

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravastatin Sandoz 20 mg tabletter
Pravastatin Sandoz 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg pravastatinnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 9,5 mg laktose og 0,4 mmol (8,9 mg) natrium.

Hver tablett inneholder 40 mg pravastatinnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 19,0 mg laktose og 0,8 mmol (17,8 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

20 mg tabletter:

Lys brunspettede, ovale tabletter med delestrek på begge sider, merket med P20 (20 mg) på den ene siden.

40 mg tabletter:

Lys brunspettede, ovale tabletter med delestrek på begge sider, merket med P40 (40 mg) på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Behandling av primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi som tillegg til endring i kosthold når slik endring og annen ikke-farmakologisk behandling (for eksempel mosjon og vektreduksjon) ikke er tilstrekkelig.

Primærforebyggelse

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med moderat eller alvorlig hyperkolesterolemi som har høy risiko for en førstegangs kardiovaskulær hendelse, som tillegg til kostholdsendring (se punkt 5.1).

Sekundærforebyggelse

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med myokardinfarkt (MI) eller ustabil angina pectoris i anamnesen og med normalt eller forhøyet kolesterolnivå, som tillegg til behandling av andre risikofaktorer (se punkt 5.1).

Posttransplantasjon

Reduksjon av posttransplantasjonshyperlipidemi hos pasienter som får immunsuppressiv behandling etter organtransplantasjon (se punkt 4.2, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Før behandling med Pravastatin Sandoz innsettes, bør sekundære årsaker til hyperkolesterolemi utelukkes og pasientene gis en kolesterolsenkende diett. Denne bør fortsettes under behandlingen.

Pravastatin Sandoz administreres peroralt en gang daglig, fortrinnsvis om kvelden, med eller uten mat.

Hyperkolesterolemi

Anbefalt doseringsområde er 10–40 mg en gang daglig. Terapeutisk respons ses innen en uke og maksimal effekt av behandlingen inntreffer innen fire uker. Lipidnivået bør derfor kontrolleres med visse mellomrom og doseringen eventuelt justeres. Maksimal døgndose er 40 mg.

Forebygging av hjerte-karsykdommer

I alle rapporterte forebyggende morbiditets- og mortalitetsstudier ble det kun brukt start- og vedlikeholdsdose på 40 mg per dag.

Dosering etter transplantasjon

Etter organtransplantasjon anbefales en startdose på 20 mg per dag hos pasienter som får immunsuppressiv behandling (se punkt 4.5). Ut fra respons i serumlipidene kan dosen justeres opp til 40 mg under nøye medisinsk overvåkning (se punkt 4.5).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (8–18 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Anbefalt doseringsområde er 10–20 mg én gang daglig for pasienter mellom 8 og 13 år (det er ikke utført studier på større doser enn 20 mg hos denne pasientgruppen), og 10–40 mg én gang daglig for pasienter mellom 14 og 18 år. (Se punkt 4.6 for kvinner i fertil alder, og se punkt 5.1 for resultatene av studien.) Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for barn under 8 år.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre med mindre det foreligger spesielle risikofaktorer (se punkt 4.4).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det anbefales en startdose på 10 mg per dag hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller signifikant nedsatt leverfunksjon. Ut fra respons i serumlipidene, kan dosen justeres under nøye medisinsk overvåkning.

Samtidig terapi

Den lipidsenkende effekten av pravastatinatrium på totalkolesterol og LDL-kolesterol økes ved samtidig terapi med *gallesyrebindende resiner* (f.eks. kolestyramin og kolestipol). Pravastatin Sandoz skal gis enten en time før eller fire timer etter resinet (se punkt 4.5).

Hos pasienter som tar *ciklosporin* med eller uten andre immunsuppressiva, bør behandling starte med 20 mg pravastatin en gang daglig, og titrering til 40 mg bør utføres med forsiktighet (se punkt 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- aktiv leversykdom, blant annet uforklarte, vedvarende forhøyete serumtransaminaser over 3 x øvre normalgrense (se punkt 4.4)
- graviditet og amming (se punkt 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pravastatin er ikke vurdert hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Behandlingen er ikke indisert når hyperkolesterolemi skyldes forhøyet HDL-kolesterol.

Som for andre HMG-CoA reduktasehemmere anbefales ikke kombinasjon av pravastatin og fibrater.

Pediatrisk populasjon

Hos prepubertale barn må fordelene og risikoene ved behandlingen evalueres nøye av leger før behandlingsstart.

