

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravastatin ratiopharm 20 mg tabletti  
Pravastatin ratiopharm 40 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pravastatin ratiopharm 20 mg tabletti:  
Yksi tabletti sisältää 20 mg pravastatiininatriumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 9,5 mg laktoosia ja 0,4 mmol (8,9 mg) natriumia.

Pravastatin ratiopharm 40 mg tabletti:  
Yksi tabletti sisältää 40 mg pravastatiininatriumia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 19,0 mg laktoosia ja 0,8 mmol (17,8 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*20 mg tabletit*

Vaaleanruskea, täplikäs, soikea, molemmin puolin jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "P 20".

*40 mg tabletit*

Vaaleanruskea, täplikäs, soikea, molemmin puolin jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "P 40".

Tabletin voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Hyperkolesterolemia*

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esim. liikunta, painon lasku) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

#### *Primaariehkäisy*

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen ruokavalioon yhdistettynä kohtalaista tai vaikeaa hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla, joilla on suuri ensimmäisen sydän- tai verisuonitapahtuman vaara (ks. kohta 5.1).

#### *Sekundaariehkäisy*

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen, yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen, potilailla, joilla on aikaisemmin todettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris ja joiden kolesterolipitoisuus on normaali tai koholla (ks. kohta 5.1).

#### *Transplantaation jälkeen*

Transplantaation jälkeisen hyperlipidemian vähentäminen potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa elinsiirron jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Sekundaariset hyperkolesterolemian syyt on suljettava pois ennen Pravastatin ratiopharm -hoidon aloittamista ja potilaiden on aloitettava tavanomainen lipidiarvoja alentava ruokavalio, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

Pravastatin ratiopharm -tabletit otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Hyperkolesterolemia**

Suosittelun annostus on 10–40 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaste tulee esiin viikon kuluessa ja tietyn annoksen maksimivaikutus saavutetaan neljässä viikossa, joten lipidimäärityksiä on tehtävä säännöllisin välein ja annostus on sovittava niistä saatujen tulosten mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 40 mg.

### **Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy**

Kaikissa ehkäisevästä hoidosta tehdyissä sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimuksissa ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg vuorokaudessa.

### **Annostus elimensiirron jälkeen**

Immunosuppressiivista hoitoa saavien potilaiden suositeltu aloitusannos elimensiirron jälkeen on 20 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5).

Lipidivasteesta riippuen annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa (ks. kohta 4.5).

### ***Pediatriset potilaat***

### ***Lapset ja nuoret (8–18-vuotiaat), joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia***

Suositusannos 8–13-vuotiaille on 10–20 mg kerran vuorokaudessa, koska yli 20 mg annoksia ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä, ja 14–18-vuotiaille 10–40 mg kerran vuorokaudessa (tytöt ja nuoret naiset, jotka voivat saada lapsia, ks. kohta 4.6; tutkimuksen tulokset, ks. kohta 5.1). Alle 8-vuotiaista lapsista ei ole kliinistä tietoa.

### ***Iäkkäät***

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 lääketieteellisessä valvonnassa.

### ***Muu samanaikainen hoito***

Pravastatiinatriumin kokonaiskolesteroli- ja LDL -kolesterolipitoisuutta pienentävä vaikutus tehostuu, kun se yhdistetään sappihappoja sitovaan resiiniin (esim. kolestyramiiniin tai kolestipoliin).

Pravastatiinitabletit annetaan joko tuntia ennen resiiniä tai vähintään 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 varovaisuutta noudattaen 40 mg:aan (ks. kohta 4.5).

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus, myös selittämätön pitkäkestoinen seerumin aminotransferaasiarvojen nousu yli 3-kertaisiksi normaalialueen 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 ole tarkoitettu potilaille, joiden hyperkolesterolemia johtuu suuresta HDL-kolesterolipitoisuudesta.

Pravastatiinia, kuten muitakaan HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ei pitäisi antaa yhdessä fibraattien kanssa.

### **Pediatriset potilaat**

Prepubertaalisten lasten hoidosta on tehtävä huolellinen hyöty-riskiarvio ennen hoidon aloittamista.

### **Maksan toimintahäiriöt**

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 ovat nousseet, ja hoito on keskeytettävä, mikäli alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ovat kolminkertaiset normaalia alueen ylärajaan verrattuna ja pysyvät korkeina.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen statiinien (mukaan lukien pravastatiinin) käytön yhteydessä on ilmoitettu harvinaisina tapauksina maksan vajaatoimintaa. Osa tapauksista on johtanut kuolemaan. Jos pravastatiinihoidon aikana ilmaantuu maksavaurion klinisiä oireita ja/tai hyperbilirubinemiaa tai keltaisuutta, hoito on lopettava välittömästi. Jos oireille ei voida vahvistaa muuta syytä, pravastatiinihoitoa ei pidä jatkaa.

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

### **Interstitiaalinen keuhkosairaus**

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on ilmoitettu poikkeavia interstitiaalisia keuhkosairautapauksia varsinkin pitkäaikaisohidossa (ks. kohta 4.8). Oireina voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleisvoimien heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos interstitiaalista keuhkosairautta epäillään, statiinihoito on lopetettava.

### **Diabetes Mellitus**

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5.6 – 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

### **Lihassairaudet**

Pravastatiinin, kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien), käyttöön on liittynyt myalgiaa, myopatiaa ja, hyvin harvoin, rbdomyolyysia. 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 normaalia alueen ylärajaan verrattuna (> 5 x ULN) tai jos potilaalla on vaikeita klinisiä

oireita. Rabdomyolyysia, johon voi liittyä myös sekundaarista munuaisten vajaatoimintaa, esiintyy hyvin harvoin (noin 1 tapaus 100 000 potilasvuotta kohti). Rabdomyolyysi on akuutti ja mahdollisesti hengenvaarallinen 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 x ULN), joka johtaa myoglobinuriaan.

Statiinihoidon aikainen myopatian riski näyttää riippuvan altistuksesta ja voi siten olla erilainen eri lääkevalmisteilla (lipofiilisyyden ja farmakokineettisten ominaisuuksien eroista johtuen) ja riippuu siis myös lääkkeiden annostuksesta ja mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden lääkkeiden kanssa. Vaikka statiinien käytölle ei ole lihaksiin liittyviä vasta-aiheita, tietyt altistavat tekijät, mm. ikä (> 65), hypotyreooosi, joka ei ole hallinnassa, ja munuaisten vajaatoiminta, saattavat lisätä lihastoksisuuden vaaraa, ja näissä tapauksissa riski-hyötysuhteen huolellinen arvioiminen ja erityisen huolellinen kliininen seuranta on tarpeen. Näiden potilaiden kreatiinkinaasiarvo on määritettävä 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 pitkäkestoinen proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinkinaasipitoisuuden suureneminen, jotka jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

Lihassairauksien riski ja vaikeusaste lisääntyvät, jos statiinit yhdistetään sellaisiin lääkevalmisteisiin, joiden kanssa niillä on yhteisvaikutuksia, kuten siklosporiiniin, klaritromysiiniin ja muihin makrolidiantibiootteihin tai niasiniin. Pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Statiinien ja fibraattien samanaikaista käyttöä on yleensä syytä välttää. Myopatian on havaittu lisääntyneen myös potilailla, jotka ovat saaneet muita statiineja yhdessä sytokromi-P450-entsyymin toimintaa estävien aineiden kanssa. Tämä voi johtua farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, joita ei ole todettu pravastatiinia käytettäessä (ks. kohta 4.5). Mahdolliset statiinihoitoon liittyvät lihasoireet häviävät yleensä statiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Statiineja, mukaan lukien pravastatiinia, ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 päivään fusidiinihappohoidon päätyttyä. Jos systeemisen fusidiinihappohoidon katsotaan olevan potilaalle välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi.

Rabdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet fusidiinihappoa yhdessä statiinien kanssa (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, mikäli lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta ilmenee.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustilanteissa, joissa pitkäkestoisempi systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, pravastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaista käyttöä on harkittava vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Myopatiatapauksia, mukaan lukien rhabdomyolyysia, on ilmoitettu pravastatiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tästä syystä asianmukaista varovaisuutta on noudatettava, jos pravastatiinia ja kolkisiinia määrätään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

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

#### *Kreatiinikinaasimääritys (CK) ja tulosten tulkinta*

Rutiinimaista kreatiinikinaasin (CK) tai muiden lihasentsyymiarvojen seuranta ei suositella oireettomille potilaille statiinihoidon aikana. Kreatiinikinaasiarvon tarkistamista suositellaan kuitenkin ennen hoidon aloittamista, mikäli potilaalla on erityisiä altistavia tekijöitä tai jos statiinihoidon aikana kehittyä jäljempänä kuvattuja lihasoireita. Jos kreatiinikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), määritys on uusittava 5–7 päivän kuluttua tuloksen varmistamiseksi. Kreatiinikinaasiarvon tulkinnassa on otettava huomioon mahdolliset muut ohimeneviä lihasvaurioita aiheuttavat tekijät, kuten voimakas rasitus tai lihasvammat.

#### *Ennen hoidon aloittamista*

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on altistavia tekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, aikaisempi lihastoksisuus statiini- tai fibraattihoitoon aikana, periytyviä lihassairauksia potilaalla itsellään tai hänen sukuanamneesissaan tai alkoholin väärinkäyttöä. Näissä tapauksissa kreatiinikinaasi on määritettävä ennen hoidon aloittamista. Kreatiinikinaasimääritystä on harkittava ennen hoidon aloittamista myös yli 70-vuotiailta potilailta, varsinkin jos potilaalla on altistavia tekijöitä. Jos kreatiinikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), hoitoa ei pidä aloittaa, ja tulos on tarkistettava 5–7 päivän kuluttua. Kreatiinikinaasin 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 kreatiinikinaasiarvo on määritettävä. 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 kreatiinikinaasiarvo olisikin  $\leq 5 \times \text{ULN}$ . Jos oireet häviävät ja kreatiinikinaasi palautuu normaalitasolle, voidaan harkita statiinihoidon aloittamista uudelleen pienimmällä annoksella ja tarkassa valvonnassa. Jos

tällaisella potilaalla epäillään perinnöllistä lihassairautta, statiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

### **Apuaineita koskevat varoitukset**

Pravastatin ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) 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 kohdistuvien haittavaikutusten riskin, myös rabdomyolyysin, on todettu lisääntyneen, kun fibraatteja on annettu yhtäaikaan muiden statiinien kanssa. Näitä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois pravastatiinia käytettäessä, ja siksi pravastatiinin ja fibraattien (esim. gemfibrotsiilin, fenofibraatin) yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää (ks. kohta 4.4). Jos tällainen yhdistelmähoito katsotaan välttämättömäksi, potilaan kliinisen tilan ja kreatiini-naasiarvon huolellinen seuranta on välttämätöntä.

### **Kolestyramiini/kolestipoli**

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

### **Fusidiinihappo**

Myopatian (rabdomyolyysi mukaan lukien) riski saattaa suurentua, jos systeemistä fusidiinihappoa annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa. Yhteisvaikutuksen mekanismeja ei toistaiseksi tunneta (ei tiedetä, liittyykö yhteisvaikutus farmakodynamiikkaan, farmakokinetiikkaan vai molempiin). Rabdomyolyysitapauksia (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet tätä yhdistelmää.

Jos systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätöntä, pravastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Ks. myös kohta 4.4.**

### **Siklosporiini**

Jos pravastatiinia ja siklosporiinia annetaan samanaikaisesti, systeeminen pravastatiinialtistus suurenee noin 4-kertaiseksi. Joillakin potilailla pravastatiinialtistus saattaa kuitenkin lisääntyä vielä enemmän. Potilaan kliininen ja biokemiallinen seuranta on aiheellista, mikäli tällaista yhdistelmähoitoa annetaan (ks. kohta 4.2).

### **K-vitamiinin estäjät**

Hoidettaessa K-vitamiinin estäjiä (esim. varfariini tai muu kumariiniantikoagulantti) saavia potilaita samanaikaisesti pravastatiinilla saattaa pravastatiini, muiden HMGCoA-reduktaasin estäjien tavoin, hoidon alussa ja annoksen muuttamisen aikana suurentaa International Normalised Ratio-arvoa (INR). Pravastatiinihoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen saattaa pienentää INR-arvoa. Tällaisissa tapauksissa INR-arvoja tulisi seurata asianmukaisesti.

### **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. Merkittävien farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttuminen pravastatiinin kanssa on osoitettu spesifisesti useilla valmisteilla, varsinkin CYP3A4-entsyymin substraateilla/estäjillä, kuten diltiatseemilla, verapamiililla, itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, proteaasinestäjillä, greippimehulla, ja CYP2C9:n estäjillä (esim. flukonatsolilla).

### **Makrolidit**

Jos makrolideja ja statiineja käytetään samanaikaisesti, makrolidit saattavat suurentaa altistusta statiineille. Pravastatiinia on käytettävä varoen makrolidiantibioottien kanssa (esim. erytromysiini, klaritromysiini ja roksitromysiini), sillä myopatian riski saattaa suurentua.

Toisessa kahdesta pravastatiinin ja erytromysiinin interaktiotutkimuksesta havaittiin merkitsevää suurenemista pravastatiinin AUC-arvossa (70%) ja  $C_{max}$ -arvossa (121%). Vastaavassa 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 yhtäaikaan erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa.

