinfosfokinasnivån (CK) bestämmas (se nedan). Statinbehandlingen bör avbrytas tillfälligt när CK-nivåerna är > 5 x övre normalgränsen eller när det finns allvarliga kliniska symtom. I mycket sällsynta fall (ca 1 fall per 100 000 patientår) förekommer

rabdomyolys med eller utan sekundär njurinsufficiens. Rabdomyolys är ett akut och potentiellt dödligt tillstånd i skelettmuskulaturen, som kan uppstå när som helst under behandlingen. Tillståndet kännetecknas av massiv destruktion av muskelvävnad åtföljt av en kraftig ökning i CK-nivån (vanligtvis > 30 eller 40 x övre normalgränsen) som leder till myoglobinuri.

Risken för myopati under behandling med statiner förefaller vara exponeringsberoende och kan därför variera beroende på läkemedel (på grund av skillnader i lipofilitet och farmakokinetik) samt deras dosering och potential för läkemedelsinteraktioner.

Även om inga muskulära kontraindikationer finns mot förskrivandet av statiner, kan vissa predisponerande faktorer öka risken för muskeltoxicitet. Dessa är hög ålder (> 65), okontrollerad hypotyreos och nedsatt njurfunktion. Därför motiveras en noggrann utvärdering av nytta/risk och speciell klinisk övervakning. CK-bestämning är indicerat innan statinbehandling påbörjas hos dessa patienter (se nedan).

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatininas i serum, som kvarstår trots avslutad statinbehandling.

Risken för, och svårighetsgraden av, muskelrubbningar under statinterapi ökar vid samtidig användning av interagerande läkemedel som ciklosporin, klaritromycin och andra makrolider eller niacin. Användandet av fibrater som ensamt medel är ibland förknippat med myopati. Därför bör samtidig användning av statin och fibrater i regel undvikas. En ökad incidens av myopati har också rapporterats hos patienter som har fått andra statiner tillsammans med medel som hämmar cytokrom P450-metabolisering. Detta kan vara resultatet av farmakokinetiska interaktioner som inte har kunnat dokumenteras för pravastatin (se avsnitt 4.5). Muskelsymtom associerade med statinterapi försvinner vanligen efter utsättande av statinterapin.

Statiner, inklusive pravastatin, får inte administreras tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter det att behandling med fusidinsyra har avslutats. Ifall användningen av systemisk fusidinsyra anses vara nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Det har rapporterats om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått fusidinsyra och statiner samtidigt (se avsnitt 4.5). Patienter ska rådas att söka medicinsk rådgivning omedelbart om de får symtom i form av svaghet, smärta eller ömhet i musklerna.

Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I exceptionella fall där en längre tids behandling med systemisk fusidinsyra krävs, t.ex. för att behandla svåra infektioner, måste behovet av samtidig administrering av pravastatin och fusidinsyra övervägas i varje enskilt fall och endast ske under noggrann övervakning av läkare. Det har rapporterats om fall då en samtidig användning av pravastatin och kolkicin har lett till myopati och även rabdomyolys. Försiktighet ska iaktas om pravastatin och kolkicin förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5).

Bestämning och tolkning av kreatinfosfokinas

Rutinkontroll av kreatinfosfokinasnivån (CK) eller andra muskelenzymnivåer rekommenderas inte hos asymtomatiska patienter som står på statinbehandling. Mätning av CK rekommenderas dock innan behandling med statin påbörjas hos patienter med speciella predisponerande faktorer och hos patienter som utvecklar muskelsymtom under statinbehandling enligt beskrivningen nedan. Om utgångsvärdet för CK är signifikant förhöjt (> 5 x övre normalgränsen) bör CK-nivån bestämmas igen cirka 5–7 dagar senare för att bekräfta resultatet. Vid CK-bestämning bör resultatet tolkas med hänsyn till andra potentiella faktorer som kan orsaka övergående muskelskada, som t.ex. ansträngande motion eller muskeltrauma.

Före behandlingsstart

Försiktighet bör iakttagas med patienter som har predisponerade faktorer, som t.ex. nedsatt njurfunktion, hypotyreos, anamnes på muskeltoxicitet med en statin eller fibrat, personlig anamnes eller familjeanamnes på ärftliga muskelsjukdomar, eller alkoholmissbruk. I sådana fall bör CK-nivåerna bestämmas före inledning av terapin.

