

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pravastatin Teva 10 mg tabletter
Pravastatin Teva 20 mg tabletter
Pravastatin Teva 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 10 mg pravastatinnatrium.
Hver tablett inneholder 20 mg pravastatinnatrium.
Hver tablett inneholder 40 mg pravastatinnatrium.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

10 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 52,72 mg laktose.

20 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 105,46 mg laktose.

40 mg tabletter:
Hver tablett inneholder 210,90 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

10 mg tabletter:
Rosa, marmorert, rund, svakt konveks tablett med delestrek på begge sider.

20 mg tabletter:
Lysegul, rund, svakt konveks tablett med delestrek på begge sider.

40 mg tabletter:
Lysegrønn, rund, svakt konveks tablett med delestrek på begge sider.

Tabletten kan deles i like halvdeler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hyperkolesterolemi

Behandling av primær hyperkolesterolemi eller blandet dyslipidemi, som tillegg til diett når kost- og ikke-farmakologisk behandling (f.eks. mosjon, vektreduksjon) ikke gir tilstrekkelig respons.

Primærforebygging

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med moderat eller alvorlig hyperkolesterolemi og med høy risiko for initiell kardiovaskulære hendelse, som tillegg til diett (se pkt. 5.1).

Sekundærforebygging

Reduksjon av kardiovaskulær mortalitet og morbiditet hos pasienter med tidligere myokardinfarkt (MI) eller ustabil angina pectoris og med enten normale eller økte kolesterolnivåer, som tillegg til annen behandling av risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Posttransplantasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Før behandling med Pravastatin Teva påbegynnes, bør sekundære årsaker til hyperkolesterolemi utelukkes, og pasienter bør settes på en standardisert lipidsenkende diett som bør fortsette under behandling.

Hyperkolesterolemi

Anbefalt doseringsområde er 10-40 mg én gang daglig. Terapeutisk respons sees innen én uke, og full effekt av en gitt dose inntreffer i løpet av fire uker. Lipidmålinger bør derfor gjøres jevnlig og dosen justeres tilsvarende. Maksimal daglig dose er 40 mg.

Kardiovaskulær forebygging

Den eneste start- og vedlikeholdsdosen som er studert i gjennomførte forebyggende morbiditet- og mortalitetsstudier, er 40 mg daglig.

Dosering etter transplantasjon

Etter **organtransplantasjon** anbefales en startdose på 20 mg daglig hos pasienter som får immunsuppressiv behandling (se pkt. 4.5). Dosen kan justeres opp til 40 mg under nøye medisinsk tilsyn avhengig av respons for lipidparametrene (se pkt. 4.5).

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

Anbefalt dosering for barn 8-13 år er 10-20 mg en gang daglig da doser over 20 mg ikke er tilstrekkelig studert. For ungdom 14-18 år anbefales 10-40 mg en gang daglig (bruk hos barn og jenter i fertil alder, se pkt. 4.6; for studieresultater se pkt. 5.1). Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data for barn under 8 år.

Eldre pasienter

Dosetilpasning er ikke nødvendig hos disse pasientene med mindre det foreligger andre predisponerende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Svekket nyre- eller leverfunksjon

Hos pasienter med moderat til alvorlig svekket nyrefunksjon eller signifikant svekket leverfunksjon anbefales en startdose på 10 mg daglig. Dosen bør justeres i henhold til respons for lipidparametrene og under nøye medisinsk tilsyn.

Samtidig behandling

Den lipidsenkende effekten av Pravastatin Teva på totalkolesterol og LDL-kolesterol (LDL-C) økes ved kombinasjon med ett gallesyrebindende resin (f.eks. kolestyramin, kolestipol). Pravastatin Teva bør gis enten én time før eller minst fire timer etter resinet (se pkt. 4.5).

For pasienter som får ciklosporin med eller uten andre immunsuppressive legemidler, bør behandlingen starte med 20 mg pravastatin én gang daglig og titreres forsiktig opp til 40 mg (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

Pravastatin Teva gis oralt én gang daglig, helst om kvelden, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv leversykdom, inkludert vedvarende forhøyede serumtransaminaser (økning over tre ganger øvre normalgrense) uten kjent årsak (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pravastatin er ikke vurdert hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Behandling er ikke egnet for hyperkolesterolemi som skyldes økt HDL-kolesterol.

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

Nytte/risiko av behandlingen må vurderes nøye av lege før behandlingen startes hos barn som ikke har kommet i puberteten.

Leversykdommer

Som for andre lipidsenkende legemidler, er moderate økninger i levertransaminasenivåer observert. I de fleste tilfellene har levertransaminasenivåene returnert til utgangsverdi uten behov for seponering av behandlingen. Spesiell forsiktighet bør utvises hos pasienter som utvikler forhøyede aminotransferase verdier, og behandlingen bør seponeres dersom alanin- og aspartataminotransferasene (ALAT og ASAT) stiger over tre ganger øvre normalgrense og forblir på dette nivået.

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av fatal og ikke-fatal leversvikt hos pasienter som tar statiner, inkludert pravastatin etter markedsføring. 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 tidligere leversykdom eller stort alkoholinntak.