### **Varfariini ja muut antikoagulantit**

Vakaan tilan aikana pravastatiinin biologista hyötyosuutta mittaavat parametrit eivät muuttuneet varfariinin samanaikaisen käytön jälkeen. Näiden kahden lääkevalmisteen pitkäaikainen käyttö ei muuttanut varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

### **Kolkisiini**

Käytön aikana on noudatettava varovaisuutta: Suurentuneen myopatia-/rabdomyolyytiriskin takia kliininen seuranta ja laboratorioarvojen seuranta on suositeltavaa, etenkin samanaikaisen pravastatiini- ja kolkisiinihoidon aloituksen aikana.

### **Nikotiinihappo**

Lihashaittojen riski on suurentunut statiinien ja nikotiinihapon samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa kiinalaisilla potilailla havaittiin suurempi myopatian ja rabdomyolyyysin ilmaantuvuus kuin valkoihoisilla potilailla, kun nikotiinihappoa ja laropiranttia oli käytetty samanaikaisesti pravastatiinin kanssa.



## **Rifampisiini**

Yhdessä pravastatiinin ja rifampisiinin yhteisvaikutustutkimuksessa pravastatiinin AUC- ja  $C_{\max}$ -arvojen havaittiin suurenevan lähes kolminkertaiseksi. Tästä syystä pravastatiinin ja rifampisiinin samanaikaisessa käytössä on noudatettava asianmukaista varovaisuutta. Yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa, jos lääkevalmisteet otetaan eri aikaan ja ottoväli on vähintään kaksi tuntia.

## **Lenalidomidi**

Rabdomyolyysin riski on suurentunut, kun statiineja käytetään yhdessä lenalidomidin kanssa. Näin ollen kliinistä seuranta ja laboratorioarvojen seuranta on tehostettava, etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

## **Muut valmisteet**

Interaktiotutkimuksissa hyötyosuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun pravastatiinia annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon, antasidien (jotka annettiin tuntia ennen pravastatiinia), nikotiinihapon tai probukolin kanssa.

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### *Raskaus*

Pravastatiinia ei saa antaa raskauden aikana, ja sitä voidaan antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain, jos raskaus on epätodennäköinen ja potilaalle on kerrottu mahdollisista riskeistä. Erityisesti on varmistettava, että hedelmällisessä iässä olevat naiset ovat ymmärtäneet raskauden aikaiseen pravastatiinihoitoon liittyvät riskit. 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 äidinmaitoon, joten pravastatiinia ei saa antaa imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

### *Hedelmällisyys*

Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen todettiin ei-kliinisissä tutkimuksissa vain altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmisen terapeutista maksimialtistusta suurempia. Merkitys kliiniselle käytölle on tuntematon (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pravastatiini ei vaikuta tai sillä on vain merkityksetön vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin syytä ottaa huomioon, että hoidon aikana saattaa esiintyä huimausta ja näköhäiriöitä.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: 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 yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Kliiniset tutkimukset**

Pravastatiinia on tutkittu 40 mg 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.

#### Hermosto:

Melko harvinainen: Huimaus, päänsärky, unihäiriöt, unettomuus

#### Silmät:

Melko harvinainen: Näköhäiriöt (mm. näön hämärtyminen ja kaksoiskuvien näkeminen)

#### Ruoansulatuskanava:

Melko harvinainen: Ruonsulatushäiriöt/närästys, vatsakipu, pahoinvointi/oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat

#### Iho ja ihonalaiskudokset:

Melko harvinainen: Kutina, ihottuma, nokkosihottuma, päänahan/hiusten muutokset (myös hiustenlähtö)

#### Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: Virtsaamishäiriöt (mm. dysuria, tiheä virtsaamistarve, nokturia)

#### Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinainen: Sukupuolitoimintojen häiriöt

#### Yleisoireet:

Melko harvinainen: Väsymys

### **Kliinisesti merkittävät tapahtumat**

*Luustolihakset*

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu luustolihasiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten lihas- ja luukipua ja nivelkipua, lihaskouristuksia, lihassärkyä, lihasheikkoutta ja kreatiini-kinaasiarvojen 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 lumeryhmässä todettiin samassa määrin myalgiaa (pravastatiini 1,4%, lume 1,4%) ja lihasheikkoutta (pravastatiini 0,1%, lume < 0,1%) ja kohonneita kreatiini-kinaasiarvoja (> 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 muutoksia (> 3 x ULN) esiintyi molemmissa hoitoryhmissä yhtä paljon (≤ 1,2%).

### **Markkinoille tulon jälkeen**

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

#### Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät: anafylaksia, angioedeema, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä

#### Hermosto:

Hyvin harvinainen: perifeerinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä, parestesiat

Esiintyvyys tuntematon: Myasthenia gravis

#### Silmät

Esiintyvyys tuntematon: Silmämyastenia

#### Ruoansulatuskanava:

Hyvin harvinainen: haimatulehdus

#### Maksa ja sappitiet:

Hyvin harvinainen: keltaisuus, maksatulehdus, fulminantti maksanekroosi

Tuntematon: maksan vajaatoiminta; osa tapauksista on johtanut kuolemaan

#### Iho ja ihonalaiskudokset:

Harvinainen: valoherkkyysoireyhtymät

Hyvin harvinainen: dermatomyosiitti

Tuntematon: ihottuma, myös likenoidi ihottuma

#### Tuki- ja liikuntaelämä, sidekudokset ja luusto:

Melko harvinainen: jänteiden sairaudet, tarkemmin tendiniitti, johon toisinaan liittyy jänteen repeämä

Hyvin harvinainen: rabdomyolyysi, johon voi liittyä myoglobiniuriasta johtuva akuutti munuaisten vajaatoiminta, myopatia (ks. kohta 4.4), myosiitti, polymyosiitti.

Tuntematon: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4), lihasrepeämä.

**Joidenkin statiinien käytön yhteydessä on ilmoitettu seuraavia haittatapahtumia:**

- Painajaiset
- Muistinmenetykset
- Masentuneisuus
- Poikkeava interstitiaalinen keuhkosairaus, varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5.6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

**Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 tukihoidon toimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynaamikka

**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 on entsyymi, joka katalysoi kolesterolisynteesin varhaista, synteesiä hidastavaa, vaihetta. Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensinnäkin HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin solunsisäistä kolesterolisynteesiä. Tämä johtaa solun pinnan

LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja poistumista.

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

Pravastatiininatrium alentaa 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

#### *Primaariehkäisy*

WOSCOPS-tutkimus (West of Scotland Coronary Prevention Study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 6595 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 prosentin suhteellisen riskin vähenemä ( $p = 0,039$ ) pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä,
- sydämen revaskularisaatioiden (sepelvaltimon ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) suhteellinen riski pieneni 37% ( $p = 0,009$ ) ja sepelvaltimoiden angiografian suhteellinen riski 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 tämältyyppisten potilaiden hoidossa.

#### *Sekundaariehkäisy*

LIPID-tutkimus (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study) oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokko-monikeskustutkimus, jossa pravastatiinin

(40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia verrattiin lumehoitoon 9014 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 merkitsevästi 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 revaskularisaatioiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 20% ( $p < 0,0001$ ),
- aivohalvauksen osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 19% ( $p = 0,048$ ).

