

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravastatin Winthrop 20 mg tabletit

Pravastatin Winthrop 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg tai 40 mg pravastatiiniatrimumia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

20 mg: Vaalean malvanvärinen, marmoroitu, litteä, viistoreunainen, pyöreä tabletti, jossa toisella puolella merkintä '20'.

40 mg: Vaalean malvanvärinen, marmoroitu, litteä, viistoreunainen, pyöreä tabletti, jossa toisella puolella merkintä '40'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito yhdessä ruokavaliohoidon kanssa tapauksissa, joissa pelkällä ruokavaliohoidolla ja muilla lääkkeettömällä hoidoilla (esim. liikunta, laihduttaminen) ei saavuteta riittävää vastetta.

Primaaripreventio

Kardiovaskulaarikuolleisuuden ja -sairastavuuden vähentäminen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea hyperkolesterolemia ja suuri ensimmäisen kardiovaskulaaritapahtuman riski, yhdessä ruokavaliohoidon kanssa (ks. kohta 5.1).

Sekundaaripreventio

Kardiovaskulaarikuolleisuuden ja -sairastavuuden vähentäminen potilailla, joilla on ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris, ja joiden kolesteroliarvo on joko normaali tai koholla, yhdessä muiden riskitekijöiden korjaamisen kanssa (ks. kohta 5.1).

Elinsiirron jälkeen

Elinsiirron jälkeisen hyperlipidemian vähentäminen potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa kiinteän elimen siirron jälkeen. (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen pravastatiinihoidon aloittamista tulee sekundaariset hyperkolesterolemian syyt sulkea pois, ja potilaille aloitetaan kolesterolia alentava standardiruokavalio, jota jatketaan hoidon aikana.

Pravastatiini otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Hyperkolesterolemia: Suositusannos on 10-40 mg kerran päivässä.

Terapeuttinen vaste voidaan havaita viikon sisällä ja annoksen maksimaalinen teho neljän viikon sisällä, joten lipidiarvoja on seurattava säännöllisesti ja annosta on muutettava tarpeen mukaan. Enimmäisannos on 40 mg päivässä.

Kardiovaskulaaritapahtumien ehkäisy: Kaikissa sairastavuuden ja kuolleisuuden ehkäisy tutkimuksissa 40 mg/vrk oli ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos.

Annostus elinsiirron jälkeen: Elinsiirron jälkeen hoidon aloittamista annoksella 20 mg/vrk suositellaan potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa (ks. kohta 4.5). Annos voidaan suurentaa tasolle 40 mg lipidiparametrien vasteen perusteella ja tarkassa lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.5).

Lapset ja nuoret (8–18-vuotiaat), joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia: Suositusannos on 8–13-vuotiaille potilaille 10–20 mg kerran päivässä, sillä yli 20 mg:n annoksia ei ole tutkittu tässä ryhmässä, ja 14–18-vuotiaille potilaille 10–40 mg/vrk (lapset ja hedelmällisessä iässä olevat nuoret naiset, ks. kohta 4.6; tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1).

lökkäät potilaat: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: Hoidon aloittamista annoksella 10 mg/vrk suositellaan potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai merkitsevä maksan vajaatoiminta. Annosta muutetaan lipidiparametrien vasteen perusteella ja lääkärin valvonnassa.

Samanaikainen hoito: Pravastatiinin kokonaiskolesteroliin ja LDL-kolesteroliin kohdistuvat lipidejä alentavat vaikutukset voimistuvat, jos samanaikaisesti käytetään sappihappoja sitovaa resiiniä (esim. kolestyramiini, kolestipoli). Pravastatiini tulee antaa joko tuntia ennen resiinin antamista tai vähintään neljä tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilailla, jotka saavat siklosporiinia ja mahdollisesti myös muita immunosuppressiivisia lääkevalmisteita, pravastatiinihoito tulee aloittaa annoksella 20 mg kerran päivässä, ja annoksen suurentaminen tasolle 40 mg tulee tehdä varoen (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien selittämätön sitkeä seerumin transaminaasien nousu (yli 3 x normaaliarvon yläraja, ULN) (ks. kohta 4.4).

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pravastatiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Hoitoa ei tule antaa, jos hyperkolesterolemia johtuu koholla olevasta HDL-kolesterolista.

Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien kohdalla, pravastatiinin ja fibraattien yhteiskäyttöä ei suositella.

Prepubertaalisten lasten kohdalla lääkärin tulee arvioida hoidon riski/hyötysuhde huolellisesti ennen hoidon aloittamista.

Maksahäiriöt: Kuten muidenkin lipidejä alentavien lääkeaineiden kohdalla, maksan transaminaasien kohtalaista nousua on havaittu. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasiarvot palautuivat lähtötasolle, eikä tarvetta hoidon lopettamiseen ollut. Erityistä huomiota tulee kiinnittää potilaisiin, joiden transaminaasiarvot nousevat, ja hoito tulee keskeyttää, jos alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) ylittävät kolminkertaisesti normaaliarvojen ylärajat, ja nousu on pysyvä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa pravastatiinia potilaille, joilla on ollut maksasairaus ja jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Lihashäiriöt: Kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinit) kohdalla, pravastatiinihoidon yhteydessä on esiintynyt myalgiaa, myopatiaa ja hyvin harvoin rabdomyolyysia.

Myopatian mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, jotka saavat statiinihoitoa ja joilla on selittämättömiä lihasoireita kuten kipua, aritusta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Näissä tapauksissa tulee määrittää kreatiiniakinaasiarvo (CK) (ks. alla). Statiinihoito tulee keskeyttää väliaikaisesti jos CK-arvot ylittävät normaaliarvojen ylärajan viisinkertaisesti tai jos potilaalla on vaikeita kliinisiä oireita. Hyvin harvoin (noin yksi tapaus 100 000 potilasvuotta kohti) esiintyy rabdomyolyyysiä, johon voi liittyä sekundaarinen munuaisten vajaatoiminta. Rabdomyolyyysi on akuutti ja mahdollisesti kuolemaan johtava luustolihasen häiriö, joka voi kehittyä milloin tahansa hoidon aikana, ja johon liittyy huomattava lihasten tuhoutuminen ja myoglobiuriaan johtava CK-arvon huomattava nousu (arvo on yleensä > 30–40 x ULN). Statiinihoitoon liittyvä myopatian riski vaikuttaa riippuvan altistuksesta ja saattaa siten vaihdella eri lääkevalmisteiden välillä (lipofiilisyyden ja farmakokineettisten erojen takia), mukaan lukien lääkevalmisteiden annostus ja yhteisvaikutusten mahdollisuus. Statiinien määräämiselle ei ole lihaksiin liittyviä vasta-aiheita, mutta tietyt altistavat tekijät voivat suurentaa lihastoksisuuden riskiä. Siksi hyötyjen ja riskien huolellinen punnitseminen ja kliininen seuranta voivat olla tarpeen. CK-arvon määrittäminen tulee tehdä ennen statiinihoidon aloittamista näillä potilailla (ks. alla). Statiinihoidon aikana esiintyvien lihashäiriöiden riski ja vaikeusaste suurenevät, jos samanaikaisesti käytetään muita lääkevalmisteita, joilla on yhteisvaikutuksia statiinien kanssa.

Fibraattien käyttö yksinään voi joskus aiheuttaa myopatiaa. Statiinien ja fibraattien samanaikaista käyttöä tulee yleensä välttää. Statiinien ja nikotiinihapon yhteiskäytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Myopatian insidenssin suurenemista on kuvattu myös potilailla, jotka ovat käyttäneet muita statiineja samanaikaisesti sytokromi P450-estäjien kanssa. Tämä saattaa johtua farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, joita ei ole dokumentoitu pravastatiinin kohdalla (ks. kohta 4.5).

Statiinihoitoon liittyvät lihashäiriöt korjaantuvat yleensä statiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Kreatiinikinaasin määrittäminen ja tulosten tulkinta:

Kreatiinikinaasin (CK) tai muiden lihasentsyymien rutiinimäärittämisestä ei suositella oireettomille potilaille, jotka saavat statiinihoitoa. CK-arvon määrittämistä kuitenkin suositellaan ennen kuin statiinihoito aloitetaan potilailla, joilla on erityisiä altistavia tekijöitä, sekä potilailla, joille kehittyy statiinihoidon aikana alla kuvattua kaltaisia lihaskipuja. Jos CK-arvot ovat lähtötasolla merkittävästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), ne tulee mitata uudelleen 5–7 päivän kuluttua tulosten vahvistamiseksi. CK-määrittäminen tulosten tulkinnassa tulee ottaa huomioon myös muut mahdollisesti korjaantuvia lihaskivun aiheuttavat tekijät, kuten rasittava liikunta tai lihaskivut.