CK-bestämning bör även övervägas innan behandling påbörjas hos patienter äldre än 70 år, i synnerhet om andra predisponerande faktorer föreligger.

Om utgångsvärdet för CK är signifikant förhöjt (> 5 x övre normalgränsen) får behandlingen inte påbörjas, och mätningarna bör göras om 5–7 dagar senare. Utgångsvärdet för CK kan komma till nytta som referensvärde vid en eventuell senare ökning under statinbehandlingen.

Under behandling

Patienterna bör uppmanas att omedelbart rapportera om oförklarlig muskelvärk, ömhet, svaghet eller kramper. I sådana fall bör CK-nivån bestämmas. Om CK-nivån är påtagligt förhöjt (> 5 x övre normalgränsen) måste statinterapin avbrytas. Utsättande av behandling bör även övervägas om muskelsymtomen är svåra och förorsakar dagliga besvär, även om CK-ökningen förblir ≤ 5 x övre normalgränsen. Om symtomen försvinner och CK-nivåerna normaliseras, kan återinsättande av statinbehandlingen övervägas med lägsta dos och med noggrann övervakning. Om en ärftlig muskelsjukdom misstänks föreligga hos en sådan patient rekommenderas inte återinsättande av statinbehandling.

Störningar i nervsystemet

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Pravastatin Orion ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Interstitiell lungsjukdom

I undantagsfall har interstitiell lungsjukdom rapporterats vid användning av vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Sjukdomen kan framträda i form av dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Om interstitiell lungsjukdom misstänks bör statinbehandlingen avslutas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodsockret. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver standardbehandling av diabetes. Denna risk uppvägs emellertid av statinernas minskning av vaskulära risker, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni) ska övervakas kliniskt och med laboratoriekontroller enligt gällande föreskrifter.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fibrater

Ibland har behandling med fibrater som ensamt medel förknippats med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, inklusive rabdomyolys, har rapporterats när fibrater ges tillsammans med andra statiner. Eftersom dessa biverkningar inte kan uteslutas för pravastatin ska samtidig användning av pravastatin och fibrater (t.ex. gemfibrozil, fenofibrat) i allmänhet undvikas (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig ska patientens kliniska tillstånd och kreatinkinasnivåer noga övervakas.

Kolestyramin/kolestipol

Samtidig administrering reducerade biotillgängligheten av pravastatin med cirka 40–50 %. Ingen signifikant minskning av biotillgänglighet eller terapeutisk effekt sågs när pravastatin gavs en timme före eller fyra timmar efter kolestyramin, eller en timme före kolestipol (se avsnitt 4.2).

Ciklosporin

Samtidig administrering av pravastatin och ciklosporin resulterar i en cirka fyrfaldig ökning i den systemiska exponeringen för pravastatin. Hos vissa patienter kan ökningen i pravastatinexponering vara ännu större. Patienter som får denna kombinationsterapi rekommenderas klinisk och biokemisk uppföljning (se avsnitt 4.2).

K-vitaminantagonister

Såsom med andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan initiering av behandling eller dosökning av pravastatin resultera i en ökning av INR (International Normalised Ratio) för patienter som samtidigt behandlas med K-vitaminantagonister (t.ex. warfarin eller någon annan kumarinantikoagulant). Avslutad pravastatinbehandling eller sänkning av pravastatindosen kan resultera i minskning av INR-värdet. I dessa fall ska INR-värdet övervakas på lämpligt sätt.

Makrolider

Vid kombinationsbehandling kan makrolider öka statinexponeringen. Pravastatin ska användas försiktigt tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin, roxitromycin) på grund av en eventuell förhöjd risk för myopati.

I en av två interaktionsstudier med pravastatin och erytromycin påvisades en statistiskt signifikant ökning av AUC (70 %) och C_{\max} (121 %) för pravastatin. I en liknande studie för klaritromycin iaktogs en statistiskt signifikant ökning av AUC (110 %) och C_{\max} (127 %). Även om dessa förändringar var små ska försiktighet iaktas om pravastatin kombineras med erytromycin eller klaritromycin.