Nedsatt leverfunksjon

Som med andre lipidsenkende midler, er det sett moderate økninger i levertransaminasenivåer. I de fleste tilfeller har levertransaminasenivåene gått tilbake til opprinnelig nivå uten behov for seponering. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som får forhøyede transaminasenivåer, og behandling bør seponeres dersom alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) stiger til over tre ganger øvre normalverdi og forblir på dette nivået.

Det er etter markedsføring rapportert om sjeldne tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt hos pasienter som tar statiner, inkludert pravastatin. Dersom det oppstår alvorlig leverskade med kliniske symptomer og/eller hyperbilirubinemi eller gulsott under behandling med pravastatin, skal behandlingen avbrytes umiddelbart. Dersom annen sammenheng ikke påvises, skal behandlingen med pravastatin ikke startes opp igjen.

Forsiktighet bør utvises når pravastatin gis til pasienter med leversykdom i anamnesen eller stort alkoholinntak..

Interstitiell lungesykdom

Det har blitt rapportert om spesielle tilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved langvarig behandling (se punkt 4.8). Symptomer kan omfatte dyspné, tørrhoste og forverring av den generelle helsetilstanden (tretthet, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om at pasienten har utviklet interstitiell lungesykdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Noen funn antyder at statiner som klasse kan øke blodsukker og hos noen pasienter med høy risiko for utvikling av diabetes, kan føre til et nivå av hyperglykemi, hvor diabetesbehandling er relevant. Denne risikoen oppveies imidlertid av den reduserte vaskulære risikoen med statiner og bør derfor ikke være grunn til seponering av statinbehandlingen. Risikopasienter (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglycider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Muskelforstyrrelser

Som med andre HMG-CoA reduktasehemmere (statiner), har det vært sett nyoppstått myalgi, myopati og, svært sjeldent, rabdomyolyse ved bruk av pravastatinbehandling. Myopati må vurderes hos enhver pasient som får statinbehandling ved uforklarte muskelsymptomer som smerte, ømhet, muskelsvakhet eller muskeltremor. Ved slike tilfeller bør serumkreatinkinasenivåer (CK) måles (se nedenfor).

Statinterapi bør seponeres midlertidig ved CK-verdier > 5 x øvre normalnivå eller ved alvorlige kliniske symptomer. Rabdomyolyse, med eller uten sekundær nyreinsuffisiens, forekommer svært sjeldent (ca. 1 tilfelle per 100 000 pasientår). Rabdomyolyse er en akutt, potensielt fatal tilstand i skjelettmuskulatur som kan utvikle seg når som helst under behandlingen og som karakteriseres ved omfattende muskelødeleggelse forbundet med stor økning i CK (vanligvis > 30-40 x øvre normalnivå). Dette fører til myoglobinuri.

Risikoen for myopati under behandling med statiner synes å være avhengig av eksponering og kan derfor være forskjellig for de enkelte legemidler (pga. forskjeller i lipofilitet og farmakokinetiske egenskaper) og variere med dosering og interaksjonspotensial. Selv om det ikke finnes muskulære tilstander som utgjør direkte kontraindikasjon mot forskrivning av statiner, kan visse predisponerende faktorer, som inkluderer høy alder (>65), ukontrollert hypotyreose og nedsatt nyrefunksjon, øke risikoen for muskeltoksitasitet og derfor tilsi nøye fordel/risiko-vurdering og spesiell klinisk overvåking. CK skal måles før oppstart av statinterapi hos disse pasientene (se nedenfor).

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatininkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen.

Risiko for og grad av muskellidelser ved statinterapi økes ved samtidig behandling med interagerende legemidler, slik som cyklosporin, klaritromycin og andre makrolider, eller niacin. Bruk av fibrater alene er enkelte ganger assosiert med myopati. Generelt bør samtidig bruk av statiner og fibrater unngås. Økt forekomst av myopati er også sett hos pasienter som fikk andre statiner sammen med hemmere av cytokrom P450. Dette kan skyldes farmakokinetiske interaksjoner som ikke er dokumentert for pravastatin (se punkt 4.5). Vanligvis forsvinner statininduserte muskelsymptomer ved seponering av statinet.

Statiner, inkludert pravastatin, må ikke gis sammen med systemiske fusidinsyreforbindelser eller i løpet av 7 dager etter avsluttet fusidinsyrebehandling. Hos pasienter der bruk av systemisk fusidinsyre vurderes som nødvendig, bør statinbehandling seponeres under behandlingen med fusidinsyre.

Det er rapportert om rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) hos pasienter som fikk en kombinasjon av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasienten bør rådes til å søke medisinsk råd umiddelbart dersom de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandling kan påbegynnes igjen syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

I spesielle tilfeller, når det er behov for forlenget systemisk fusidinsyrebehandling, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, bør behovet for samtidig behandling med pravastatin og fusidinsyre vurderes individuelt og under nøye overvåkning.