Ennen hoidon aloittamista: Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on altistavia tekijöitä kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, lihaskivun oireita aiemman statiini- tai fibraattihoidon yhteydessä, jokin perinnöllinen lihassairaus (potilaalla tai potilaan suvussa), tai alkoholin väärinkäyttö. Näissä tapauksissa CK-arvo tulee määrittää ennen hoidon aloittamista. CK-arvon määrittäminen ennen hoidon aloittamista tulee harkita myös yli 70-vuotiailla potilailla erityisesti silloin, jos potilaalla on muita altistavia tekijöitä. Jos CK-arvo on lähtötasolla merkittävästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), hoitoa ei tule aloittaa, ja CK-arvo tulee määrittää uudelleen 5–7 vuorokauden kuluttua. Lähtötason CK-arvoa voidaan käyttää myös vertailukohtana mikäli arvo suurenee myöhemmin statiinihoidon aikana.

Hoidon aikana: Potilaita tulee neuvota ilmoittamaan selittämätön lihaskipu, -heikkous ja lihaskouristukset lääkärille viipymättä. Näissä tapauksissa CK-arvo tulee määrittää. Jos CK-arvo on selvästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), statiinihoito tulee keskeyttää. Hoidon lopettamista tulee harkita myös, jos lihaskivut ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä vaivaa, vaikka CK-arvon nousu pysyisikin tasolla $\leq 5 \times \text{ULN}$. Jos oireet häviävät ja CK-arvo normalisoituu, statiinihoito voidaan ehkä aloittaa uudestaan pienimmällä annoksella ja tarkan seurannan alaisena. Jos tällaisella potilaalla epäillään perinnöllistä lihassairautta, statiinihoidon uudelleenaloittamista ei suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit: Fibraattien käyttö yksinään voi joskus aiheuttaa myopatiaa. Lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten, mukaan lukien rhabdomyolyysin, riskin suurenemista on ilmoitettu, kun fibraatteja on käytetty samanaikaisesti muiden statiinien kanssa. Näiden haittavaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois pravastatiinin kohdalla, joten pravastatiinin ja fibraattien (esim. gemfibrosiili, fenofibraatti) yhteiskäyttöä tulee yleensä välttää (ks. kohta 4.4). Jos tätä yhdistelmää pidetään välttämättömänä, huolellinen kliininen seuranta ja CK-arvojen seuranta on tarpeen.

Kolestyramiini/kolestipoli: Samanaikainen käyttö vähensi pravastatiinin biologista hyötyosuutta noin 40–50 %. Kliinisesti merkittävää biologisen hyötyosuuden tai terapeuttisen tehon vähenemistä ei havaittu silloin, kun pravastatiinia annettiin tuntia ennen kolestyramiinin antamista tai neljä tuntia sen jälkeen, tai tuntia ennen kolestipolin antamista (ks. kohta 4.2).

Siklosporiini: Pravastatiinin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö suurentaa systeemisen pravastatiinialtistuksen noin nelinkertaiseksi. Joillakin potilailla pravastatiinialtistus voi kuitenkin suurentua enemmänkin. Tätä yhdistelmää saavien potilaiden kliinistä ja biokemiallista seuranta suositellaan (ks. kohta 4.2).

Varfariini ja muut oraaliset antikoagulantit: Pravastatiinin vakaan tilan biologisen hyötyosuuden parametrit eivät muuttuneet varfariinin annon jälkeen. Näiden kahden lääkevalmisteiden jatkuva annostelu ei muuttanut varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

Sytokromi P450:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet: Pravastatiini ei metaboloitu sytokromi P450-järjestelmän vaikutuksesta kliinisesti merkitsevässä määrin. Siksi sytokromi P450:n vaikutuksesta metaboloituvia tai tätä järjestelmää estäviä lääkeaineita voidaan liittää stabiiliin pravastatiinihoitoon ilman, että ne aiheuttavat merkitseviä muutoksia plasman pravastatiinipitoisuudessa, kuten muiden statiinien kohdalla on havaittu. Merkitsevien farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttuminen pravastatiinin yhteydessä on osoitettu useiden lääkeaineiden ja erityisesti CYP3A4:n substraattien/estäjien kohdalla (esim. diltiatseemi, verapamiili, itrakonatsoli, ketokonatsoli, proteaasinestäjät, greippimehu ja CYP2C9:n estäjät, esim. flukonatsoli).

