

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Pravastatin Sandoz 20 mg tabletter
Pravastatin Sandoz 40 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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.

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 LÄKEMEDELSFORM

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 korrigering 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 Dosering och administreringssätt

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

Pravastatin Sandoz 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).

Pediatrisk 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 pravastatinnatrium 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 resinen (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ciklosporin, med eller utan andra immunsuppressiva 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 ökningar 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/m²; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt 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 muskelkramper. I sådana fall ska kreatinfosfokinasnivån (CK) bestämmas (se nedan).

Statinbehandlingen bör avbrytas tillfälligt när CK-nivåerna är > 5 x övre normalgränsen eller när det finns allvarliga kliniska symtom. I mycket sällsynta fall (ca 1 fall per 100 000 patientår) förekommer rabdomyolys med eller utan sekundär njurinsufficiens. Rabdomyolys är ett akut och potentiellt dödligt tillstånd i skelettmuskulaturen, som kan uppstå när som helst under behandlingen. Tillståndet kännetecknas av massiv destruktion av muskelvävnad 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 rådas att omedelbart söka läkare vid symtom i form av muskelsvaghet, -smärta eller -ömhet.

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 Sandoz ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Bestämning och tolkning av kreatinfosfokinas (CK)

Rutinkontroll av kreatinfosfokinasnivån (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 ($> 5 \times$ 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 iakttas 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 ($> 5 \times$ 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 ($> 5 \times$ övre normalgränsen) måste statinterapin avbrytas. Utsättande av behandlingen bör även övervägas om muskelsymtomen är svåra och förorsakar dagliga besvär, även om CK-ökningen förblir $\leq 5 \times$ 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

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 regimen 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, itraconazol, 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 laropirant 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.

Samverkningar 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. I 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 pravastatininterapin 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.

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, insomnia

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: försämrad sexuell funktion

Allmänna symtom:

Mindre vanliga: trötthet

Biverkningar av särskilt kliniskt intresse

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 erythematosus-liknande syndrom

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket sällsynta: perifer neuropati, 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 (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI >30 kg/m²; 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

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 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 % ($p = 0,007$).

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 65 år, vilka inte kunde delta 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) 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 placebogrupper 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 (Cholesterol and Recurrent Events) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med avseende på död i koronar hjärtsjukdom och icke-dödlig hjärtinfarkt hos 4 159 patienter i åldern 21 till 75 år. Patienterna hade normala totalkolesterolnivåer (genomsnittligt utgångsvärde för totalkolesterol < 240 mg/dl) och hade genomgått en hjärtinfarkt under de föregående 3-20 månaderna. Genomsnittlig behandlingstid var 4,9 år. 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 % ($p = 0,02$).

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 75 år, vilka inte kunde delta i CARE och LIPID studierna.

Då data saknas i CARE och LIPID studierna för patienter med hyperkolesterolemi associerat med triglyceridnivåer på mer än 4 mmol/l (3,5 g/l) respektive mer än 5 mmol/l (4,45 g/l) efter 4 respektive 8 veckors diet, har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för denna typ av patienter.

I CARE och LIPID studierna fick cirka 80 % av patienterna ASA som en del i sin behandlingsregim.

Hjärt- och njurtransplantation

Effekten av pravastatin hos patienter som fick immunosuppressiv behandling var som följer:

- 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 immunosuppressiv 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 koronar vaskulopati i transplantatet, bestämt med angiografi och obduktion ($p = 0,049$).
- Njurtransplantation utvärderades i en prospektiv icke-kontrollerad, icke-randomiserad studie (n = 48) under 4 månader. Patienterna fick antingen behandling med pravastatin (20 mg) eller inte, och samtidigt med en immunosuppressiv standardregim bestående av ciklosporin och prednison. Hos patienter som njurtransplanterats minskade pravastatin signifikant både incidensen av multipla avstötningsepisoder och incidensen av biopsiverifierade akuta avstötningsepisoder samt användningen av intervallinjektioner av såväl prednisolon 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 total kolesterol (-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, DHAs, 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 effektoorgan 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- α -hydroxi-isomeren.

Denna metabolit har mellan en tiondel och en fyrtiondel av den

HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten hos modersubstansen.

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

Pediatriska patienter

Genomsnittliga C_{max} och AUC värden för pravastatin hos pediatriska 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 ≥ 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 (≥ 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 hanrättor.

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 ≥ 1 gång (AUC) den maximala dosen till barn och ungdomar på 40 mg. Vid pravastatinhalter på cirka ≥ 2 gånger (AUC) dosen till människa på 40 mg, observerades kognitiva förändringar (förstärkt skrämselreaktion, "startle response" och fler fel vid test med vattenlabyrint). Ingen uttunning av corpus callosum observerades hos råttor som fick pravastatin (≥ 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

Kolloidal vattenfri kiseldioxid, laktosmonohydrat, povidon K 25, natriumlaurilsulfat, kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, vattenfri dinatriumfosfat, brun järnoxid (färgämne 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

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

40 mg tabletter: 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 destruktion 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

20 mg: 20474
40 mg: 20475

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2004-05-28
Datum för den senaste förnyelsen: 2008-10-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-07