Warfarin och andra orala antikoagulantia

Parametrarna för den biologiska tillgängligheten av pravastatin vid steady state ändrades inte vid samtidig användning av warfarin. Långvarig användning av dessa två läkemedel ledde inte till några ändringar i warfarinets antikoagulationseffekt.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om systemisk behandling med fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med pravastatin avbrytas under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår (se även avsnitt 4.4).

Kolkicin

Försiktighetsåtgärd vid användning: på grund av en förhöjd risk för myopati/rabdomyolys rekommenderas klinisk och biokemisk undersökning särskilt då samtidig användning av pravastatin och kolkicin påbörjas.

Nikotinsyra

Risken för muskeltoxicitet är förhöjd vid samtidig användning av statiner och nikotinsyra. En studie visade att kinesiska patienter hade en högre incidens av myopati och rabdomyolys än ljushyade patienter vid samtidig användning av nikotinsyra och laropirant med simvastatin.

Rifampicin

I en interaktionsstudie med pravastatin och rifampicin konstaterades en nästan trefaldig ökning av AUC- och C_{\max} -värdena för pravastatin. Försiktighet ska därför iaktas när pravastatin och rifampicin administreras samtidigt. En interaktion förväntas inte om läkemedlen administreras med minst två timmars mellanrum.

Lenalidomid

Risken för rabdomyolys är förhöjd då statiner kombineras med lenalidomid. Det behövs tätare klinisk och biologisk uppföljning är vanligt, särskilt under de första veckorna av behandlingen.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450

Pravastatin metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet i kliniskt signifikant utsträckning. Därmed kan läkemedel som metaboliseras av eller hämmar cytokrom P450-systemet läggas till en stabil pravastatinbehandling utan att förorsaka signifikanta förändringar i plasmanivåerna för pravastatin, i motsats till vad som observerats för andra statiner. Avsaknad av signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin har visats specifikt för flera läkemedel, i synnerhet de som är substrat för/hämmare av CYP3A4-enzymet, t.ex. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, proteashämmare, grapefruktjuice, samt CYP2C9-hämmare (t.ex. flukonazol).

Andra läkemedel

I interaktionsstudier sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i biotillgänglighet när pravastatin administrerades tillsammans med acetylsalicylsyra, antacida (en timme före pravastatin), nikotinsyra eller probukol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Pravastatin är kontraindicerat under graviditet och ska administreras till kvinnor i fertil ålder endast när befruktning är osannolik och patienterna har blivit informerade om den potentiella risken. Särskild noggrannhet rekommenderas för att hos unga fertila kvinnor säkerställa fullständig förståelse av de möjliga riskerna förenade med pravastatinbehandling under graviditet. Om patienten planerar att bli gravid eller blir gravid måste läkaren omedelbart informeras och pravastatinbehandlingen måste avbrytas på grund av den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.3).

Amning

En liten mängd pravastatin utsöndras i bröstmjolk. Därför är pravastatin kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pravastatin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man emellertid tänka på att yrsel och synstörningar kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvens definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
 Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
 Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
 Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
 Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
 Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Kliniska studier

Doser om 40 mg pravastatin har studerats i sju randomiserade placebokontrollerade dubbelblinda studier omfattande mer än 21 000 patienter som behandlades med pravastatin (N = 10 764) eller placebo (N = 10 719), vilket motsvarar en pravastatinexponering på mer än 47 000 patientår. Över 19 000 patienters tillstånd följdes i genomsnitt 4,8–5,9 år (median).

Följande biverkningar rapporterades; för ingen av dem var frekvensen mer än 0,3 % högre i pravastatingruppen än i placebogruppen.

	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk, sömnstörningar, sömnlöshet
Ögon	Synstörningar (bl.a. dimsyn och diplopi)
Magtarmkanalen	Dyspepsi/halsbränna, buksmärta, illamående/kräkningar, förstoppning, diarré, flatulens
Hud och subkutan vävnad	Klåda, utslag, urtikaria, hårbotten-/hårförändringar (inklusive alopeci)
Njurar och urinvägar	Miktionsstörning (bl.a. dysuri och täta urintömningar, nykturi)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Störningar i sexuell funktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet

Kliniskt viktiga händelser

Skelettmuskulatur

I kliniska studier har det rapporterats om effekter på skelettmuskulaturen, t.ex. artralgi, muskelkramper, muskelsmärta, muskelsvaghet och förhöjda kreatinkinasnivåer. I studierna CARE (Cholesterol and Recurrent Events), WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) och LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) var incidensen för myalgi (1,4 % för pravastatin och 1,4 % för placebo) och muskelsvaghet (0,1 % för pravastatin och $< 0,1$ % för placebo) samt förhöjda kreatinkinasnivåer ($> 3 \times \text{ULN}$: 1,6 % för pravastatin och 1,6 % för placebo; $> 10 \times \text{ULN}$: 1,0 % för pravastatin och 1,0 % för placebo) jämförbara med placebo (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan

Förhöjda serumaminotransferaser har rapporterats. I de tre placebokontrollerade kliniska långtidsstudierna (CARE, WOSCOPS och LIPID) uppträdde påtagliga avvikelser i ALAT- och ASAT-nivåerna ($> 3 \times \text{ULN}$) med jämförbar incidens ($\leq 1,2$ %) i båda behandlingsgrupperna.

Efter godkännande för försäljning

Utöver ovanstående har följande biverkningar rapporterats för pravastatin under försäljningstiden:

	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner: anafylaxi, angioödem, <i>lupus erythematosus</i> -liknande syndrom	
Centrala och perifera nervsystemet			Perifer polyneuropati, särskilt vid längre tids användning, parestesier	Myasthenia gravis
Ögon				Okulär myasteni
Magtarmkanalen			Pankreatit	
Lever och gallvägar			Gulsot, hepatit, fulminant levernekros	Fatal eller icke-fatal nedsatt leverfunktion
Hud och subkutan vävnad		Ljusöverkänslighetsreaktion	Dermatomyosit	Hudutslag inklusive lichenoida utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sjukdomar i senorna, särskilt tendinit, ibland komplicerad av ruptur		Rabdomyolys, som kan vara förenad med akut nedsatt njurfunktion sekundärt till myoglobinuri (se avsnitt 4.4), myopati (se avsnitt 4.4), myosit och polymyosit	Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)

Klasseffekt

- Mardrömmar
- Minnesförlust
- Depression
- Undantagsfall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: frekvensen beror på förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (blodglukos vid fasta $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², förhöjda triglycerider, hypertoni i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hittills är erfarenheter av överdosering med pravastatin mycket begränsade. Det finns ingen specifik behandling i händelse av överdosering. Vid överdosering ska patienten behandlas enligt symtomen och stödjande åtgärder insättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG CoA-reduktashämmare, ATC-kod: C10AA03.

Verkningsmekanism

Pravastatin är en kompetitiv hämmare av 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktas, ett enzym som katalyserar det tidiga hastighetsreglerande steget i biosyntesen av kolesterol. Pravastatin utövar sin lipidsänkande effekt på två sätt. För det första, genom den reversibla och specifika kompetitiva hämningen av HMG-CoA-reduktas erhålls en måttlig reduktion av den intracellulära kolesterolsyntesen. Detta resulterar i en ökning i antalet LDL-receptorer på cellytorna och en ökad receptormedierad katabolism och eliminering av cirkulerande LDL-kolesterol.

För det andra hämmar pravastatin LDL-produktionen genom att hämma leverns syntes av VLDL-kolesterol, prekursor till LDL-kolesterol.

Hos såväl friska personer som patienter med hyperkolesterolemi, sänker pravastatin följande lipidnivåer: totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol samt triglycerider. Nivåerna av HDL-kolesterol och apolipoprotein A ökar.

Klinisk effekt och säkerhet

Primärprevention

WOSCOPS-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 6 595 manliga patienter. Åldersfördelningen var 45–64 år och patienterna hade måttlig till svår hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) utan anamnes på hjärtinfarkt. Patienterna behandlades i genomsnitt under 4,8 års tid med antingen 40 mg pravastatin per dygn eller placebo som komplement till diet.

Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten följande:

- reducerad risk för död i kransartärsjukdom och för icke-fatal hjärtinfarkt (relativ riskreduktion [RRR] var 31 %; $p = 0,0001$, med en absolut risk på 7,9 % i placebogruppen och 5,5 % hos pravastatinbehandlade patienter), effekten på den kumulativa incidensen av dessa kardiovaskulära händelser visade sig redan efter 6 månaders behandling
- en reduktion av totalmortaliteten på grund av kardiovaskulära händelser (RRR 32 %, $p = 0,03$)
- då riskfaktorerna observerades sågs även en relativ riskreduktion med 24 % ($p = 0,039$) i totalmortalitet hos pravastatinbehandlade patienter
- en minskad relativ risk att behöva genomgå revaskulariseringsingrepp (kransartär-bypassoperation eller ballongvidgning) med 37 % ($p = 0,009$) och minskad risk för kransartär-angiografi med 31 % ($p = 0,007$).

Behandlingens fördelaktiga effekter enligt ovan nämnda kriterier är inte kända för patienter över 65 år. Patienter tillhörande denna åldersgrupp kunde inte tas med i studien.

Eftersom data saknas i denna studie för patienter med hyperkolesterolemi associerad med triglyceridnivåer på mer än 6 mmol/l (5,3 g/l) efter 8 veckors diet, har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för denna typ av patienter.

Sekundärprevention

LIPID-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med placebo hos 9 014 patienter. Patienternas åldersfördelning var 31–75 år och behandlingstiden i genomsnitt 5,6 år. Patienterna hade normala eller förhöjda kolesterolnivåer i serum (utgångsvärde för totalkolesterol 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], medelvärde för totalkolesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), varierande triglyceridnivåer med ett högsta värde på 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. Patienterna hade anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de föregående 3–36 månaderna. Pravastatinbehandling minskade signifikant den relativa risken för dödlighet i kransartärsjukdom med 24 % ($p = 0,0004$, med en absolut risk på 6,4 % i placebogrupperna och 5,3 % hos pravastatinbehandlade patienter), den relativa risken för kransartärhändelser (antingen död på grund av kransartärsjukdom eller icke-fatal hjärtinfarkt) med 24 % ($p < 0,0001$) och den relativa risken för dödlig eller annan hjärtinfarkt med 29 % ($p < 0,0001$).

Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten

- en minskad relativ risk för total mortalitet med 23 % ($p < 0,0001$) och för kardiovaskulär död med 25 % ($p < 0,0001$)
- en reduktion av den relativa risken att behöva undergå revaskulariseringsingrepp i hjärtat (kransartär-bypassoperation eller ballongvidgning) med 20 % ($p < 0,0001$)
- en minskad relativ risk för stroke med 19 % ($p = 0,048$).

CARE-studien var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som utredde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med avseende på död i kransartärsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Studien tog i genomsnitt 4,9 år och omfattade 4 159 patienter i åldern 21–75 år. Patienterna hade normala totalkolesterolnivåer (genomsnittligt utgångsvärde för totalkolesterol var < 240 mg/dl) och hade genomgått en hjärtinfarkt under de föregående 3–20 månaderna.

Behandling med pravastatin minskade signifikant

- frekvensen av återkommande kransartärhändelser (död i kransartärsjukdom eller icke-fatal hjärtinfarkt) med 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %)
- den relativa risken för att behöva undergå revaskulariseringsingrepp (kransartär-bypassoperation eller ballongvidgning) med 27 % ($p < 0,001$).

Den relativa risken för stroke minskade med 32 % ($p = 0,032$) och kombinationen av stroke och övergående hjärncirkulationsstörningar (TIA) med 27 % ($p = 0,02$).

Behandlingens fördelaktiga effekter, enligt ovan nämnda kriterier, är inte kända för patienter över 75 år, eftersom patienter i den åldersgruppen inte kunde inkluderas i CARE- och LIPID-studierna.

Data saknas för patienter med hyperkolesterolemi associerat med triglyceridnivåer över 4 mmol/l (3,5 g/l) efter 4 veckors diet (CARE-studien) eller över 5 mmol/l (4,45 g/l) efter 8 veckors diet (LIPID-studien). Nyttan av pravastatinbehandling i denna patientgrupp har därmed inte fastställts.

I CARE- och LIPID-studierna fick cirka 80 % av patienterna acetylsalicylsyra som en del av sitt behandlingsprogram.