Toisessa kahdesta pravastatiinilla ja erytromysiinillä tehdystä yhteisvaikutustutkimuksesta havaittiin tilastollisesti merkitsevä pravastatiinin AUC-arvon (70 %) ja C_{max} -arvon (121 %) suureneminen. Samankaltaisessa klaritromysiinillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä AUC-arvon (110 %) ja C_{max} -arvon (127 %) suureneminen. Nämä muutokset olivat pieniä, mutta varovaisuutta tulee noudattaa, kun pravastatiinia annetaan samanaikaisesti erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa.

Muut lääkevalmisteet: Yhteisvaikutustutkimuksissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja biologisessa hyötyosuudessa, kun pravastatiinia annettiin samanaikaisesti asetyylisalisyylihapon, antasidien (tuntia ennen pravastatiinin antoa), nikotiinihapon ja probukolin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Pravastatiini on vasta-aiheinen raskauden aikana, ja sitä tulee antaa synnytysikäisille naisille vain, jos raskauden todennäköisyys on pieni ja potilaalle on kerrottu mahdollisista riskeistä. Erityistä varovaisuutta suositellaan hedelmällisessä iässä olevien nuorten naisten kohdalla, ja tällöin tulee varmistaa, että potilas ymmärtää pravastatiinin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvät mahdolliset riskit. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, lääkärille on kerrottava viipymättä ja pravastatiinihoito on lopetettava sikiöön mahdollisesti kohdistuvien riskien vuoksi.

Imetys: Pieni määrä pravastatiinia erittyy rintamaitoon ihmisellä. Siksi pravastatiini on vasta-aiheinen imetysaikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pravastatiinilla ei ole mitään tai juuri mitään vaikutusta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Hoidon aikana voi kuitenkin esiintyä huimausta, mikä tulee ottaa huomioon ajaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys annetaan seuraavasti: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), mukaan lukien yksittäiset raportit.

Kliiniset tutkimukset: Pravastatiinia on tutkittu annostasolla 40 mg seitsemässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yli 21000 potilasta, jotka saivat pravastatiinia (N=10764) tai plaseboa (N=10719). Tämä vastaa pravastatiinialtistuksessa yli 47000 potilasvuotta. Yli 19000 potilasta seurattiin keskimäärin 4,8–5,9 vuoden ajan. Seuraavia haittavaikutuksia ilmoitettiin, mutta mitään niistä ei esiintynyt pravastatiiniryhmässä 0,3 prosenttia enempää kuin plaseboryhmässä.

Hermoston häiriöt:

Melko harvinaiset: huimaus, päänsärky, unihäiriöt, unettomuus

Silmäsairaudet:

Melko harvinaiset: näköhäiriöt (mukaan lukien näön hämärtyminen ja kaksoiskuvat)

Ruoansulatuskanavan häiriöt:

Melko harvinaiset: ruoansulatushäiriöt/närästys, vatsakipu, pahoinvointi/oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat

Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt:

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma, päänahan/hiusten poikkeavuudet (mukaan lukien hiustenlähtö)

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Melko harvinaiset: virtsaamishäiriöt (mukaan lukien dysuria, tiheä virtsaamistarve, nokturia)

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Melko harvinaiset: seksuaaliset toimintahäiriöt

Yleisluontoiset häiriöt:

Melko harvinaiset: väsymys

Kliinisesti merkittävät tapahtumat

Luustolihakset: Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu luustolihaan kohdistuvia vaikutuksia, esim. muskuloskeletaalista kipua kuten artralgiaa, lihaskouristuksia, myalgiaa, lihasheikkoutta ja kohonneita CK-arvoja. Myalgian (1,4 % pravastatiiniryhmässä vs. 1,4 % plaseboryhmässä) ja lihasheikkouden (0,1 % pravastatiiniryhmässä vs. $< 0,1$ % plaseboryhmässä) esiintymisaste ja CK-arvojen kolminkertaistuminen ja kymmenkertaistuminen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna oli CARE-, WOSCOPS- ja LIPID-tutkimuksissa samankaltainen kuin plasebolla (1,6 % ja 1,0 % pravastatiiniryhmässä vs. 1,6 % ja 1,0 % plaseboryhmässä) (ks. kohta 4.4).