Tilfeller av myopati, inkludert rabdomyolyse, er rapportert med pravastatin gitt sammen med kolkisin, og forsiktighet må utvises når det forskrives pravastatin sammen med kolkisin (se pkt. 4.5).

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Pravastatin Sandoz skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Måling og fortolkning av kreatininkinase (CK)

Rutinkontroll av kreatininkinase (CK) eller andre muskelenzymer anbefales ikke hos asymptomatiske pasienter som får statinbehandling. Måling av CK-nivåer anbefales imidlertid før man begynner statinterapi hos pasienter med spesielle predisponerende faktorer, og hos pasienter som utvikler muskelsymptomer under statinterapi, som beskrevet nedenfor. Ved sterkt forhøyet CK-nivå ($> 5 \times$ øvre normalgrense) ved baseline, bør CK måles på nytt etter ca. 5 - 7 dager for å bekrefte resultatet. Fortolkning av CK-nivået bør skje i sammenheng med andre faktorer som potensielt kan forårsake forbigående muskelskade, for eksempel anstrengende mosjon eller muskeltraume.

Før behandlingsstart

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med predisponerende faktorer som nedsatt nyrefunksjon, hypothyreoidisme, tidligere muskeltoksisitet ved bruk av statiner eller fibrater, arvelige muskellidelser hos pasienten eller i slekten, eller alkoholmisbruk. I slike tilfeller bør CK måles før behandlingsstart. Måling av CK bør også overveies før behandlingsstart hos personer som er over 70 år, spesielt ved tilstedeværelse av andre predisponerende faktorer i denne gruppen. Dersom CK er sterkt forhøyet ($> 5 \times$ øvre normalgrense) ved baseline, bør behandling ikke startes, men CK kontrolleres etter 5–7 dager. Baseline CK-nivåer kan også være nyttige som referanse i tilfelle senere økning av CK under statinterapi.

Under behandling

Pasienten bør rådes til å rapportere uforklarlige smerter, ømhet, svakhet eller kramper i muskulatur umiddelbart. I slike tilfeller bør CK-nivåer måles. Dersom CK-nivået er sterkt forhøyet ($> 5 \times$ øvre normalgrense) må statinterapien seponeres. Seponering bør også overveies dersom muskelsymptomene

er alvorlige og fører til daglig ubehag, selv om CK-økningen er under 5 x øvre normalnivå. Dersom symptomene forsvinner og CK-nivåene normaliseres, kan man vurdere å gjeninnføre statinterapi på laveste dose og med nøye overvåking. Gjeninnføring av statinterapi anbefales ikke dersom man har mistanke om arvelig muskelsykdom.

Forsiktighetsregler angående hjelpestoffer

Pravastatin Sandoz inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukosegalaktosemalabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fibrater

Bruk av fibrater alene er enkelte ganger assosiert med myopati. Økt risiko for muskelrelaterte bivirkninger, blant annet rabdomyolyse, er rapportert når fibrater gis sammen med andre statiner. Disse bivirkningene kan ikke utelukkes med pravastatin, og derfor bør kombinasjonen pravastatin og fibrater (for eksempel gemfibrozil, fenofibrate) generelt unngås (se punkt 4.4). Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig, skal pasienten følges nøye klinisk og med monitorering av CK.

Kolestyramin/kolestipol

Samtidig administrasjon førte til ca. 40-50 % reduksjon i biotilgjengelighet for pravastatin. Det var ingen klinisk signifikant reduksjon i biotilgjengelighet eller terapeutisk effekt da pravastatin ble gitt en time før eller fire timer etter kolestyramin eller en time før kolestipol (se punkt 4.2).

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, kan være høyere ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen bak denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge deler) er foreløpig ikke kjent. Det er rapportert rabdomyolyse (også noen dødsfall) hos pasienter som får denne kombinasjonen.

Dersom behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandling med pravastatin opphøre under behandling med fusidinsyre. **Se også pkt. 4.4.**

Ciklosporin

Samtidig administrasjon av pravastatin og ciklosporin fører til ca. 4 ganger økning i systemisk eksponering for pravastatin. Hos noen pasienter kan imidlertid eksponering for pravastatin bli større. Klinisk og biokjemisk overvåking anbefales hos pasienter som får denne kombinasjonen (se punkt 4.2).

Vitamin K-antagonister

Som med andre HMG-CoA-reduktase-hemmere, kan oppstart av pravastatinbehandling eller opptitrering av dosen med pravastatin hos pasienter som samtidig behandles med vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin eller annen antikoagulant av kumarintype), føre til høyere INR (International Normalised Ratio). Seponering eller nedtitrering av pravastatin kan føre til redusert INR. I slike situasjoner er passende overvåking av INR nødvendig.