CARE-tutkimus (Cholesterol and Recurrent Events study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa selvitettiin pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta sepelvaltimotautikuolemiin ja ei-fataalien sydäninfarktien esiintymiseen. Tutkimus kesti keskimäärin 4,9 vuotta ja siihen osallistui 4159 potilasta, joiden ikäjakauma oli 21–75 vuotta. Kokonaiskolesteroliarvo oli normaali (kokonaiskolesterolin keskiarvo lähtötilanteessa  $< 240$  mg/dl [ $< 6,2$  mmol/l]), ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tutkimusta edeltäneiden 3–20 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi:

- sepelvaltimotapahtumien uusiutumista (sepelvaltimotautikuolemia tai ei-fataaleja sydäninfarkteja) 24 % ( $p = 0,003$ , lume 13,3%, pravastatiini 10,4%),
- revaskularisaatioiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) 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 tämäntyyppisten potilaiden hoidossa.

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

### *Sydämensiirto ja munuaisensiirto*

Pravastatiinihoidon tehoa arvioitiin immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla:

- sydämensiirron jälkeen prospektiivisessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (n= 97). Potilaita hoidettiin pravastatiinilla (20–40 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti standardin immunosuppressiivisen hoidon, siklosporiinin, prednisonin ja atsatiopriinin, kanssa. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sydämen hylkimistä ja siihen liittyvää hemodynaamista häiriötä vuoden aikana, paransi yhden vuoden elossaololukua (p = 0,025) ja vähensi sepelvaltimoiden vaskulopatian riskiä siirtosydämessä angiografian ja ruumiinaavauslöydösten perusteella (p = 0,049).
- munuaisensiirron jälkeen 4 kuukauden prospektiivisessä, ei-kontrolloidussa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa (n= 48). Potilaita hoidettiin pravastatiinilla (20 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti standardin immunosuppressiivisen hoidon, siklosporiinin ja prednisonin, kanssa. Munuaisensiirtopotilailla pravastatiini vähensi merkittävästi sekä toistuvien hylkimisepiisodien että biopsialöydöksiin perustuvien akuuttien hylkimisepiisodien ilmaantumista ja sekä prednisolonin että Muromonabi-CD3:n pulssi-injektoiden tarvetta.

### Pediatriset potilaat

#### *Lapset ja nuoret (8–18-vuotiaat)*

Kaksi vuotta kestäneeseen, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 214 lasta, joilla oli heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia. Lapset (ikä 8–13 vuotta) satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 63) tai 20 mg pravastatiinia vuorokaudessa (n = 65), ja nuoret (ikä 14–18 vuotta) satunnaistettiin saamaan joko lumelääkettä (n = 45) tai 40 mg pravastatiinia vuorokaudessa (n = 41).

Tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli, että toisella vanhemmalla oli joko kliinisesti tai molekulaarisesti todettu perinnöllinen hyperkolesterolemia. Lähtötilanteessa LDL-kolesterolin keskiarvo oli pravastatiiniryhmässä 6,2 mmol/l (239 mg/dl) (vaihteluväli 3,9–10,5 mmol/l [151–405 mg/dl]) ja lumeryhmässä 6,1 mmol/l (237 mg/dl) (vaihteluväli 4,0–9,7 mmol/l [154–375 mg/dl]). Lasten ja nuorten LDL-kolesterolipitoisuus pieneni merkittävästi keskimäärin 22,9 % ja myös kokonaiskolesteroli pieneni 17,2 % poolatussa analyysissa. Vaikutus vastasi 20 mg pravastatiiniansiirron aikuisilla osoitettua tehoa.

Pravastatiinihoidon vaikutukset olivat samankaltaisia kummassakin ikäryhmässä. Pravastatiiniryhmässä saavutettiin keskimäärin 4,8 mmol/l (186 mg/dl) (vaihteluväli: 1,7–9,4 mmol/l [67–363 mg/dl]) LDL-kolesterolipitoisuus, kun taas lumeryhmässä pitoisuus oli keskimäärin 6,1 mmol/l (236 mg/dl) (vaihteluväli: 2,7–11,3 mmol/l [105–438 mg/dl]). Seuratuissa umpieritysparameetreissa (ACTH, kortisoli, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradioli [tytöillä] ja testosteroni [pojilla]) ei havaittu eroja pravastatiinia saaneilla koehenkilöillä lumeryhmään verrattuna. Lumeryhmään verrattuna ei myöskään havaittu

kehityksen eroja, kiveskoon muutoksia eikä Tanner-luokituksen eroja. Tämän tutkimuksen voima havaita ero hoitoryhmien välillä oli vähäinen.

Lapsuusiässä saadun pravastatiinihoidon pitkäaikaistehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole vahvistettu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Pravastatiini annetaan suun kautta aktiivisessa muodossa. Se imeytyy nopeasti, huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Oraalisesta annoksesta imeytyy keskimäärin 34 %, ja absoluuttinen hyötyosuus on 17 %. Ruoansulatuskanavassa oleva ruoka pienentää 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 vähäisempää. Huomattavan alkureitin metabolian vuoksi plasman pravastatiinipitoisuuksilla on vain vähäinen merkitys lipidipitoisuutta pienentävää vaikutusta ennustettaessa. Pitoisuudet plasmassa ovat suoraan verrannollisia annettuun annokseen.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Pravastatiini ei metaboloitu merkittävässä määrin sytokromi-P450-entsyymin välityksellä eikä se näytä olevan P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä vaan ennemminkin muiden kuljettajaproteiinien substraatti. Oraalisen annon jälkeen 20 % ensimmäisestä annoksesta erittyy virtsaan ja 70% ulosteeseen. Suun kautta annetun pravastatiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,5–2 tuntia. Laskimonsisäisen annon jälkeen 47 % annoksesta poistuu erittymällä munuaisten kautta ja 53 % erittymällä sappeen ja metaboloitumalla. Pravastatiinin tärkein metaboliitti on 3- $\alpha$ -hydroksi-isomeerinen metaboliitti. Tämän metaboliitin HMG-CoA-reduktaasin toimintaa estävä vaikutus on 2,5–10% lähtöaineen vastaavasta vaikutuksesta. Pravastatiinin systeeminen puhdistuma on 0,81 l/H/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/H/kg, mikä viittaa tubulussekreetioon.

### Riskiryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Iän ja sukupuolen suhteen poolatut lapsipotilaiden keskimääräiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot vastasivat 20 mg peroraalisen annoksen jälkeen aikuisilla havaittuja arvoja.



### *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 sairastavilla potilailla ei havaittu merkittäviä muutoksia. Vaikeassa ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille saattaa kuitenkin kaksinkertaistua.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella potilaalle ei aiheudu muuta vaaraa kuin valmisteen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella on odotettavissa. Toistuvilla annoksilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että pravastatiini voi aiheuttaa eriaisteisia maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja lihassairauksia. Merkittäviä näihin kudoksiin kohdistuneita vaikutuksia havaittiin yleensä vasta, kun annokset olivat vähintään 50-kertaisia ihmisten mg/kg enimmäisannostukseen verrattuna.