Maksa: Seerumin transaminaasien nousua on ilmoitettu. Kolmessa pitkäaikaisessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CARE, WOSCOPS ja LIPID), huomattavia muutoksia ALAT- ja ASAT-arvoissa (> 3 x ULN) esiintyi yhtä paljon (≤ 1,2 %) molemmissa hoitoryhmissä.

Markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Edellä mainittujen vaikutusten lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu pravastatiinin markkinoilletulon jälkeen:

Hermoston häiriöt:

Hyvin harvinaiset: perifeerinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaiskäytön yhteydessä, parestesia

Immuunijärjestelmän häiriöt

Hyvin harvinaiset: yliherkkyysreaktiot: anafylaksi, angioedeema, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä

Ruoansulatuskanavan häiriöt:

Hyvin harvinaiset: pankreatiitti

Maksa- ja sappihäiriöt:

Hyvin harvinaiset: keltaisuus, hepatiitti, fulminantti maksakuolio

Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt:

Hyvin harvinaiset: rabdomyolyyysi, johon voi liittyä akuutti, myoglobiinurian seurauksena kehittyvä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
yksittäistapauksissa jännehäiriöt, jotka voivat komplisoitua revähdyksen takia

4.9 Yliannostus

Pravastatiinin yliannostustapauksista on tähän mennessä rajallisesti kokemusta. Yliannostukseen ei ole mitään spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta tulee hoitaa oireenmukaisesti, ja tukitoimiin tulee ryhtyä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet / kolesterolia ja triglyseridejä vähentävät lääkeaineet / HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA03

Vaikutusmekanismi:

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG CoA) -reduktaasin kilpaileva estäjä. Tämä entsyymi katalysoi kolesterolisynteesiä jarruttavaa varhaisvaihetta, ja sen lipidejä vähentävä vaikutus on kaksivaiheinen. Ensinnäkin sen HMG-CoA-reduktaasiin kohdistuva kilpaileva estovaikutus on palautuva ja spesifinen, joten se vähentää hieman solunsisäistä kolesterolisynteesiä. Tämä lisää LDL-reseptorien määrää solujen pinnalla ja parantaa reseptorivälitteistä kataboliaa ja verenkierrossa olevan LDL-kolesterolin puhdistumaa. Toiseksi pravastatiini estää LDL-tuotantoa estämällä LDL-kolesterolin esiasteen VLDL:n synteesiä maksassa.

Pravastatiinatrium pienentää seuraavia lipidiarvoja sekä terveillä vapaaehtoisilla että potilailla, joilla on hyperkolesterolemia: kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, apolipoproteiini B, VLDL-kolesteroli ja triglyseridit. Pravastatiinatrium suurentaa HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A:n pitoisuuksia.

Kliininen tehokkuus:

Primaaripreventio

”West of Scotland Coronary Prevention Study” -tutkimus (WOSCOPS) oli satunnaistettu, kaksoissokko, plasebokontrolloitu tutkimus, johon osallistui 6595 45–64-vuotiaasta miestä, joilla oli keskivaikea tai vaikea hyperkolesterolemia (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) mutta ei aiempia sydäninfarkteja. Nämä potilaat saivat keskimäärin 4,8 vuoden ajan pravastatiinia tai plaseboa 40 mg/vrk ruokavaliohoitoon yhdistettynä. Pravastatiiniryhmässä saatiin seuraavat tulokset: Sepelvaltimotautikuoleman ja ei-fataalin sydäninfarktin riski pieneni (suhteellinen riski pieneni 31 %; $p=0,0001$; absoluuttinen riski oli plaseboryhmässä 7,9 % ja pravastatiiniryhmässä 5,5 %); hoidon vaikutukset näihin kumulatiivisiin kardiovaskulaaritapahtumiin voitiin havaita jo 6 kuukauden jälkeen. Kardiovaskulaaritapahtumien aiheuttama kokonaiskuolleisuus väheni (suhteellinen riski pieneni 32 %; $p=0,03$). Kun riskitekijät otettiin huomioon, myös kokonaiskuolleisuudessa havaittiin 24 % suhteellisen riskin väheneminen ($p=0,039$) pravastatiiniryhmän potilailla. Sydämen revaskularisaatiotoimenpiteisiin (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai angioplastia) liittyvä suhteellinen riski pieneni 37 % ($p=0,009$) ja sepelvaltimoiden angiografiaan liittyvä suhteellinen riski pieneni 31 % ($p=0,007$).

