

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Geastatin 10 mg tabletit
Geastatin 20 mg tabletit
Geastatin 30 mg tabletit
Geastatin 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pravastatin 10 mg tabletit;
Yksi tabletti sisältää 10 mg pravastatiininitriiumia.
Pravastatin 20 mg tabletit;
Yksi tabletti sisältää 20 mg pravastatiininitriiumia.
Pravastatin 30 mg tabletit;
Yksi tabletti sisältää 30 mg pravastatiininitriiumia.
Pravastatin 40 mg tabletit;
Yksi tabletti sisältää 40 mg pravastatiininitriiumia.

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Pravastatin 10 mg tabletit;
Keltainen, soikea, kupera tabletti, jossa jakouurre sivulla ja merkintä P 10
Pravastatin 20 mg tabletit;
Keltainen, soikea, kupera tabletti, jossa jakouurre sivulla ja merkintä P 20
Pravastatin 30 mg tabletit;
Keltainen, soikea, kupera tabletti, jossa jakouurre sivulla ja merkintä P 30
Pravastatin 40 mg tabletit;
Keltainen, soikea, kupera tabletti, jossa jakouurre sivulla ja merkintä P 40

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito ruokavaliohoitoon yhdistettynä silloin, kun ruokavaliohoidolla ja muilla lääkkeettömällä hoidoilla (esim. liikunta, painonpudotus) ei ole saavutettu riittävää vastetta.

Primaaripreventio

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

Sekundaaripreventio

Kardiovaskulaarikuolleisuuden ja -sairastavuuden vähentäminen yhdessä muiden riskitekijöiden korjaamisen kanssa potilailla, joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai epä-

stabiili angina pectoris ja joiden kolesteroliarvot ovat normaalit tai koholla (ks. kohta 5.1 Farmakodynamiikka).

Elinsiirron jälkeen

Elinsiirron jälkeisen hyperlipidemian vähentäminen potilailla, jotka saavat elinsiirron jälkeen immunosuppressanteja (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa, 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset, ja 5.1 Farmakodynamiikka).

4.2 Annostus ja antotapa

Ennen pravastatiinihoidon aloittamista tulee hyperkolesterolemian sekundaariset syyt sulkea pois, ja potilaiden tulee siirtyä kolesterolia alentavaan perusruokavalioon, jota tulee jatkaa hoidon aikana.

Pravastatiini otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa, mieluiten illalla, ruuan kanssa tai ilman.

Hyperkolesterolemia: suositeltu annosalue on 10-40 mg pravastatiininatriumia kerran vuorokaudessa. Hoitovaste saadaan viikon sisällä ja annetun annoksen maksimaalinen teho neljässä viikossa. Siksi lipidiarvoja on seurattava tasaisin väliajoin ja annostusta muutettava tarpeen mukaan. Suurin sallittu annos on 40 mg pravastatiininatriumia vuorokaudessa.

Kardiovaskulaaripreventio: kaikissa kardiovaskulaarikuolleisuutta ja -sairastavuutta koskevissa preventiotutkimuksissa aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg/vrk.

Annostus elinsiirron jälkeen: elinsiirron jälkeen suositeltu aloitusannos on 20 mg pravastatiininatriumia vuorokaudessa potilailla, jotka saavat immunosuppressanteja (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Lipidiparametrien vasteesta riippuen annos voidaan suurentaa lääkärin valvonnassa tasolle 40 mg pravastatiininatriumia (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

Lapset ja nuoret (alle 18-vuotiaat): tehokkuus- ja turvallisuustiedot alle 18-vuotiailla potilailla ovat rajalliset, joten pravastatiinia ei suositella näille potilaille.

Vanhukset: annoksen muuttaminen tässä potilasryhmässä ei ole tarpeen, ellei potilaalla ole muita altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: suositeltu aloitusannos potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai huomattava maksan vajaatoiminta, on 10 mg pravastatiininatriumia vuorokaudessa. Annosta tulee muuttaa lipidiparametrien mukaan ja lääkärin valvonnassa.

Muut samanaikaiset hoidot: pravastatiininatriumin kokonaiskolesteroliin ja LDL-kolesteroliin kohdistuva, lipidejä alentava vaikutus voimistuu, jos sitä käytetään samanaikaisesti sappihappoa sitovan resiniin (esim. kolestyramiini, kolestipoli) kanssa. Pra-

vastatiini tulee antaa joko tuntia ennen resiiniä tai vähintään neljä tuntia sen jälkeen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Silloin, kun potilas käyttää siklosporiinia yksin tai yhdessä muiden immunosuppressanttien kanssa, hoito tulee aloittaa 20 mg:lla pravastatiininatriumia kerran vuorokaudessa, ja annostitus tasolle 40 mg pravastatiininatriumia tulee tehdä varoen (ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys pravastatiininatriumille tai jollekin valmisteen apuaineista.

