

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pravachol 20 mg tabletti
Pravachol 40 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 20 mg tai 40 mg pravastatiininatriumia.

20 mg: yksi tabletti sisältää 129,90 mg laktoosimonohydraattia.

40 mg: yksi tabletti sisältää 259,80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

20 mg: keltainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera jakourteellinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä "20".

40 mg: keltainen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera jakourteeton tabletti, jossa toisella puolella merkintä "40".

Tabletti voidaan puolittaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

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

Primaariehkäisy

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

Sekundaariehkäisy

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

Transplantaation jälkeen

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Pravachol otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan.

Hyperkolesterolemia: suositeltu annos on 10–40 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaste tulee esiin viikon kuluessa ja kunkin annoksen maksimivaikutus saavutetaan neljässä viikossa. Siksi lipidipitoisuudet on määritettävä säännöllisin välein ja annos on sovitettava niistä saatujen tulosten mukaan. Suurin annos on 40 mg/vrk.

Sydän- ja verisuonatautien ehkäisy: kaikissa ehkäisevästä hoidosta tehdyissä sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimuksissa ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg vuorokaudessa.

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

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

hyperkolesterolemia: suositeltu annos on 10-20 mg kerran vuorokaudessa 8-13 –vuotiaille, koska yli 20 mg:n annoksia ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä ja 10-40 mg kerran vuorokaudessa 14-18 –vuotiaille (lapset ja hedelmällisessä iässä olevat nuoret naiset, ks. kohta 4.6, tutkimustulokset, ks. kohta 5.1).

Ikäkkäät potilaat: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ikäryhmässä, ellei potilaalla ole altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: jos potilaalla on melko vaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai merkittävä maksan vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annosta on muutettava lipidivasteen mukaan ja lääketieteellisessä valvonnassa.

Muu samanaikainen hoito: Pravachol-valmisteeseen kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä vaikutus tehostuu, kun se yhdistetään sappihappoja sitovaan resiiniin (esim. kolestyramiiniin tai kolestipoliin). Pravachol annetaan joko tuntia ennen resiiniä tai viimeistään neljä tuntia resiinin jälkeen (ks. kohta 4.5).

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

- 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 perinnöllisen hyperkolesterolemian hoidossa. Hoito ei sovellu potilaille, joiden hyperkolesterolemia johtuu suuresta HDL-kolesterolipitoisuudesta. Pravastatiinia, kuten muitakaan HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ei pitäisi antaa yhdessä fibraattien kanssa.

Ennen hoidon aloittamista lapsille lääkärin on huolellisesti arvioitava hoidosta saavutettava hyöty ja verrattava sitä hoidon haittoihin.

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

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

Lihassairaudet: pravastatiinin, kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien), käyttöön on liittynyt myalgiaa, myopatiaa ja, hyvin harvoin, rhabdomyolyysejä. Myopatia on aina otettava huomioon, jos potilaalla esiintyy statiinihoidon aikana selittämättömiä lihasoireita, kuten kipua tai aritustusta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Tällaisissa tapauksissa on määritettävä kreatiiniakinaasiarvo (CK) (ks. jäljempänä). Statiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos kreatiiniakinaasiarvo on yli 5-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna ($> 5 \times \text{ULN}$) tai jos potilaalla on vaikeita kliinisiä oireita. Rhabdomyolyysejä, johon voi liittyä myös sekundaarista munuaisten vajaatoimintaa, esiintyy hyvin harvoin (noin 1 tapaus 100 000 potilasvuotta kohti). Rhabdomyolyyssi on akuutti ja joskus kuolemaan johtava luustolihasen sairaus, joka voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana. Sille on tyypillistä massiivinen lihasten tuhoutuminen ja siihen liittyvä huomattava kreatiiniakinaasiarvon kohoaminen (yleensä > 30 tai $40 \times \text{ULN}$), joka johtaa myoglobiinuriaan.