*In vitro* ja *in vivo* tehdyissä geneettisissä toksikologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisuuteen viittavia muutoksia.

Hiirillä tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 250 ja 500 mg/kg/vrk ( $\geq 310$ -kertainen annos verrattuna ihmisten enimmäisannostukseen mg/kg), sekä uros- että naarashiirten maksasolukarsinoomat ja naarashiirten keuhkoadenoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi. Rotilla tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 100 mg/kg/vrk (= 125-kertainen annos verrattuna ihmisten enimmäisannostukseen mg/kg), ainoastaan urosrottien maksasolukarsinoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi.

Kun pravastatiinia annettiin nuorille rotille (4.–80. päivänä syntymän jälkeen) annoksena 5–45 mg/kg/vrk, aivokurkiaisien ohentumista todettiin seerumin pravastatiinipitoisuuksilla, jotka olivat noin  $\geq 1$ -kertaisia (AUC) lapsille ja nuorille suositeltuun 40 mg:n enimmäisannokseen verrattuna. Neurobehavioraalisia muutoksia (säpsähdysvasteen voimistumista ja virheiden lisääntymistä vesisokkelotestissä) todettiin pravastatiinipitoisuuksilla, jotka olivat noin  $\geq 2$ -kertaisia (AUC) ihmisille käytettävään 40 mg:n annokseen verrattuna. Aivokurkiaisien ohentumista ei todettu rotilla, jotka saivat pravastatiinia ( $\geq 250$  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.

Siittiöihin liittyvien päätapahtumien muutoksia ja hedelmällisyyden heikkenemistä todettiin uroksilla, joiden saamat annokset olivat 335 kertaa (AUC) ihmisten annosta

suurempia. Lisääntymistoimintoihin liittyvien päätetapahtumien 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**

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni K25  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Mikrokiteinen selluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Dinatriumfosfaatti, vedetön  
Rautaoksidi, ruskea (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Al/Al-läpipainopakkaus: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 ja 100x1 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**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pravastatin ratiopharm 20 mg tabletit: 19125  
Pravastatin ratiopharm 40 mg tabletit: 19126

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.08.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.02.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

08.03.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pravastatin ratiopharm 20 mg tabletter

Pravastatin ratiopharm 40 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pravastatin ratiopharm 20 mg tablett:

Varje tablett innehåller 20 mg pravastatinnatrium.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 9,5 mg laktos och 0,4 mmol (8,9 mg) natrium.

Pravastatin ratiopharm 40 mg tablett:

Varje tablett innehåller 40 mg pravastatinnatrium.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 19,0 mg laktos och 0,8 mmol (17,8 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

*20 mg tabletter*

Ljusbrun, spräcklig, oval tablett med skåra på båda sidor och präglad med "P 20" på ena sidan.

*40 mg tabletter*

Ljusbrun, spräcklig, oval tablett med skåra på båda sidor och präglad med "P 40" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

### 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 måttlig eller svår hyperkolesterolemi och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, som komplement till diet (se avsnitt 5.1).

### *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 korrigerings av andra riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

### *Efter transplantation*

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

## **4.2 Doserings och administreringsätt**

Innan behandling med Pravastatin ratiopharm påbörjas ska sekundära orsaker till hyperkolesterolemin uteslutas och patienten ställas på en lipidsänkande standarddiet, som ska fortsätta under behandlingen.

Pravastatin ratiopharm administreras peroralt en gång dagligen, helst på kvällen, med eller utan samtidigt födointag.

### **Hyperkolesterolemi**

Det rekommenderade doseringsintervallet är 10–40 mg en gång per dag. Terapeutiskt svar ses inom en vecka och den fulla effekten av en given dos erhålls inom 4 veckor. Lipidnivåerna bör därför bestämmas periodiskt och dosen justeras enligt svaret. Den maximala dagliga dosen är 40 mg.

### **Kardiovaskulär prevention**

I alla preventiva morbiditets- och mortalitetsstudier var 40 mg dagligen den enda start- och underhållsdos som studerades.

### **Dosering efter transplantation**

Efter organtransplantation rekommenderas en startdos på 20 mg dagligen till patienter som får immunosuppressiv behandling (se avsnitt 4.5).

Beroende på respons av lipidparametrarna kan dosen justeras upp till 40 mg under noggrann medicinsk övervakning (se avsnitt 4.5).

### ***Pediatrik population***

#### ***Barn och ungdomar (8-18 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi***

Mellan 8 och 13 års ålder rekommenderas en dosering av 10-20 mg en gång dagligen, då doser högre än 20 mg inte studerats i denna population, och mellan 14 och 18 års ålder 10-40 mg dagligen (för barn och unga kvinnor i fertil ålder, se avsnitt 4.6; för studieresultat se avsnitt 5.1). Kliniska data gällande barn under 8 år saknas.

### **Äldre**

Ingen dosjustering behövs för dessa patienter om inte predisponerande riskfaktorer föreligger (se avsnitt 4.4).

### **Nedsatt njur- eller leverfunktion**

En startdos på 10 mg dagligen rekommenderas för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller betydande leverfunktionsnedsättning. Doseringen bör justeras enligt svaret på lipidparametrarna och under medicinsk övervakning.

### **Samtidig behandling**

De lipidsänkande effekterna av pravastatinatrium på totalkolesterol och LDL-kolesterol förstärks när det kombineras med en gallsyrebindande resin (t.ex. kolestyramin, kolestipol). Pravastatin ska ges antingen en timme före eller minst fyra timmar efter resinerna (se avsnitt 4.5).

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående transaminasstegringar större än 3 x 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 indicerad 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 prepubertala barn bör nytta/risk av behandlingen noggrant värderas av läkare innan terapi initieras.

### **Leverdysfunktion**

Liksom med andra lipidsänkande medel har måttliga förhöjningar av levertransaminaser iakttagits. I de flesta fall återgick transaminasnivåerna till utgångsvärdet utan att man behövde sätta ut behandlingen.

Särskild försiktighet bör iakttagas med patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer, och terapin bör sättas ut om ökningarna i alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) överskrider tre gånger den övre normalgränsen och kvarstår på denna nivå.

Sällsynta fall av leversvikt med dödlig eller icke-dödlig utgång har rapporterats vid användning av statiner, också pravastatin, efter godkännande för försäljning. Behandlingen med pravastatin måste avbrytas omedelbart, om kliniska symtom på leversvikt och/eller hyperbilirubinemi eller gulsot uppstår. Om någon annan etiologi inte kan fastställas, bör behandling med pravastatin inte fortsätta.

Försiktighet ska iakttagas när pravastatin ges till patienter med anamnes på leversjukdom eller högt alkoholintag.