Stoffer som metaboliseres av cytokrom P450

Pravastatin metaboliseres ikke i klinisk signifikant grad av cytokrom P 450-systemet. Det er derfor stoffer som metaboliseres av, eller som er hemmere av, cytokrom P450, kan legges til et stabilt pravastatinregime uten å forårsake signifikante endringer i pravastatins plasmanivå, som det er sett med andre statiner. Mangel på signifikant farmakokinetisk interaksjon med pravastatin er vist spesifikt for flere stoffer, særlig de som er substrater eller hemmere av CYP3A4, for eksempel diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, proteasehemmere, grapefruktsaft, og CYP2C9-hemmere (for eksempel flukonazol).

Makrolider

Makrolider har potensiale til å øke statineksponering når det brukes i kombinasjon. Pravastatin bør brukes med forsiktighet med makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, roksitromycin) på grunn av økt risiko for myopati.

I en av to interaksjonsstudier med pravastatin og erytromycin ble det funnet en statistisk signifikant økning i pravastatins AUC (70 %) og $C_{\max}$ (121 %). I en lignende studie med klaritromycin ble det funnet en statistisk signifikant økning i AUC (110 %) og $C_{\max}$ (127 %). Selv om disse endringene var små, bør forsiktighet utvises når pravastatin gis sammen med erytromycin eller klaritromycin.

Warfarin og andre perorale antikoagulantia

Biotilgjengelighetsparametere ved steady-state for pravastatin ble ikke endret etter administrasjon av warfarin. Langtidsdosering av de to legemidlene førte ikke til endring i warfarins antikoaguleringsseffekt.

Kolkisin

Forsiktighetsregler: På grunn av økt risiko for myopati/rabdomyolyse, anbefales klinisk og biologisk oppfølging, spesielt ved oppstart av pravastatin og kolkisin sammen.

Nikotinsyre

Risikoen for muskeltoksisitet er økt når statiner gis sammen med nikotinsyre. I en studie der kinesiske pasienter tok nikotinsyre og laropirant sammen med simvastatin, ble det rapportert om økt forekomst av myopati og rabdomyolyse sammenlignet med kaukasiere.

Rifampicin

I en interaksjonsstudie der pravastatin ble gitt sammen med rifampicin, ble det sett en nesten 3-dobling av pravastatin AUC og $C_{\max}$. Derfor må det utvises forsiktighet når pravastatin gis sammen med rifampicin dersom begge gis på samme tid. Ingen interaksjon forventes dersom de doseres med minst 2 timers mellomrom.

Lenalidomid

Det er en økt risiko for rabdomyolyse når statiner kombineres med lenalidomid. En intensivert klinisk og biologisk overvåking er påkrevet de første ukene av behandlingen.

Andre legemidler

Det ikke funnet statistisk signifikante forskjeller i biotilgjengelighet i interaksjonsstudier der pravastatin ble administrert sammen med acetylsalisylsyre, antacida (en time før pravastatin), nikotinsyre eller probucol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Pravastatin er kontraindisert ved graviditet og skal kun gis til kvinner i fertil alder når muligheten for svangerskap er liten, og etter at kvinnen er gjort oppmerksom på mulig risiko. Spesiell oppmerksomhet er anbefalt å gi ungdom som kan bli gravide, slik at de har tilstrekkelig forståelse for den potensielle risikoen forbundet med pravastatinbehandling under svangerskapet. Dersom en pasient planlegger å bli gravid eller blir gravid, må legen informeres umiddelbart og pravastatin seponeres pga. potensiell risiko for fosteret (se pkt. 4.3).

Amming

Små mengder pravastatin passerer over i morsmelk og pravastatin er derfor kontraindisert under amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

Ingen kliniske data er tilgjengelig. I ikke-kliniske studier ble det observert effekter på fertilitet hos hanner ved mye høyere eksponering enn maksimal terapeutisk eksponering hos mennesker. Relevansen for klinisk bruk er ikke kjent (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pravastatin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bilkjøring eller bruk av maskiner bør det imidlertid tas hensyn til at svimmelhet og synsforstyrrelser kan oppstå under behandling.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheten av bivirkninger rangeres som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Kliniske studier

Pravastatin Sandoz er undersøkt i dosering på 40 mg i syv randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier som omfattet over 21 000 pasienter som ble behandlet med pravastatin (n = 10 764) eller placebo (n = 10 719). Dette svarer til over 47 000 pasientår med eksponering for pravastatin. Over 19 000 pasienter ble kontrollert i median 4,8–5,9 år.