Hoidon hyötyjä edellä mainituissa tapauksissa ei tunneta yli 65-vuotiailla potilailla, koska tätä ikäryhmää ei voitu ottaa tutkimukseen.

Koska tietoja ei ole potilaista, joilla on hyperkolesterolemia ja triglyseridiarvo on yli 6 mmol/l (5,3 g/l) kahdeksan viikon ruokavaliohoidon jälkeen, pravastatiinihoidon hyötyjä tässä potilasryhmässä ei ole vahvistettu.

Sekundaaripreventio

”Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease” -tutkimus (LIPID) oli satunnaistettu, kaksoissokko, plasebokontrolloitu monikeskustutkimus, jossa verrattiin pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia plaseboon keskimäärin 5,6 vuoden ajan. Tutkimukseen osallistui 9014 iältään 31–75-vuotiaasta potilasta, joilla oli normaali tai koholla oleva seerumin kolesteroliarvo (lähtötason kokonaiskolesteroli 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], kokonaiskolesteroli keskimäärin 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), triglyseridiarvot jopa 443 mg/dl [5,0 mmol/l] ja aiempi sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris edeltävien 3–36 kuukauden aikana).

Pravastatiinihoito pienensi sepelvaltimotautikuolemien suhteellista riskiä merkittävästi (24 %, $p=0,0004$; absoluuttinen riski plaseboryhmässä 6,4 % ja pravastatiiniryhmässä 5,3 %), koronaaritapahtumien (sepelvaltimotautikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti) suhteellista riskiä 24 % ($p<0,0001$) ja fataalin tai ei-fataalin sydäninfarktin suhteellista riskiä 29 % ($p<0,0001$). Pravastatiiniryhmässä saatiin seuraavat tulokset:

Kokonaiskuolleisuuden suhteellinen riski pieneni 23 % ($p < 0,0001$) ja kardiovaskulaarikuolleisuuden suhteellinen riski 25 % ($p < 0,0001$). Sydämen revaskularisaatiotoimenpiteiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia) suhteellinen riski pieneni 20 % ($p < 0,0001$). Aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 19 % ($p = 0,048$).

”Cholesterol and Recurrent Events” -tutkimus (CARE) oli satunnaistettu, kaksoissokko, plasebokontrolloitu tutkimus, jossa pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia sepelvaltimotautikuolemiin ja ei-fataaliin sydäninfarktiin verrattiin plaseboon keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Tutkimukseen osallistui 4159 21–75-vuotiasta potilasta, joilla oli normaali kokonaiskolesteroli (kokonaiskolesteroli lähtötasolla keskimäärin < 240 mg/dl) ja joilla oli ollut sydäninfarkti edeltävien 3–20 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi: Toistuvia koronaaritapahtumia (sepelvaltimotauti tai ei-fataali sydäninfarkti) 24 % ($p = 0,003$, plasebo 13,3 %, pravastatiini 10,4 %). Revaskularisaatiotoimenpiteiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai perkutaaninen transluminaalinen koronaariangioplastia) suhteellista riskiä 27 % ($p < 0,001$).

Myös suhteellinen aivohalvausriski pieneni 32 % ($p = 0,032$) ja aivohalvauksen ja ohimenevän aivoverenkiertohäiriön (TIA) yhdistetty riski pieneni 27 % ($p = 0,02$). Hoidon hyötyjä edellämainituissa tapauksissa ei tunneta yli 75-vuotiailla potilailla, koska tätä potilasryhmää ei voitu ottaa CARE- eikä LIPID-tutkimuksiin.

Koska tietoja ei ole potilaista, joilla on hyperkolesterolemia ja joiden triglyseridiarvo on suurempi kuin 4 mmol/l (3,5 g/l, CARE-tutkimus) tai 5 mmol/l (4,45 g/l, LIPID-tutkimus) 4–8 viikon ruokavalioidon jälkeen, pravastatiinihoidon hyötyjä tässä potilasryhmässä ei ole vahvistettu. CARE- ja LIPID-tutkimuksissa noin 80 % potilaista oli saanut ASA-hoitoa.