Statiineihin liittyvä myopatian riski näyttää riippuvan altistuksesta ja voi siten olla erilainen eri lääkkeillä (lipofiilisyyden ja farmakokinetiikan erojen takia) ja riippuu siis myös lääkkeiden annoksesta ja eri lääkkeiden erilaisesta alttiudesta yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa. Vaikka statiinien käytölle ei ole lihaksiin liittyviä vasta-aiheita, tietyt altistavat tekijät saattavat lisätä lihastoksisuuden vaaraa, ja tuolloin riski-hyötysuhteen huolellinen arvioiminen ja erityisen huolellinen kliininen seuranta on tarpeen. Näiden potilaiden kreatiiniakinaasiarvo on määritettävä ennen statiinihoidon aloittamista (ks. jäljempänä).

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

Kreatiiniakinaasimääritys ja tulosten tulkinta:

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

Ennen hoidon aloittamista: varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on altistavia tekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, jo aiemmin ilmenneitä, lihaksiin kohdistuvia haittoja statiini- tai fibraattihoidon 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 merkittävästi 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.

Laktoosi: valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi –imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit: pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin, myös rhabdomyolyyisin, 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 kreatiinikinaasiarvon 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 terapeutinen teho eivät heikentyneet kliinisesti merkittävästi (ks. kohta 4.2).

Siklosporiini: jos pravastatiinia ja siklosporiinia annetaan samanaikaisesti, systeeminen pravastatiinialtistus suurenee noin 4-kertaiseksi. Joidenkin potilaiden elimistössä pravastatiinialtistus saattaa kuitenkin lisääntyä vielä enemmän. Potilaan kliininen ja biokemiallinen seuranta on aiheellista, mikäli tällaista yhdistelmähoitoa annetaan (ks. kohta 4.2).

Varfariini ja muut oraaliset antikoagulantit: vakaan tilan (steady state) aikana pravastatiinin hyötyosuutta mittaavat parametrit eivät muuttuneet varfariinin antamisen jälkeen. Näiden kahden lääkeaineen pitkäaikainen käyttö ei muuttanut varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

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).

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.

Muut valmisteet: interaktiotutkimuksissa hyötyosuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun pravastatiinia annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon, antasidien (jotka annettiin tunteja ennen pravastatiinia), nikotiinihapon tai probukolin kanssa.

4.6 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 hedelmällisessä iässä olevia nuoria naisia hoidettaessa tulee varmistaa, että potilas ymmärtää pravastatiinihoidon aiheuttamat riskit raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, hänen on ilmoitettava siitä heti lääkärille ja pravastatiinihoito on keskeytettävä, koska se voi aiheuttaa vaaraa sikiölle.

Imetys: pieniä määriä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon, joten pravastatiinia ei saa antaa imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

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 yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Kliiniset tutkimukset: Pravachol-valmistetta 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 harvinaiset: heitehuimaus, päänsärky, unihäiriöt, unettomuus

Silmät:

Melko harvinaiset: näköhäiriöt (mm. näön hämärtyminen ja kaksoiskuvien näkeminen)

Ruoansulatuselimistö:

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

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma, päänahan/hiusten muutokset (myös hiustenlähtö)

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinaiset: virtsaamishäiriöt (mm. dysuria, tiheä virtsaamistarve, nokturia)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet:

Melko harvinaiset: väsymys

Kliinisesti tärkeät tapahtumat

Luustolihakset: kliinisissä tutkimuksissa on todettu luustolihaksiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten lihas- ja luukipua ja nivelkipua, lihaskouristuksia, lihassärkyä, lihasheikkoutta ja kreatiinikinaasiarvojen nousua. CARE, WOSCOPS ja LIPID -tutkimuksissa pravastatiini- ja lumeryhmissä todettiin samassa määrin myalgiaa (pravastatiini 1,4%, lume 1,4%) ja lihasheikkoutta (pravastatiini 0,1%, lume < 0,1%) ja kohonneita kreatiinikinaasiarvoja (> 3 x ULN: pravastatiini 1,6%, lume 1,6%; ja > 10 x ULN: pravastatiini 1,0%, lume 1,0%) (ks. kohta 4.4).