Følgende bivirkninger er rapportert; ingen av dem forekom hyppigere enn 0,3 % i pravastatingruppen sammenlignet med placebogruppen

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: svimmelhet, hodepine, søvnforstyrrelser, søvnløshet

Øyesykdommer

Mindre vanlige: synsforstyrrelser (blant annet tåkesyn og diplopi)

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: dyspepsi/halsbrann, abdominalsmerter, kvalme/oppkast, obstipasjon, diaré, flatulens

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: kløe, utslett, urtikaria, forstyrrelser i hodebunn/hår (blant annet alopesi)

Sykdommer i nyre -og urinveier

Mindre vanlige: unormal urinering (blant annet dysuri, hyppighet, nokturi)

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: seksuell dysfunksjon

Generelle lidelser

Mindre vanlige: tretthet

Bivirkninger av spesiell klinisk interesse

Skjelettmuskulatur

Effekter på skjelettmuskulatur, f. eks. muskel-skjelettsmerter, blant annet artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelsvakhet og forhøyede CK-nivåer er rapportert ved kliniske studier. Hyppighetene av myalgi (pravastatin 1,4 % mot placebo 1,4 %) og muskelsvakhet (pravastatin 0,1 % mot placebo $< 0,1$ %) og forekomsten av CK-nivå > 3 x øvre normalgrense og > 10 x øvre normalgrense i studiene Cholesterol and Recurrent Events (CARE), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) og Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) var liknende

som for placebo (hhv. pravastatin 1,6 % mot placebo 1,6 % og pravastatin 1,0 % mot placebo 1,0 %) (se punkt 4.4).

Levereffekter

Forhøyede serumtransaminaser er rapportert. I tre langtids, placebokontrollerte kliniske studier (CARE, WOSCOPS og LIPID) forekom markerte unormalheter for ALAT- og ASATr ($> 3 \times$ øvre normalgrense) med lik hyppighet ($< 1,2 \%$) i begge behandlingsgruppene.

Etter markedsføring

I tillegg til de ovennevnte, er følgende bivirkninger rapportert fra erfaringer etter markedsføring av pravastatin:

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: overfølsomhetsreaksjoner: anafylaksi, angioødem, lupus erythematosus-lignende syndrom

Nevrologiske sykdommer

Svært sjeldne: perifer polyneuropati, spesielt ved langtidsbruk, parestesi
Frekvens ikke kjent: Myasthenia gravis

Øyesykdommer

Frekvens ikke kjent: Okulær myasteni

Gastrointestinale sykdommer

Svært sjeldne: pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: ikterus, hepatitt, fulminant levernekrose
Ikke kjent: fatal og ikke-fatal leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: fotosensitivitetsreaksjoner
Svært sjeldne: dermatomyositt
Ikke kjent: utslett inkludert lichenoid utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: seneforstyrrelser, spesielt senebetennelse, i blant med seneruptur
Svært sjeldne: rabdomyolyse, som kan medføre akutt nyresvikt sekundært til myoglobininuri, myopati (se punkt 4.4), myositt, polymyositt
Ikke kjent: immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4), muskelruptur.

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med enkelte statiner:

- mareritt
- hukommelsestap
- depresjon
- interstitiell lungesykdom i spesielle tilfeller, spesielt ved langvarig behandling (se punkt 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvensen vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende glukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, tidligere hypertensjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Erfaring med overdosering med pravastatin er så langt begrenset. Det er ingen spesifikk behandling ved overdosering. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og støttetiltak bør iverksettes ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, enkle HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10A A03

Virkningsmekanisme

Pravastatin er en kompetitiv hemmer av 3-hydroksey-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reduktase, enzymet som katalyserer et tidlig hastighetsbegrensende trinn i biosyntesen av kolesterol. Pravastatin utøver sin lipidsenkende effekt på to måter:

- 1) Ved reversibel og spesifikk kompetitiv hemming av HMG-CoA-reduktase reduseres i lett grad syntesen av intracellulært kolesterol. Dette resulterer i økning i antall LDL-reseptorer på celleoverflaten og økt reseptormediert nedbryting og fjerning av sirkulerende LDL-kolesterol.
- 2) I tillegg hemmer pravastatin LDL-produksjonen ved å hemme syntese av VLDL-kolesterol (forløperen til LDL-kolesterol) i leveren.

Både hos friske personer og pasienter med hyperkolesterolemi, reduserer pravastatin natrium følgende lipidverdier: Totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglyserider. HDL-kolesterol og apolipoprotein A øker.