Sydämen- ja munuaisensiirrot

Pravastatiinin tehoa arvioitiin potilailla, jotka saivat immunosuppressantteja sydämen- tai munuaisensiirron jälkeen seuraavasti:

Sydämensiirron jälkeen yhdessä prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa ($n = 97$). Potilaat joko saivat tai eivät saaneet pravastatiinia (20–40 mg) samanaikaisesti tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon (siklosporiini, prednisoni ja atsatiopriini) kanssa. Vuoden hoidon jälkeen arvioituna pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi sydänsiirteen hylkimistä ja siihen liittyvää hemodynaamista heikkenemistä, paransi yhden vuoden elossaololukua ($p = 0,025$) ja pienensi sepelvaltimoiden vaskulopatian riskiä siirteessä angiografian ja ruumiinavauksen tulosten perusteella ($p = 0,049$).

Munuaisensiirron jälkeen yhdessä prospektiivisessä, ei-kontrolloidussa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa ($n = 48$), joka kesti 4 kuukautta. Potilaat joko saivat tai eivät saaneet pravastatiinia (20 mg) samanaikaisesti tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon (siklosporiini ja prednisoni) kanssa.

Munuaisensiirron jälkeen pravastatiini pienensi selvästi sekä hylkimisepisodien että koepalasta varmennettujen akuuttien hylkimisepisodien esiintyvyyttä ja vähensi prednisolonin ja Muromonab-CD3-injektioiden käyttöä.

Lapset ja nuoret (8–18-vuotiaat)

214 lapsipotilaalla, joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, tehtiin kaksi vuotta kestänyt kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu tutkimus. Lapset (8–13-vuotiaat) satunnaistettiin saamaan plaseboa (n=63) tai 20 mg pravastatiinia (n=65) vuorokaudessa, ja nuoret (14–18-vuotiaat) satunnaistettiin saamaan plaseboa (n=45) tai 40 mg pravastatiinia (n=41) vuorokaudessa. Tutkimukseenotto edellytti, että toisella potilaan vanhemmista oli joko kliinisesti tai molekulaarisesti diagnosoitu familiaalinen hyperkolesterolemia. Lähtötilanteen LDL-C-arvo oli pravastatiiniryhmässä keskimäärin 239 mg/dl (vaihteluväli 151–405 mg/dl) ja plaseboryhmässä keskimäärin 237 mg/dl (vaihteluväli 154–375 mg/dl). Kun poolatut tiedot analysoitiin, sekä lapsilla että nuorilla havaittiin LDL-C-arvon (–22,9 %) ja kokonaiskolesterolin (–17,2 %) huomattavaa prosentuaalista laskua, joka oli samankaltaista kuin aikuisilla 20 mg:n pravastatiiniannoksella todettu vaikutus.

Pravastatiinilla oli näissä kahdessa ikäryhmässä samankaltaisia vaikutuksia. Saavutettu LDL-C oli pravastatiiniryhmässä keskimäärin 186 mg/dl (vaihteluväli 67–363 mg/dl) ja plaseboryhmässä keskimäärin 236 mg/dl (vaihteluväli 105–438 mg/dl).

Kontrolloiduissa umpieritysparametreissa [ACTH, kortisoli, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradioli (tytöt) tai testosteroni (pojat)] ei havaittu eroja pravastatiinin ja plasebon välillä. Plaseboon nähden ei havaittu eroja myöskään kehityksessä, kivesten koossa eikä Tannerin pisteissä. Tämän tutkimuksen voima havaita eroja kahden hoitoryhmän välillä oli vähäinen.

Lapsuusaikana annettavan pravastatiinihoidon pitkäaikaistehokkuutta aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden pienentämisessä ei ole vahvistettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Pravastatiini annetaan suun kautta aktiivisessa muodossa. Se imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–1,5 tunnissa lääkkeen ottamisesta. Suun kautta annetusta annoksesta imeytyy keskimäärin noin 34 % ja absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 17 %. Ruoansulatuskanavassa oleva ruoka pienentää biologista hyötyosuutta, mutta pravastatiinin kolesterolia alentava vaikutus on samanlainen riippumatta siitä, otetaanko lääke ruoan kanssa vai ilman.