Aktiivinen maksasairaus, mukaan lukien selittämätön pysyvä seerumin transaminaasien nousu (yli 3 x normaaliarvojen yläraja) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pravastatiinia ei ole arvioitu potilailla, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Jos hyperkolesterolemia johtuu korkeasta HDL-kolesterolista, tätä lääkettä ei tule käyttää.

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

Maksahäiriöt: kuten muidenkin lipidiarvoja alentavien lääkkeiden yhteydessä, kohtalaista maksan transaminaasiarvojen nousua on havaittu. Useimmissa tapauksissa maksan transaminaasiarvot ovat palanneet lähtötasolle ilman, että hoidon keskeyttäminen olisi ollut tarpeen. Erityishuomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden transaminaasiarvot ovat kohonneet, ja hoito tulee keskeyttää, jos alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) ylittävät kolminkertaisesti normaaliarvojen ylärajat ja pysyvät korkeina.

Varovaisuutta tulee noudattaa pravastatiinin antamisessa potilaille, joilla on ollut maksasairaus tai jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Lihashäiriöt: kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinit) kohdalla, pravastatiinihoidon yhteydessä on esiintynyt myalgiaa, myopatiaa ja erittäin harvoin myös rbdomyolyysiä. Myopatian mahdollisuus on otettava huomioon kaikilla potilailla, jotka saavat statiinihoitoa ja joilla on selittämättömiä lihasoireita kuten kipua, arkuutta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Näissä tapauksissa tulee määrittää kreatiniinikinaasiarvo (CK) (ks. alla). Statiinihoito tulee keskeyttää väliaikaisesti jos CK-arvot ylittävät normaaliarvojen ylärajan viisinkertaisesti tai jos potilaalla on vaikeita kliinisiä oireita. Erittäin harvoin (noin yksi tapaus 100000 potilasvuotta kohti) esiintyy rbdomyolyysiä, johon voi liittyä sekundaarinen munuaisten vajaatoiminta. Rbdomyolyysi on akuutti ja mahdollisesti kuolemaan johtava luustolihasten häiriö, johon liittyy huomattava lihasten tuhoutuminen ja myoglobinuriaan johtava CK-arvon huomattava nousu (arvo on yleensä > 30–40 x normaaliarvojen yläraja). Tila voi kehittyä milloin tahansa hoidon aikana.

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. Sta-

tiinien 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 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset). Statiinihoitoon liittyvät lihashäiriöt korjaantuvat yleensä statiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Kreatiniinikinaasin määrittäminen ja tulosten tulkinta: kreatiniinikinaasin (CK) tai muiden lihasentsyymien rutiinimäärittämisestä ei suositella oireettomille potilaille, jotka saavat statiinihoitoa. CK-arvon määrittäminen kuitenkin suositellaan ennen kuin statiinihoito aloitetaan potilailla, joilla on erityisiä altistavia tekijöitä, sekä potilailla, joille kehittyy statiinihoidon aikana alla kuvatun kaltaisia lihasoireita. Jos CK-arvo on merkitsevästi koholla (> 5 x normaaliarvojen yläraja), se tulee määrittää uudelleen noin 5–7 vuorokauden kuluttua tulosten vahvistamiseksi. CK-määrittäminen tulosten tulkinnassa tulee ottaa huomioon myös muut mahdollisesti korjaantuvia lihasvaurioita aiheuttavat tekijät, kuten rasittava liikunta tai lihasvammat.

Ennen hoidon aloittamista: varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on altistavia tekijöitä kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, lihastoksisuutta 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 merkitsevästi koholla (> 5 x normaaliarvo yläraja), 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 neuvoa ilmoittamaan selittämätön lihaskipu, -arkuus, -heikkous ja lihaskouristukset lääkärille viipymättä. Näissä tapauksissa CK-arvo tulee määrittää. Jos CK-arvo on selvästi koholla (> 5 x normaaliarvo yläraja), statiinihoito tulee keskeyttää. Hoidon lopettamista tulee harkita, jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä vaivaa, vaikka CK-arvon nousu pysyisikin tasolla ≤ 5 x normaaliarvo yläraja. 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 käyttöön yksin voi joskus liittyä myopatiaa. Lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten, mukaan lukien rhabdomyolyyisin, 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. gemfibrotsiili, fenofibraatti) yhteiskäyttöä tulee yleensä välttää (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). 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 merkitsevää 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 Annostus ja antotapa).

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 Annostus ja antotapa).

Varfariini ja muut oraaliset antikoagulantit: pravastatiinin vakaan tilan biologisen hyötyosuuden parametrit eivät muuttuneet varfariinin annon jälkeen. Näiden kahden lääkevalmisteen 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 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, proteaasineestäjät, 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. 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 äidinmaitoon. Siksi pravastatiini on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pravastatiinilla ei ole vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hoidon aikana voi kuitenkin esiintyä huimausta, mikä tulee ottaa huomioon ajaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

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.