### **Interstitiell lungsjukdom**

I enstaka fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber).

Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

### **Diabetes Mellitus**

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och med laboratoriekontroller enligt gällande föreskrifter.

### **Muskelpåverkan**

Som andra HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) har användning av pravastatin förknippats med uppträdandet av myalgi, myopati och i mycket sällsynta fall med rabdomyolys. Myopati måste tas i beaktande hos patienter som behandlas med statiner och har oförklarliga muskelsymtom som t ex smärta, ömhet, muskelsvaghet eller muskelkramp. I sådana fall ska kreatinkinasnivån (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 åtföljd 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 farmakokinetiska egenskaper) samt deras dosering och potential för läkemedelsinteraktioner. Även om inga muskulära kontraindikationer finns mot förskrivandet av statiner, kan vissa predisponerande faktorer, inklusive ålder (> 65), okontrollerad hypotyreos och nedsatt njurfunktion, öka risken för muskeltoxicitet och

därför motivera 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 kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

Risken för, och svårighetsgraden av, muskelrubbningar under statinterapi ökar vid samtidig användning av interagerande läkemedel, såsom ciklosporin, klaritromycin och andra makrolidantibiotika 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 statinterapi.

Statiner, inklusive pravastatin, får inte administreras samtidigt med formuleringar av systemisk fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter för vilka behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår.

Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådats att omedelbart söka läkare vid symtom i form av muskelsvaghet, -smärta eller -ömhets.

Statinbehandling kan sättas in igen sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall, då längre behandling med systemisk fusidinsyra krävs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av pravastatin och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Fall av myopati, också rabdomyolys, har rapporterats då pravastatin och kolkicin använts samtidigt. Därför måste lämplig försiktighet iakttas om pravastatin och kolkicin förskrivs samtidigt (se avsnitt 4.5).

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

*Bestämning och tolkning av kreatinkinas (CK)*



Rutinkontroll av kreatinkinasnivån (CK) eller andra muskelenzymnivåer rekommenderas inte hos asymtomatiska patienter som står på statinbehandling. Mätning av CK-nivåer 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 förorsaka övergående muskelskada, som t ex ansträngande motion eller muskeltrauma.

#### *Före behandlingsstart*

Försiktighet bör iakttagas med patienter som har predisponerande faktorer, som t.ex. nedsatt njurfunktion, hypotyreos, anamnes på muskeltoxicitet med en statin eller fibrat, personlig anamnes eller familjanamnes 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 hos denna grupp. Om utgångsvärdet för CK är signifikant förhöjt ( $> 5$  x övre normalgränsen) bör 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 statinterapin.

#### *Under behandling*

Patienterna bör uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelvärk, ömhet, svaghet eller kramper. I sådana fall bör CK-nivåerna bestämmas. Om CK-nivån är påtagligt förhöjd ( $> 5$  x övre normalgränsen) måste statinterapin avbrytas. Utsättande av behandlingen bör även övervägas om muskelsymtomen är svåra och förorsakar dagliga besvär, även om CK-ökningen förblir  $\leq 5$  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.

#### **Varning angående ingående hjälpämne**

Pravastatin ratiopharm 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**

I enstaka fall är behandling med fibrater som ensamt medel förknippad med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, inklusive rabdomyolys, har rapporterats när fibrater ges tillsammans med andra statiner. Eftersom dessa biverkningar med pravastatin inte kan uteslutas, bör samtidig användning av pravastatin och fibrater (t ex gemfibrozil,

fenofibrat) i allmänhet undvikas (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig krävs noggrann klinisk kontroll och CK-monitorering av patienter med denna behandlingsregim.

### **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).

### **Fusidinsyra**

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan vara ökad vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är ännu okänd. Det finns rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandling med pravastatin avbrytas under hela den tid som behandling med fusidinsyra pågår. **Se även avsnitt 4.4.**

### **Ciklosporin**

Samtidig administrering av pravastatin och ciklosporin resulterar i en cirka fyrfaldig ökning i den systemiska exponeringen för pravastatin. Hos vissa patienter kan emellertid ökningen i pravastatinexponering vara större. Klinisk och biokemisk kontroll rekommenderas hos patienter som får denna kombination (se avsnitt 4.2).

### **Vitamin K-antagonister**

Liksom vid användning av HMG-CoA-reduktashämmare, kan insättning av behandling eller upptitrering av dosen pravastatin hos patienter som får samtidig behandling med vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin eller en annan kumarinantikoagulant) leda till en ökning av INR (International Normalised Ratio). Utsättning eller nedtitrering av pravastatin kan leda till en minskning av INR. I sådana situationer krävs lämplig övervakning av INR.

### **Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450**

Pravastatin metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet i kliniskt signifikant utsträckning. Detta förklarar varför läkemedel som metaboliseras av eller hämmar cytokrom P450-systemet kan läggas till en stabil regim av pravastatin utan att förorsaka signifikanta ändringar i plasmanivåerna av pravastatin, något som har observerats med 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, t ex diltiazem, verapamil, itrakonazol, ketokonazol, proteashämmare, grapefruktjuice, samt CYP2C9-hämmare (t ex flukonazol).

### **Makrolider**

Vid samtidig användning av makrolider och statiner, kan makroliderna öka statinexponeringen. Pravastatin bör användas försiktigt tillsammans med makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin, klaritromycin, roxitromycin), eftersom risken för myopati kan eventuellt stiga.

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

### **Warfarin och andra antikoagulantia**

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

### **Kolkicin**

Uppmanas till försiktighet under användning: Med beaktande av den förstörade risken för myopati/rabdomyolys rekommenderas klinisk och laboriemässig uppföljning, särskilt då samtidig användning av pravastatin och kolkicin påbörjas.

### **Nikotinsyra**

Risken för muskelpåverkan är förhöjd vid samtidig användning av statiner och nikotinsyra. En klinisk prövning visade att kinesiska patienter hade en högre myopati- och rabdomyolysincidens än vita patienter i följd av samtidig användning av nikotinsyra och laropiprant med simvastatin.

### **Rifampicin**

I en interaktionsstudie med pravastatin och rifampicin konstaterades en nästan trefaldig ökning av AUC- och  $C_{max}$ -värdena för pravastatin. Därför uppmanas till lämplig försiktighet när pravastatin och rifampicin administreras samtidigt. Interaktioner förväntas inte om de enskilda läkemedlen administreras med en tidsskillnad på minst två timmar.

### **Lenalidomid**

Risken för rabdomyolys är förhöjd då statiner kombineras med lenalidomid. Till följd av detta behövs ökad klinisk och laboriemässig monitorering, särskilt under de första veckorna av behandlingen.