Klinisk effekt

Primærforebyggelse

"West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie blant 6595 manlige pasienter i alderen 45–64 år med moderat til alvorlig hyperkolesterolemi (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) og uten myokardinfarkt i anamnesen. De fikk behandling i gjennomsnittlig 4,8 år med enten 40 mg pravastatin eller placebo daglig som tillegg til diett. Hos pasientene som fikk pravastatin, viste resultatene:

- reduksjon i risiko for mortalitet pga. koronarsykdom samt reduksjon i risiko for ikke-fatal myokardinfarkt (relativ reduksjon i risiko (RRR) var 31 %; $p = 0,0001$ med absolutt risiko på 7,9 % i placebogruppen og 5,5 % i pravastatingruppen). Effektene av disse kumulative kardiovaskulære hendelsesratene kunne sees så tidlig som etter 6 måneders behandling;
- reduksjon i totalt antall kardiovaskulære dødsfall (RRR 32 %; $p = 0,03$);
- etter at det var tatt hensyn til risikofaktorer, var RRR på 24 % ($p = 0,039$) i total mortalitet blant pasienter som fikk pravastatinbehandling;
- reduksjon i relativ risiko for å gjennomgå myokardiell revaskulariseringsprosedyre (koronar bypassoperasjon eller koronar intervensjon) med 37 % ($p = 0,009$) og koronar angiografi med 31 % ($p = 0,007$).

Nytten av behandlingen ved kriteriene ovenfor er ikke kjent hos pasienter over 65 år, som ikke kunne inkluderes i studien. Da det savnes data fra pasienter med hyperkolesterolemi assosiert med triglyseridnivå på over 6 mmol/l (5,3 g/l) etter diett i 8 uker, er nytte av pravastatinbehandling hos denne typen pasienter ikke fastsatt i denne studien.

Sekundærforebyggelse

Studien "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som sammenlignet effekten av pravastatin (40 mg

en gang daglig) med placebo hos 9014 pasienter i alderen 31–75 år i gjennomsnittlig 5,6 år. Deltagerne hadde normale til forhøyede serumkolesterolnivåer (baseline totalkolesterol 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], gjennomsnittlig totalkolesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l] og varierende triglyseridnivåer på opptil 443 mg/dl [5,0 mmol/l]). De hadde gjennomgått myokardinfarkt eller hatt ustabil angina pectoris de foregående 3–36 månedene. Behandling med pravastatin ga signifikant reduksjon i relativ risiko for koronar hjertesykdomsdød med 24 % ($p = 0,0004$ med absolutt risiko på 6,4 % i placebogruppen og 5,3 % i pravastatingruppen), relativ risiko for kardiovaskulære hendelser (enten koronar hjertesykdomsdød eller ikke-fatalt MI) med 24 % ($p < 0,0001$) og relativ risiko for fatalt eller ikke-fatalt MI med 29 % ($p = 0,0001$).

Hos pravastatinbehandlede pasienter viste resultatene:

- reduksjon i relativ total mortalitetsrisiko på 23 % ($p = 0,0001$) og kardiovaskulær mortalitet på 25 % ($p = 0,0001$);
- reduksjon i relativ risiko for å gjennomgå myokardiell revaskulariseringsprosedyre (koronar bypassoperasjon eller perkutan transluminal intervensjon) på 20 % ($p = 0,0001$);
- reduksjon i relativ risiko for slag på 19 % ($p = 0,048$).

Studien "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" var en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie som sammenlignet effekten av pravastatin (40 mg en gang daglig) på koronar hjertesykdomsdød og ikke-fatalt myokardinfarkt hos 4159 pasienter i alderen 21–75 år i gjennomsnittlig 4,9 år. Deltagerne hadde normale totalkolesterolnivåer (baseline gjennomsnittlig totalkolesterol < 240 mg/dl) og hadde gjennomgått myokardinfarkt i de foregående 3–20 månedene. Behandling med pravastatin ga signifikant reduksjon i:

- hyppigheten av nye koronare hendelser (koronar hjertesykdomsdød eller ikke-fatalt MI) på 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %);
- relativ risiko for å gjennomgå revaskulariseringsprosedyre (koronar bypassoperasjon eller perkutan koronar intervensjon) på 27 % ($p < 0,001$).

Relativ risiko for slag ble også redusert med 32 % ($p = 0,032$), og samlet risiko for slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) med 27 % ($p = 0,02$).

Nytten av behandlingen ved kriteriene ovenfor er ikke kjent hos pasienter over 75 år, som ikke kunne inkluderes i CARE-og LIPID-studiene.