Imeytymisen jälkeen 66 % pravastatiinista käy läpi ensikierron metabolian maksassa. Maksa on pravastatiinin pääasiallinen vaikutuspaikka ja kolesterolisynteesin ja LDL-kolesterolin puhdistuman pääasiallinen tapahtumapaikka. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että pravastatiini siirtyy hepatosyytteihin huomattavasti paremmin kuin muihin soluihin. Ottaen huomioon maksassa tapahtuvan merkittävän ensikierron metabolian, plasman pravastatiinipitoisuuden määrittämisestä on vain rajallisesti hyötyä lääkkeen lipidejä vähentävän vaikutuksen arvioimisessa.

Pitoisuudet plasmassa ovat annosriippuvaisia.

Jakautuminen:

Verenkierrossa olevasta pravastatiinista noin 50 % on sitoutunut plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on n. 0,5 l/kg.

Pieni määrä pravastatiinia erittyy rintamaitoon ihmisellä.

Metabolia ja eliminaatio:

Pravastatiini ei metaboloitu sytokromi P450:n vaikutuksesta merkitsevässä määrin, eikä ilmeisesti ole P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä vaan muiden kuljetusproteiinien substraatti.

Suun kautta tapahtuvan annon jälkeen 20 % annoksesta erittyy virtsaan ja 70 % ulosteeseen. Suun kautta annetun pravastatiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,5–2 tuntia. Laskimonsisäisen annon jälkeen 47 % annoksesta eliminoituu munuaisten kautta ja 53 % sappiteitse ja biotransformaation kautta. Pravastatiinin tärkein hajoamistuote on 3- α -hydroksi-isomeerimetaboliitti. Tämän metaboliitin HMG-CoA-reduktaasin estovaikutus on 1/10–1/40 alkuperäisen yhdisteen vaikutuksesta. Pravastatiinin systeeminen puhdistuma on 0,81 l/h/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/h/kg, mikä viittaa tubulaariseen eliminaatioon.

Riskiryhmät:

Lapset: Iän ja sukupuolen mukaan poolatuilla lapsipotilailla pravastatiinin keskimääräiset C_{max} - ja AUC-arvot olivat samankaltaisia kuin aikuisilla 20 mg:n oraalisen annoksen jälkeen todetut arvot.

Maksan vajaatoiminta: Maksakirroosipotilailla systeeminen altistus pravastatiinille ja sen metaboliiteille suurenee noin 50 % verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta: Potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta, ei havaittu merkitseviä muutoksia. Keskipaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta voi kuitenkin kaksinkertaistaa systeemisen pravastatiini- ja metaboliittialtistuksen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa ei ole todettu muita potilaaseen kohdistuvia riskejä kuin farmakologisesta vaikutusmekanismista johtuvat.

Toistuvaisannostutkimukset viittaavat siihen, että pravastatiini saattaa aiheuttaa vaihtelevasti maksatoksisuutta ja myopatiaa. Yleensä näihin kudoksiin kohdistuvat vaikutukset voitiin havaita vasta käytettäessä annoksia, jotka olivat 50-kertaisia verrattuna suurimpaan sallittuun annokseen ihmisellä (mg/kg).

In vitro ja *in vivo* geneettisissä toksikologiatutkimuksissa ei ole todettu mutageenisia vaikutuksia.

2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa pravastatiinia annettiin hiirille 250 ja 500 mg/kg/vrk (≥ 310 kertaa suurin sallittu mg/kg annos ihmisellä), sekä uroksilla että naarailla havaittiin tilastollisesti merkitsevä hepatosellulaaristen karsinoomien insidenssin kasvu, ja naarailla havaittiin lisäksi keuhkoadenoomien insidenssin kasvu. 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa, jossa pravastatiinia annettiin rotille 100 mg/kg/vrk (125 kertaa suurin sallittu mg/kg annos ihmisellä), uroksilla havaittiin tilastollisesti merkitsevä hepatosellulaaristen karsinoomien insidenssin kasvu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hydrogenoitu risiiniöljy
Kalsiumlaktaattipentahydraa
tti
Kalsiumkarbonaatti
Krospovidoni
Punainen rautaoksidi (E
172)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al-läpipainopakkaukset.
Pakkauskoot: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 ja 100.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohteet

Ei erityisohteita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Winthrop Médicaments
9, Boulevard Romain-Rolland
75159 Paris Cedex 14
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

20 mg: 20521

40 mg: 20522

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2005-10-25

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2005-10-04