### **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 bör administreras till kvinnor i fertil ålder endast när sannolikheten är mycket låg för att dessa kommer att bli gravida, och de har blivit informerade om den potentiella risken. Särskild noggrannhet rekommenderas för att hos unga fertila kvinnor säkerställa förståelsen av de möjliga riskerna förenade med pravastatinbehandling under graviditet. Om en patient planerar att bli gravid eller blir gravid måste läkaren omedelbart informeras och pravastatininterapien bör sättas ut på grund av den potentiella risken för fostret (se avsnitt 4.3).

#### *Amning*

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

#### *Fertilitet*

Inga kliniska data finns tillgängliga. Effekter på fertiliteten hos djur av hankön har observerats i icke-kliniska studier vid exponeringar som vida överstiger den maximala terapeutiska exponeringen hos människa. Eventuell relevans för den kliniska användningen är okänd (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Pravastatin har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning och maskinanvändning bör man emellertid tänka på att yrsel och synstörningar kan uppträda under behandlingen.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarnas frekvens graderas 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).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

#### **Kliniska studier**

Pravastatin 40 mg har studerats i sju dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade prövningar 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. Drygt 19 000 patienter följdes under i genomsnitt 4,8–5,9 år (median).

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

#### Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: yrsel, huvudvärk, sömnstörning, insomni

#### Ögon:

Mindre vanliga: synstörning (inklusive dimsyn och diplopi)

#### Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: dyspepsi/halsbränna, buksmärta, illamående/kräkningar, obstipation, diarré, flatulens

#### Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: pruritus, utslag, urtikaria, hårbotten/hårförändringar (inklusive alopeci)

#### Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: miktionsstörningar (inklusive dysuri, täta urintömningar, nykturi)

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: störningar i sexuell funktion

#### Allmänna symtom:

Mindre vanliga: trötthet

### **Kliniskt viktiga händelser**

#### *Skelettmuskulatur*

Effekter på skelettmuskulaturen, t ex muskuloskeletal smärta inklusive artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelsvaghet och förhöjda CK-nivåer, har rapporterats i kliniska studier. 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 myalgi (1,4 % för pravastatin jämfört med 1,4 % för placebo) och muskelsvaghet (0,1 % för pravastatin jämfört med < 0,1 % för placebo) samt incidensen CK-nivå > 3 x ULN respektive > 10 x ULN jämförbar med placebo (1,6 % för pravastatin jämfört med 1,6 % för placebo respektive 1,0 % för pravastatin jämfört med 1,0 % för placebo) (se avsnitt 4.4).

#### *Leverpåverkan*

Förhöjda serum-transaminaser har rapporterats. I de tre placebokontrollerade långtidsstudierna CARE, WOSCOPS och LIPID uppträdde påtagliga avvikelser i ALAT och ASAT (> 3 x ULN) med jämförbar incidens ( $\leq 1,2\%$ ) i båda behandlingsgrupperna.

### **Efter godkännande för försäljning**

Utöver ovanstående har följande biverkningar rapporterats för pravastatin under försäljningstiden:

#### Immunsystemet:

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner: anafylaxi, angioödem, lupus erythematosusliknande syndrom

#### Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket sällsynta: perifer polyneuropati, särskilt vid längre tids bruk, parestesier  
Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis

## Ögon

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni

## Mag-tarmkanalen:

Mycket sällsynta: pankreatit

## Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta: ikterus, hepatit, fulminant levernekros

Ingen känd frekvens: leversvikt med dödlig och icke-dödlig utgång

## Hud och subkutan vävnad:

Sällsynta: ljusöverkänslighetsreaktion

Mycket sällsynta: dermatomyosit

Ingen känd frekvens: hudutslag inklusive lichenoida utslag

## Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mindre vanliga: störningar i senorna, särskilt tendinit, ibland komplicerade av ruptur.

Mycket sällsynta: rabdomyolys, som kan vara förenad med akut njursvikt sekundärt till myoglobinuri, myopati (se avsnitt 4.4); myosit, polymyosit

Ingen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4), muskelruptur.

## **Följande biverkningar har rapporterats för vissa statiner:**

- mardrömmar
- minnesförlust
- depression
- interstitiell lungsjukdom har rapporterats i enstaka fall, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fastglukos  $\geq 5,6$  mmol/l; BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension 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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdosing

Hittills är erfarenheter av överdosing med pravastatin begränsade. Det finns ingen specifik behandling i händelse av överdosing. Vid överdosing ska patienten behandlas symtomatiskt 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-coenzym A (HMG-CoA) reduktas, ett enzym som katalyserar det tidiga hastighetsbegränsande steget i biosyntesen av kolesterol, och 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 försökspersoner som patienter med hyperkolesterolemi, sänker pravastatin natrium följande lipidnivåer: total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol samt triglycerider. Nivåerna av HDL-kolesterol och apolipoprotein A ökar.

#### Klinisk effekt

##### *Primärprevention*

WOSCOP-studien (West of Scotland Coronary Prevention Study) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 6 595 manliga patienter mellan 45 och 64 år med måttlig till svår hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) utan anamnes på hjärtinfarkt. Patienterna behandlades under i genomsnitt 4,8 år med antingen 40 mg pravastatin en gång dagligen eller placebo som komplement till diet. Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en reducerad risk för död i koronar sjukdom och för icke-dödlig 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 incidensen av dessa kumulativa kardiovaskulära händelser var tydlig redan efter 6 månaders behandling;
- en reduktion av totalmortaliteten på grund av kardiovaskulär händelse (RRR 32 %;  $p = 0,03$ );
- när hänsyn togs till riskfaktorerna sågs även en RRR med 24 % ( $p = 0,039$ ) i totalmortalitet hos pravastatinbehandlade patienter;

- en minskad relativ risk att behöva genomgå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller koronar angioplastik) med 37 % ( $p = 0,009$ ) eller koronar 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.

Då 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 (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med placebo hos 9014 patienter i åldern 31 till 75 år. Patienterna hade normala eller förhöjda serumkolesterolnivåer (utgångsvärde för totalkolesterol 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]; medelvärde för totalkolesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) och triglyceridnivåer som varierade upp till 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. De hade anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de föregående 3-36 månaderna. Den genomsnittliga behandlingstiden var 5,6 år. Pravastatinbehandling minskade signifikant den relativa risken för död i CHD med 24 % ( $p = 0,0004$ , med en absolut risk på 6,4% i placebogruppen och 5,3 % hos pravastatinbehandlade patienter), den relativa risken för koronara händelser (antingen CHD-död eller icke-dödlig MI) med 24 % ( $p < 0,0001$ ) och den relativa risken för dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt med 29 % ( $p < 0,0001$ ). Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en minskad relativ risk för total mortalitet med 23 % ( $p < 0,0001$ ) och risk för kardiovaskulär död med 25 % ( $p < 0,0001$ );
- en reduktion av den relativa risken att behöva undergå myokardiella revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) 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 [ $< 6,2$  mmol/l]) och hade genomgått en hjärtinfarkt under de föregående 3-20 månaderna.