Da det savnes data fra pasienter med hyperkolesterolemi assosiert med triglyseridnivå på over 4 mmol/l (3,5 g/l) eller over 5 mmol/l (4,45 g/l) etter diett i 4 eller 8 uker i hhv. CARE-og LIPID-studiene, er nytten av pravastatinbehandling hos denne typen pasienter ikke fastsatt.

I CARE-og LIPID-studiene fikk ca. 80 % av pasientene ASA som del av sitt behandlingsregime.

Hjerte- og nyretransplantasjon

Effekten av pravastatin hos pasienter som fikk immunsuppressiv behandling etter:

- Hjertetransplantasjon ble undersøkt i en prospektiv, randomisert, kontrollert studie ($n = 97$). Pasientene fikk enten pravastatin (20–40 mg) eller ikke, sammen med et standard immunsuppresjonsregime med ciklosporin, prednison og azatioprin. Hos hjertetransplanterte ga pravastatin signifikant reduksjon i hyppigheten av avstøting med hemodynamisk svikt etter ett år, forbedret ettårs overlevelse ($p = 0,025$), og lavere risiko for koronar vaskulopati vurdert med angiografi og obduksjon ($p = 0,049$).
- Nyretransplantasjon ble undersøkt i en prospektiv, ikke-kontrollert, ikke-randomisert studie ($n = 48$) på fire måneder. Pasienter fikk samtidig behandling med enten pravastatin (20 mg) eller ikke, og et standard immunsuppresjonsregime med ciklosporin og prednison. Hos nyretransplanterte ga pravastatin signifikant reduksjon i forekomsten av både multiple avstøtingsreaksjoner og akutte avstøtingsreaksjoner bekreftet med biopsi, samt bruk av bolusinjeksjoner med både prednisolon og Muromonab-CD3.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (8–18 år)

En dobbeltblind, placebokontrollert studie av 214 barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi ble gjennomført over en periode på to år. Barn (8–13 år) ble randomisert til placebo (n = 63) eller 20 mg pravastatin daglig (n = 65), og ungdom (14–18 år) ble randomisert til placebo (n = 45) eller 40 mg pravastatin daglig (n = 41).

Deltakelse i denne studien krevde én forelder med enten en klinisk eller molekylær diagnose på familiær hyperkolesterolemi. Gjennomsnittlig baseline LDL-C-verdi var henholdsvis 239 mg/dl (6,2 mmol/l) og 237 mg/dl (6,1 mmol/l) i pravastatingruppen (151–405 mg/dl [3,9–10,5 mmol/l]) og placebogruppen (154–375 mg/dl [4,0–9,7 mmol/l]). Den grupperte dataanalysen viste en signifikant gjennomsnittlig prosentreduksjon i LDL-C (-22,9 %) samt i totalt kolesterol (-17,2 %) hos både barn og ungdom, som var tilsvarende effektdokumentasjonen for voksne som fikk 20 mg pravastatin.

Effekten av pravastatinbehandling i de to aldersgruppene var omtrent lik. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C var 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (område: 67–363 mg/dl [1,7–9,4 mmol/l]) i pravastatingruppen sammenlignet med 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (område: 105–438 mg/dl [2,7–11,3 mmol/l]) i placebogruppen. Hos personer som fikk pravastatin, ble det ikke observert endringer i noen av de overvåkede endokrine parameterne [ACTH, kortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (jenter) eller testosteron (gutter)] sammenlignet med placebo. Det var ingen forskjeller i utviklingen, testikkelvolum eller Tanner-score sammenlignet med placebo. Den statistiske styrken for å påvise forskjeller mellom de to behandlingsgruppene var lav.

Langtidseffekten av pravastatinbehandling i barndommen når det gjelder reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder, er ikke klarlagt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pravastatin administreres peroralt og er i aktiv form. Det absorberes raskt, maksimalt serumnivå oppnås 1–1,5 timer etter inntak. Gjennomsnittlig absorberes 34 % av dosen, og absolutt biotilgjengelighet er 17 %.

Mat i gastrointestinalkanalen fører til redusert biotilgjengelighet, men den kolesterolsenkende effekten av pravastatin påvirkes ikke av samtidig matinntak.

Etter absorpsjon fra tarmen gjennomgår 66 % av pravastatin førstepassasje- metabolisme i leveren, som er det primære organet for kolesterolsyntese og clearance av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier viste at pravastatin transporteres inn i hepatocytene i større grad enn i andre celler.

Pga. den betydelige førstepassasjen i leveren har plasmakonsentrasjonen av pravastatin begrenset verdi for å forutsi den lipidsenkende effekten.

Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med inntatt dose.

Distribusjon

Ca. 50 % av sirkulerende pravastatin er bundet til plasmaproteiner.