	EPÄTAVALLISET (>1/1000, <1/100)
Psykiatriset häiriöt	Unihäiriöt Unettomuus
Hermojärjestelmän häiriöt	Huimaus Päänsärky
Silmäsairaudet	Näköhäiriöt, mukaan lukien näön sumentuminen ja diplopia
Hengitys-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Nuha Yskä
Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt	Ruuansulatushäiriöt/närästys Vatsakipu Pahoinvointi/oksentelu Ummetus Ripuli Ilmavaivat
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Kutina Ihottuma Nokkosihottuma Päänahan/hiusten poikkeamat, mukaan lukien alopesia
Munuais- ja virtsatiehäiriöt	Virtsamisvaikeudet, mukaan lukien dysuria, tihentynyt virtsaamistarve ja nokturia
Sukupuolinten ja rintojen häiriöt	Sukupuoliset toimintahäiriöt
Yleisluontoiset häiriöt ja annostuspaikan tila	Väsytys

Kliinisesti merkittävät tapahtumat

Luustolihakset: kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu luustolihaksiin kohdistuvia vaikutuksia, esim. muskuloskeletaalista kipua kuten artralgiaa, lihaskouristuksia, myalgiaa, lihasheikkoutta ja kohonneita CK-arvoja. Myalgian esiintymisaste (1,4 % pravastatiiniryhmässä vs. 1,4 % plaseboryhmässä) ja CK-arvojen kymmenkertaistuminen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna oli CARE-, WOSCOP- ja LIPID-tutkimuksissa samankaltainen kuin plasebolla (1,6 % pravastatiiniryhmässä vs. 1,6 % ja 1,0 % plaseboryhmässä) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Maksa: seerumin transaminaasien nousua on ilmoitettu. Kolmessa pitkäaikaisessa plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CARE, WOSCOP ja LIPID), huomattavia muutoksia ALAT- ja ASAT-arvoissa (> 3 x normaaliarvojen yläraja) esiintyi yhtä paljon (< 1,2 %) molemmissa hoitoryhmissä.

Markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

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

	ERITTÄIN HARVINAISET (<1/10000) mukaan lukien erillisraportit
Immuunijärjestelmän häiriöt	Yliherkkyysoireyhtymät kuten anafylaksi, angioedeema ja lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä
Hermojärjestelmän häiriöt	Periferaalinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaiskäytön yhteydessä Parestesia
Mahalauku- ja ohutsuolihäiriöt	Haimatulehdus
Maksa- ja sappihäiriöt	Keltaisuus Maksatulehdus Fulminantti maksakuolio
Tuki- ja liikuntaelimestön, sidekudosten ja luuston häiriöt	Rabdomyolyyysi, johon voi liittyä akuutti, myoglobi-nurian seurauksena kehittyvä munuaisten vajaatoiminta* Myopatia* Jännehäiriöt, jotka voivat komplisoida revähdysten takia

* Ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä:

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

ATC-koodi: C10A A03

Vaikutusmekanismi:

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyylylglutaryylikoentsyymi 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.

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

Kliininen teho:

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 pravastatiiniin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia plaseboon keskimäärin 5,6 vuoden ajan. Tutkimukseen osallistui 9014 iältään 31–75-vuotiasta potilasta, joilla oli normaali tai koholla oleva 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 epästabiili angina pectoris edeltävien 3–36 kuukauden aikana). Pravastatiinihoito pienensi sepelvaltimotautikuolemien suhteellista riskiä merkitsevästi (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 kardiiovaskulaarikuolleisuuden 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 pravastatiiniin (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 edellämmainituissa 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 prospektiivisessa, 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 prospektiivisessa, 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 Muro-monab-CD3-injektoiden käyttöä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

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

Jakautuminen:

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

Pieni määrä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon.

Metabolia ja eliminaatio:

Pravastatiini ei metaboloidu 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 systeemin puhdistuma on 0,81 l/h/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/h/kg, mikä viittaa tubulaariseen eliminaatioon.

Riskiryhmät:

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. Keskivaikea 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**

Kalsiumvetyfosfaatti, vedetön
Natriumtärkkelysglykolaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Trometamoli
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus (Al/OPA/Al/PVC): 3 vuotta
Läpipainopakkaus (Al/PVC/COC/PVdC): 1 vuosi
Tablettipurkki: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (Al/OPA/Al/PVC)

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

Läpipainopakkaus (Al/PVC/COC/PVdC)

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa.

Tablettipurkki:

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (Al/PVC/COC/PVdC)

Läpipainopakkaus (Al/OPA/Al/PVC)

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 x 1 ja 100 tablettia.

Tablettipurkki polyeteeniä, korkki polypropeenia ja kuivausaine (piidioksidi).

Pakkauskoot: 28, 30, 98, 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkaustyyppisiä ja pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10 mg: 17511

20 mg: 17514

30 mg: 17515

40 mg: 17516

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.08.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.03.2005