Behandling med pravastatin minskade signifikant:

- frekvensen av återkommande koronara händelser (antingen död i koronar hjärtsjukdom eller icke-dödlig hjärtinfarkt (MI) med 24 % ( $p = 0,003$ , placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %);



- den relativa risken för att behöva undergå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) med 27 % ( $p < 0,001$ ).

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

Behandlings 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:

- hjärttransplantation utvärderades i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie ( $n = 97$ ). Patienterna fick antingen behandling med pravastatin (20-40 mg) eller inte, och samtidigt med en immunsuppressiv standardregim bestående av ciklosporin, prednison och azatioprin. Pravastatinbehandling minskade signifikant incidensen av hjärtavstötning med rubbad hemodynamik efter ett år, förbättrade ettårsöverlevnaden ( $p = 0,025$ ) samt reducerade risken för kransartärvasculopati i transplantatet, bestämt med angiografi och obduktion ( $p = 0,049$ ).
- 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.

#### Pediatrik population

##### *Barn och ungdomar (8-18 år)*

En dubbelblind, placebo-kontrollerad studie genomfördes under 2 år på 214 pediatrika patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Barn (8-13 år) randomiserades till placebo ( $n=63$ ) eller till 20 mg pravastatin dagligen ( $n=65$ ) och ungdomar (14-18 år) randomiserades till placebo ( $n=45$ ) eller till 40 mg pravastatin dagligen ( $n=41$ ).

För att inkluderas i studien krävdes en förälder med antingen klinisk eller molekylär diagnos på familjär hyperkolesterolemi. Utgångsvärdet för LDL-C var i genomsnitt 239 mg/dl (6,2 mmol/l) i pravastatingruppen (variation 151-405 mg/dl (3,9-10,5 mmol/l)) och 237 mg/dl (6,1 mmol/l) i placebogruppen (variationen 154-375 mg/dl (4,0-9,7 mmol/l)). Det sågs en signifikant genomsnittlig reduktion i LDL-C på -22,9 % och även i totalkolesterol (-17,2 %) vid analys av data sammanslagna för både barn och ungdomar, vilket motsvarar den effekt som visats på vuxna med 20 mg pravastatin.

Effekten av pravastatinbehandlingen var likvärdig i båda åldersgrupperna. Uppnått LDL-C var i medeltal 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (variation 67-363 mg/dl (1,7-9,4 mmol/l)) i pravastatingruppen jämfört med 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (variation 105-438 mg/dl (2,7-11,3 mmol/l)) i placebogruppen. Hos personer som fick pravastatin sågs inga skillnader i någon av de kontrollerade endokrina parametrarna (ACHT, kortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, östradiol (flickor) eller testosteron (pojkar) jämfört med placebo. Det sågs inga skillnader i utveckling, förändringar i testikelvolym eller skillnader i Tanner score jämfört med placebo. Den statistiska styrkan i studien att upptäcka skillnader mellan de två behandlingsgrupperna var låg.

Långtidseffekten av pravastatinbehandling under barndomen för att reducera morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

## 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

### Absorption

Pravastatin administreras peroralt i aktiv form. Det absorberas snabbt och maximala serumkoncentrationer 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 gastrointestinalkanalen minskar biotillgängligheten, men den kolesterolsänkande effekten av pravastatin är densamma vare sig det tas med eller utan föda.

Efter absorption undergår pravastatin till 66 % förstapassage-metabolisering 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 och upptaget är betydligt mindre i andra celler.

Med tanke på denna betydande förstapassage-metabolisering i levern, är pravastatinnivåer i plasma endast av begränsat värde när det gäller att förutsäga den lipidsänkande effekten.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot den tillförda dosen.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen av cirkulerande pravastatin är cirka 50 %.

Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg.

En liten mängd pravastatin utsöndras i modersmjölk.

### Metabolism och eliminering

Pravastatin metaboliseras inte i betydande grad av cytokrom P450 och inte heller förefaller det vara ett substrat för eller hämmare av P-glykoprotein, utan snarare ett substrat för andra transportproteiner. Efter peroral administrering elimineras 20 % av den initiala dosen i urinen och 70 % i feces. Halveringstiden för elimination 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- $\alpha$ -hydroxi-isomeren. Denna metabolit har mellan en tiondel och en fjrtiondel av den HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten hos moderssubstanten.

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

### Riskgrupper

#### *Pediatrika patienter*

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

#### *Leversvikt*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga signifikanta förändringar sågs hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Svår och måttlig njurinsufficiens kan emellertid leda till en tvåfaldig ökning av den systemiska exponeringen för pravastatin och dess metaboliter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad tillförsel och reproduktionstoxikologi finns inga andra risker för patienten än de som kan förväntas med anledning av den farmakologiska verkningsmekanismen.

Studier med upprepad tillförsel tyder på att pravastatin kan inducera varierande grad av hepatotoxicitet och myopati. Generellt sågs betydande effekter på dessa vävnader endast vid doser  $\geq$  50 gånger den maximala humandosen i mg/kg.

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

En två-års carcinogenstudie med pravastatin på möss visar vid doser mellan 250 och 500 mg/kg/dag ( $\geq$  310 gånger den maximala humana dosen i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen hepatocellulära karcinom hos han- och honmöss, och lungadenom endast hos honor. En två-års carcinogenstudie på råttor visar i dosen 100 mg/kg/dag (= 125 gånger maximal humandosen i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen av hepatocellulära karcinom, endast hos hanråttor.

Vid administrering till unga råttor (från postnatal dag 4 (PND) till och med PND 80) av 5 till 45 mg/kg/dag, observerades en uttunning av corpus callosum vid serumpravastatinhalter på cirka  $\geq 1$  gång (AUC) den maximala dosen till barn och ungdomar på 40 mg. Vid pravastatinhalter på cirka  $\geq 2$  gånger (AUC) dosen till människa på 40 mg, observerades kognitiva förändringar (förstärkt skrämnelreaktion, "startle response" och fler fel vid test med vattenlabyrint). Ingen uttunning av corpus callosum observerades hos råttor som fick pravastatin ( $\geq 250$  mg/kg/dag) under tre månader med början PND 35, vilket tyder på ökad känslighet hos yngre råttor. Orsaken till och betydelsen av uttunningen av corpus callosum och av de kognitiva förändringarna hos unga råttor är okända.

Förändrade effektmått för spermier och minskad fertilitet observerades hos handjur vid 335 gånger (AUC) dosen till människa. NOEL (nivån för ingen observerad effekt) för reproduktionseffektmått var 1 (hanar) respektive 2 (honor) gånger (AUC) dosen till människa på 40 mg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Laktosmonohydrat  
Povidon K25  
Natriumlaurilsulfat  
Kroskarmellosnatrium  
Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Dinatriumfosfat, vattenfri  
Järnoxid, brun (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu/Alu blister: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 och 100x1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pravastatin ratiopharm 20 mg tablett: 19125  
Pravastatin ratiopharm 40 mg tablett: 19126

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 20.08.2004  
Datum för den senaste förnyelsen: 11.02.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

08.03.2024