Maksavaikutukset: seerumin aminotransferaasiarvojen kohoamista on raportoitu. Kolmessa pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CARE, WOSCOPS ja LIPID) huomattavia ALAT- ja ASAT-arvojen 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:

Hermosto:

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

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: yliherkkyysoireet: anafylaksia, angioedeema, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin harvinaiset: haimatulehdus

Maksa ja sappitiet:

Hyvin harvinaiset: keltaisuus, maksatulehdus, fulminantti maksanekroosi

Luusto, lihakset ja sidekudos:

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

Yksittäisissä tapauksissa jänteiden sairauksia, joihin toisinaan liittyy jänteen repeämä.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi:

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin kilpaileva estäjä. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi kolesterolisynteesin nopeutta säätevää varhaista vaihetta. Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensinnäkin HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin kolesterolisynteesiä solussa. Tämä johtaa solun pinnan LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja poistumista.

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

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

Kliininen teho:

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,
- suhteellinen riski joutua sydämen revaskularisaatioon (sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus) pieneni 37% ($p = 0,009$) ja riski joutua sepelvaltimoiden angiografiaan 31% ($p = 0,007$).

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

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

Sekundaariehkäisy

LIPID-tutkimus (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 epästabiili angina pectoris tutkimusta edeltäneiden 3–36 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sepelvaltimotautikuoleman suhteellista riskiä, 24% ($p = 0,0004$, kun absoluuttinen riski oli 6,4% lumeryhmässä ja 5,3% pravastatiiniryhmässä), sepelvaltimotapahtumien (sepelvaltimotautikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin) suhteellista riskiä, 24% ($p < 0,0001$), ja kuolemaan johtavan tai muun sydäninfarktin suhteellista riskiä, 29% ($p < 0,0001$). Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että:

- suhteellisen riskin vähenemä oli kokonaiskuolleisuuden osalta 23% ($p < 0,0001$) ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta 25% ($p < 0,0001$),
- sydämen revaskularisaatioon joutumisen (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) 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 merkittävästi:

- sepelvaltimotapahtumien uusiutumista (sepelvaltimotautikuolemia tai ei-fataaleja sydäninfarkteja) 24% ($p = 0,003$, lume 13,3%, pravastatiini 10,4%),
- revaskularisaatioon (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) joutumisen suhteellista riskiä 27% ($p < 0,001$),

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

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

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

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

Sydämensiirto ja munuaisensiirto

Pravastatiinihoidon tehoa immunosuppressiivista hoitoa saaviin potilaisiin arvioitiin:

- sydämensiirron jälkeen prospektiivisessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa . Potilaita ($n = 97$) hoidettiin pravastatiinilla (20–40 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti tavanomaisen 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 ruumiinavauslöydösten perusteella ($p = 0,049$).

- munuaisensiirron jälkeen 4 kuukauden prospektiivisessa, ei-kontrolloidussa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa. Potilaita (n = 48) hoidettiin pravastatiinilla (20 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon, siklosporiinin ja prednisonin, kanssa. Munuaisensiirtopotilaissa pravastatiini vähensi merkitsevästi sekä toistuvien hylkimisepisodien että biopsialöydöksiin perustuvien akuuttien hylkimisepisodien ilmaantumista ja sekä prednisolonin että muromonabi-CD3:n pulssi-injektoiden tarvetta.

Lapset ja nuoret (8–18-vuotiaat):

Kaksi vuotta kestäneeseen lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui 214 lapsipotilasta, joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Lapset (ikäjakauma 8–13-vuotta) jaettiin satunnaistetusti lumeryhmään (n = 63) ja pravastatiiniryhmään, jossa annostus oli 20 mg/vrk (n = 65), ja nuoret (ikäjakauma 14–18 vuotta) jaettiin satunnaistetusti lumeryhmään (n = 45) ja pravastatiiniryhmään, jossa annostus oli 40 mg/vrk (n = 41).

Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joiden toisella vanhemmista oli joko kliinisesti tai molekyylylasolla diagnosoitu familiaalinen hyperkolesterolemia. LDL-kolesterolin lähtöarvo (keskiarvo) oli pravastatiiniryhmässä 239 mg/dl (6,2 mmol/l) (vaihteluväli: 151–405 mg/dl [3,9–10,5 mmol/l]) ja lumeryhmässä 237 mg/dl (6,1 mmol/l) (vaihteluväli: 154–375 mg/dl [4,0–9,7 mmol/l]). Lasten ja nuorten yhdistettyjen tulosten analyysi osoitti, että LDL-kolesterolin keskimääräinen prosentuaalinen lasku (–22,9 %) ja myös kokonaiskolesterolin lasku (–17,2 %) oli merkitsevä, mikä vastaa 20 mg:n pravastatiiniannoksilla saavutettua tehoa aikuispotilaiden hoidossa.

Pravastatiinihoidon teho oli samanlainen molemmissa ikäryhmissä. Saavutettu LDL-kolesteroliarvojen keskiarvo oli pravastatiiniryhmässä 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (vaihteluväli: 67–363 mg/dl [1,7–9,4 mmol/l]) ja lumeryhmässä 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (vaihteluväli: 105–438 mg/dl [2,7–11,3 mmol/l]). Tutkituissa endokriinisissä parametreissä [ACTH, kortisoli, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradioli (tytöt) tai testosteroni (pojat)] ei havaittu eroja pravastatiinia saaneiden koehenkilöiden ja lumeryhmän koehenkilöiden välillä. Kehityksellisiä eroja, kiven koon muutoksia tai eroja Tannerin pistearvossa ei havaittu lumeryhmään verrattuna. Tutkimuksen tilastollinen voima merkitsevän eron löytämiseksi oli vähäinen.

Lapsuusiän pravastatiinihoidon pitkäaikaisvaikutusta aikuisiän sairastavuuteen tai kuolleisuuteen ei ole osoitettu.

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.

Suuren alkureitin metabolian vuoksi ei lipidipitoisuutta vähentävän vaikutuksen suuruutta voida tarkasti ennustaa plasman pravastatiinipitoisuuksien perusteella.

Pitoisuudet plasmassa ovat suoraan verrannollisia annettuun annokseen.

Jakautuminen:

Noin 50% verenkierron pravastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Jakautumistilavuus on noin 0,5 l/kg.

Pieni määrä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon.

Metabolia ja eliminaatio:

Pravastatiini ei metaboloidu merkittävästi sytokromi-P450-entsyymien 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.

Laskimoon annon jälkeen 47% annoksesta poistuu erittymällä munuaisten kautta ja 53% erittymällä sappeen ja metaboloitumalla. Pravastatiinin tärkein hajoamistuote on 3- α -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:

Lapsipotilaat: lapsipotilaista (yhdistetyt tulokset eri ikäryhmistä, pojista ja tytöistä) mitatut plasman pravastatiinin huippupitoisuus ja pitoisuuden AUC-arvo olivat keskimäärin samat kuin aikuisista 20 mg:n annoksen jälkeen mitatut vastaavat arvot.

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

Munuaisten vajaatoiminta: lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Vaikeassa ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille saattaa kuitenkin kaksinkertaistua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Pitkään jatkuvassa altistuksessa pravastatiini voi aiheuttaa eriasteisia maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja lihassairauksia. Merkittäviä näihin kudoksiin kohdistuneita vaikutuksia havaittiin yleensä vasta, kun annokset olivat vähintään 50-kertaisia suurimpaan ihmisten saamaan annokseen (mg/kg) verrattuna.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Raskas magnesiumoksidi
Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni
Keltainen rautaoksidi E172

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytettävä alle 25°C. Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVDC/alumiini läpipainolevyt, joissa on 10, 14 20, 28, 30, 50, 60, 84, 98, 100, 200 tai 280 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 15200
SE-167 15 Bromma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 10722

40 mg: 12397

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20 mg: 29.4.1992/31.12.2005

40 mg: 19.5.1997/31.12.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.12.2008