Hjärt- och njurtransplantation

Effekten av pravastatin hos patienter som fick immunsuppressiv behandling utvärderades

- efter hjärttransplantation i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie (n = 97). En del av patienterna fick pravastatin (20–40 mg) i samband med en immunsuppressiv standardregim (ciklosporin, prednison och azatioprin), andra inte. Pravastatinbehandling minskade signifikant incidensen av hjärtavstötning med rubbad hemodynamik efter ett år, förbättrade ettårsöverlevnaden (p = 0,025) samt reducerade risken för kransartärvasculopati i det transplanterade hjärtat (p = 0,049). Resultaten är bestämda på basen av angiografi och obduktion.
- efter njurtransplantation i en prospektiv icke-kontrollerad, icke-randomiserad studie (n = 48) under 4 månader. En del av patienterna fick pravastatin (20 mg) i samband med en immunsuppressiv standardregim (ciklosporin och prednison), andra inte. Hos patienter med njurtransplantat minskade pravastatin signifikant både incidensen av multipla avstötningsepisoder och incidensen av biopsiverifierade akuta avstötningsepisoder samt behovet av intervallinjektioner av såväl prednison som muromonab-CD3.

Pediatrisk population (8–18 år)

En dubbelblind placebokontrollerad studie utfördes under 2 år på 214 pediatriska patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Barn i åldern 8–13 år randomiserades till att få placebo (n = 63) eller 20 mg pravastatin (n = 65) dagligen. Ungdomar i åldern 14–18 år randomiserades till att få placebo (n = 45) eller 40 mg pravastatin dagligen (n = 41). Inklusionskriterier i studien var minst en förälder med antingen klinisk eller molekylär diagnos på familjär hyperkolesterolemi. Genomsnittligt utgångsvärde för LDL-kolesterolet var 239 mg/dl (6,2 mmol/l) för pravastatingruppen (intervall: 151–405 mg/dl [3,9–10,5 mmol/l]) och 237 mg/dl (6,1 mmol/l) för placebogruppen (intervall: 154–375 mg/dl [4,0–9,7 mmol/l]). Vid analys av sammanslagna data för barn och ungdomar sågs en signifikant procentuell minskning av genomsnittliga LDL- och totalkolesterolvärden (LDL-kolesterol –22,9 % och totalkolesterol –17,2 %); detta motsvarar samma effekt som visats för vuxna med 20 mg pravastatin.

Behandling med pravastatin gav motsvarande effekt i båda åldersgrupperna. Den genomsnittliga resultatnivån för LDL-kolesterolet var 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervall: 67–363 mg/dl [1,7–9,4 mmol/l]) i pravastatingruppen, jämfört med 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervall: 105–438 mg/dl [2,7–11,3 mmol/l]) för placebogruppen.

Hos de patienter som fått pravastatin fanns inga skillnader i någon av de endokrina parametrarna (ACTH, kortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, östradiol [flickor] eller testosteron [pojkar]), i jämförelse med placebo. Inga skillnader påvisades i utveckling, testikelvolym eller i värden för Tanner-klassifikation i jämförelse med placebo. Studiens statistiska styrka för att påvisa skillnader mellan de två behandlingsgrupperna var låg. Effekten av långtidsbehandling med pravastatin i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxenålder har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pravastatin administreras peroralt i aktiv form. Absorptionen sker snabbt och maximala koncentrationer i serum uppnås 1–1,5 timme efter intag. Efter peroral administrering absorberas i genomsnitt 34 % av dosen med en absolut biotillgänglighet på 17 %. Närvaro av föda i mag-tarmkanalen minskar biotillgängligheten, men den kolesterolsänkande effekten av pravastatin är densamma vare sig det tas med eller utan föda.

Efter absorption undergår pravastatin till 66 % förstapassagemetabolism i levern, som är primärt effektorgan och det primära stället för kolesterolsyntes och eliminering av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier visade att pravastatin transporteras in i hepatocyter men upptaget är betydligt mindre i andra celler.

Med tanke på denna betydande förstapassagemetabolism i levern, är pravastatinnivåerna i plasma endast av begränsat värde när det gäller att förutsäga den lipidsänkande effekten.

Koncentrationen i plasma är proportionell mot den administrerade dosen.

Distribution

Cirka 50 % av cirkulerande pravastatin binds till plasmaproteiner. Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg. En liten mängd pravastatin utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism och eliminering

Pravastatin metaboliseras inte i betydande grad av cytokrom P450-enzymet och förefaller inte heller vara ett substrat för eller hämmare av P-glykoprotein, utan snarare ett substrat för andra transportproteiner.