Distribusjonsvolumet er ca. 0,5 l/kg.

En liten mengde pravastatin passerer over i human morsmelk.

Biotransformasjon og eliminasjon

Pravastatin metaboliseres ikke i signifikant grad av cytokrom P450 og er ikke substrat for eller hemmer av P-glykoprotein, men heller et substrat for andre transportproteiner.

Etter peroralt inntak utskilles 20 % av den initiale dosen via urin og 70 % via avføring.

Plasmaeliminasjonshalveringstid for peroral pravastatin er 1,5–2 timer.

Etter intravenøs administrasjon utskilles 47 % av dosen via nyrene og 53 % via gallen og ved biotransformasjon. Hovedmetabolitten av pravastatin er 3- α -hydroksi-isomeren. Denne metabolitten har 10–40 ganger lavere HMG-CoA-reduktasehemmende effekt enn moderstoffet.

Systemisk clearance av pravastatin er 0,81 l/time/kg og renal clearance er 0,38 l/time/kg, noe som tyder på tubulær utskillelse.

Risikogrupper

Barn

Gjennomsnittlige $C_{\max}$ - og AUC-verdier for pravastatin for barnepasienter samlet for alle aldre og begge kjønn, var tilsvarende de verdiene som ble observert hos voksne etter en peroral dose på 20 mg.

Leversvikt

Systemisk eksponering for pravastatin og metabolittene hos pasienter med alkoholbasert levercirrhose forsterkes med ca. 50 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen vesentlige forandringer ble sett hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Moderat og alvorlig nyresvikt kan imidlertid føre til doubling av systemisk eksponering for pravastatin og metabolittene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gjentatt-dose-toksisitet og reproduksjonstoksisitet, er det ingen risiko for pasienten annet enn det som kan forventes pga. den farmakologiske virkningsmekanismen.

Gjentatt-dose-toksisitetsstudier viser at pravastatin kan forårsake varierende grad av levertoksisitet og myopati. Generelt ble signifikante effekter på disse organer kun sett ved doser ≥ 50 ganger maksimal humandose i mg/kg.

In vitro og *in vivo* genetiske toksikologistudier har ikke vist tegn på mutagent potensial.

Hos mus viser en 2-års karsinogenitetsstudie med pravastatin i doser på 250 og 500 mg/kg/dag (≥ 310 ganger maksimal human dose i mg/kg), en statistisk signifikant økning i hyppighet av hepatocellulære karsinomer hos både hanner og hunner samt lungeadenomer kun hos hunner. Hos rotter viser en 2-års karsinogenitetsstudie med dose på 100 mg/kg/dag (= 125 ganger maksimal human dose i mg/kg) en statistisk signifikant økning i hyppighet av hepatocellulært karsinom kun hos hanner.

Ved administrering til unge rotter (postnatal dag [PND] 4 til 80) i doser på 5 til 45 mg/kg/dag, ble det observert fortynning av corpus callosum ved serumnivåer av pravastatin på omtrent ≥ 1 gang (AUC) den maksimale dose til barn og ungdom på 40 mg. Ved pravastatinnivåer på omtrent ≥ 2 ganger (AUC) for en dose på 40 mg til mennesker, ble det observert nevrologisk atferdsendring (forsterket skremselsrespons og flere feil under læring i vannlabyrint). Det ble ikke observert fortynning av corpus callosum hos rotter som fikk pravastatin (≥ 250 mg/kg/dag) i 3 måneder fra PND 35, noe som tyder på høyere sensitivitet hos yngre rotter. Årsaken til og betydningen av fortynning av corpus callosum og nevrologiske atferdsendringer hos unge rotter er ikke kjent.

Endrede spermie-endepunkter og redusert fertilitet ble observert hos hanner ved 335 ganger høyere doser (AUC) enn dosen til mennesker. NOEL (no-observed-effect-levels) for reproduksjons-endepunkter var 1 (hanner) og 2 (hunner) ganger høyere (AUC) enn ved dosen på 40 mg til mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kolloidal vannfri silika, laktosemonohydrat, povidon K25, natriumlaurylsulfat, krysskarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, vannfritt dinatriumfosfat, brunt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 mg tabletter:

Alu/alu blisterpakninger i bokser på 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x1 tabletter

40 mg tabletter:

Alu/alu blisterpakninger i bokser på 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 100 x 1 tabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S,
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Pravastatin Sandoz 20mg tabletter: 04-2431

Pravastatin Sandoz 40mg tabletter: 04-2432

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2004-08-18

Dato for siste fornyelse: 2009-08-18

10. OPPDATERINGSDATO

26.03.2024