Efter peroral administrering utsöndras 20 % av den initiala dosen i urinen och 70 % i avföringen. Halveringstiden för eliminering av peroral pravastatin från plasma är 1,5–2 timmar.

Efter intravenös administrering elimineras 47 % av dosen via njurarna och 53 % genom gallutsöndring och biotransformering. Pravastatins huvudmetabolit är 3- α -hydroxi-isomeren. Denna metabolits HMG-CoA-reduktashämmande effekt är 1/10–1/40 av moderssubstansens motsvarande aktivitet.

Systemiskt clearance av pravastatin är 0,81 l/h/kg och renal clearance är 0,38 l/h/kg, vilket tyder på tubulär sekretion.

Riskgrupper

Pediatrisk population

Genomsnittliga C_{max} - och AUC-värden för pravastatin hos pediatrika patienter, olika åldrar och kön sammanslagna, var jämförbara med de värden som sågs hos vuxna efter en 20 mg peroral dos.

Nedsatt leverfunktion

Systemisk exponering för pravastatin och dess metaboliter hos patienter med alkoholrelaterad levercirros är cirka 50 % högre jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Inga signifikanta förändringar sågs hos patienter med mild nedsatt njurfunktion. Svårt och måttligt nedsatt njurfunktion kan emellertid leda till en tvåfaldig ökning av den systemiska exponeringen för pravastatin och dess metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några andra risker för patienten utöver det som kan förväntas på grund av den farmakologiska verkningsmekanismen.

Enligt studier avseende allmäntoxicitet kan pravastatin inducera varierande grad av hepatotoxicitet och myopati. Betydande effekter på dessa vävnader märktes först vid doser minst 50 gånger högre än humandosen (mg/kg).

In vitro- och *in vivo*-studier av genetisk toxicitet visade inga tecken på mutagen potential.

En två års karcinogenicitetsstudie med pravastatin på möss visade vid doserna 250 och 500 mg/kg/dag (≥ 310 gånger jämfört med den maximala humana dosen i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen hepatocellulära karcinom hos han- och honmöss, och lungadenom hos honor. En två års karcinogenicitetsstudie på råttor visade vid dosen 100 mg/kg/dag (125 gånger högre dos än den maximala humandosen i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen av hepatocellulära karcinom, men endast hos hanråttor.

Då pravastatin administrerades till unga råttor (dagarna 4–80 efter födsel) i dosen 5–45 mg/kg/dygn observerades en uttunning av hjärnbalken då pravastatinhalterna i serum låg på cirka ≥ 1 gång (AUC) den maximala dosen för barn och ungdomar (40 mg). Vid pravastatinhalter på cirka ≥ 2 gånger (AUC) den humana dosen på 40 mg observerades kognitiva förändringar (förstärkt skrämnelreaktion och fler fel vid test med vattenlabyrint). Ingen uttunning av hjärnbalken observerades hos råttor som fick pravastatin (≥ 250 mg/kg/dygn) från och med 35 dagars ålder i tre månaders tid, vilket tyder på ökad känslighet hos yngre råttor. Orsaken och betydelsen av uttunningen av hjärnbalken och av de kognitiva effekterna hos unga råttor är okända.

Förändrade effektmått för spermier och minskad fertilitet observerades hos handjur vid 335 gånger (AUC) den humana dosen. Dosnivån som inte hade någon observerad effekt på reproduktionsfunktionen var 1 (hanar) respektive 2 (honor) gånger (AUC) den humana dosen på 40 mg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin
Magnesiumoxid, tung
Kroskarmellosnatrium
Järnoxid, gul (E172)
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
HDPE-tablettburk: Tillslut tablettburken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning som består av polyamid/aluminiumfolie/PVC/aluminiumfolie-blisterkartor förpackade i en kartong.

Vit HDPE-tablettburk försluten med ett vitt polypropenlock. Burken innehåller en påse eller kapsel med torkmedel.

Förpackningsstorlekar

Blisterförpackning: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 eller 100 tabletter.

HDPE-tablettburk: 30, 100 och 1 000 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 32974

40 mg: 32975

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

3.2.2016/18.5.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.3.2023