Muskelsykdommer

Som for andre HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner), er pravastatin assosiert med utløsning av myalgi, myopati og i svært sjeldne tilfeller rabdomyolyse. Myopati må vurderes hos alle pasienter som får statinbehandling og som utvikler uforklarlige muskelsymptomer som smerte eller ømhet, muskelsvakhet eller kramper. I slike tilfeller bør kreatinkinase (CK) måles (se nedenfor). Statinbehandling bør avsluttes midlertidig når CK-nivåene er mer enn fem ganger over øvre normalgrense eller ved alvorlige kliniske symptomer. Svært sjelden (omtrent 1 tilfelle per 100.000 pasientår) kan rabdomyolyse oppstå, med eller uten sekundær nyreinsuffisiens. Rabdomyolyse er en akutt potensielt fatal tilstand i skjelettmuskulatur, som kan oppstå når som helst under behandling og som karakteriseres av massiv muskelnedbrytning assosiert med kraftig økning i CK (vanligvis mer enn 30 eller 40 ganger over øvre normalgrense), hvilket fører til myoglobinuri.

Risikoen for myopati ved bruk av statiner er tilsynelatende avhengig av systemisk tilgjengelighet og kan derfor variere for ulike legemidler (avhengig av lipofilisitet og farmakokinetiske forskjeller samt dose og mulighet for legemiddelinteraksjoner). Selv om det ikke foreligger muskulære kontraindikasjoner mot forskrivning av statiner, kan visse predisponerende faktorer som inkluderer høy alder (> 65), ukontrollert hypotyreose og nedsatt nyrefunksjon øke risikoen for muskulær toksisitet og grundig evaluering av nytte/risiko samt klinisk overvåking bør derfor utføres. Hos disse pasientene er CK-målinger indisert før start av statinbehandling (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.

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 Teva skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-)administrert er rapportert.

Risikoen og alvorlighetsgraden av muskulære lidelser ved statinbehandling øker ved samtidig administrasjon av interagerende legemidler, slik som ciklosporin, klaritromycin og andre makrolider, eller niacin. Bruk av fibrater alene er i enkelte tilfeller assosiert med myopati. Kombinert bruk av statin og fibrat bør generelt unngås. En økning i tilfeller av myopati er også beskrevet hos pasienter som får andre statiner i kombinasjon med hemmere av cytokrom P450-metabolismen. Dette kan skyldes farmakokinetiske interaksjoner som ikke er dokumentert for pravastatin (se pkt. 4.5). Muskelsymptomer som er assosiert med statinbehandling, går vanligvis over etter seponering av statinbehandlingen.

Fusidinsyre

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 gjenopptas syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

I spesielle tilfeller, der 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 medisinsk overvåkning.

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

Målinger av CK og tolkning

Rutineovervåking av CK og andre muskelenzymnivåer anbefales ikke hos asymptomatiske pasienter på statinbehandling. Måling av CK er derimot anbefalt før oppstart av statinbehandling hos pasienter med spesielle predisponerende faktorer og hos pasienter som utvikler muskulære symptomer ved statinbehandling, slik beskrevet nedenfor. Hvis CK-nivåene er signifikant forhøyede ved baseline (> fem ganger øvre normalgrense), bør CK-nivåene måles på nytt fem til syv dager senere for å bekrefte resultatet. Målte CK-nivåer bør tolkes i sammenheng med andre potensielle faktorer som kan forårsake forbigående muskelskade, som f.eks. overdreven trening eller muskeltraume.

Før behandlingsstart

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med predisponerende faktorer som svekket nyrefunksjon, hypotyreoidisme, tidligere muskulær toksisitet ved bruk av statin eller fibrat, egen eller familiær anamnese av arvelige muskelsykdommer eller alkoholmisbruk. I disse tilfellene bør CK-nivåene måles før behandlingsstart. CK-målinger bør også vurderes før behandlingsstart hos pasienter som er over 70 år, spesielt hvis det foreligger andre predisponerende faktorer hos denne gruppen. Behandling bør ikke startes hvis CK-nivåene er signifikant forhøyet (> fem ganger øvre normalgrense) ved baseline, og CK-nivåene bør måles på nytt etter fem til syv dager. Utgangsnivå av CK kan også være nyttig referanse i tilfelle senere økninger under statinbehandlingen.

Under behandling

Pasienter bør rådes til umiddelbart å rapportere uforklarlige muskelsmerter, ømhet, svakhet eller kramper. I slike tilfeller bør CK-nivåene måles. Hvis disse har økt markant (> fem ganger øvre normalgrense), bør statinbehandling avbrytes. Seponering av behandlingen bør også vurderes hvis muskelsymptomene er alvorlige og forårsaker daglig ubehag selv om CK-økningen forblir ≤ fem ganger øvre normalgrense. Reintroduksjon til statinbehandling med laveste dose og nøye oppfølging kan vurderes dersom symptomene bedres og CK-nivåene returnerer til normalt. Hvis

arvelig muskulær sykdom mistenkes hos slike pasienter, anbefales det ikke å gjenoppstarte statinbehandling.

Interstitiell lungesykdom

Enkeltilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert ved bruk av enkelte statiner, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomer på dette kan være dyspnø, uproduktiv hoste og generelt nedsatt helsetilstand (trøtthet, vekttap og feber). Dersom det er mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, må behandling med statin seponeres.

Diabetes Mellitus

Det finnes data som tyder på at statiner som gruppe øker blodsukkeret hos noen pasienter med risiko for fremtidig diabetes. Dette kan medføre et behandlingstrengende hyperglykemisk nivå. Risikoen oppveies likevel av statinenes reduksjon av vaskulær risiko og bør derfor ikke være en grunn for å avslutte statinbehandlingen. Risikopasienter (fastende blodsukker mellom 5,6 og 6,9 mmol/l, en BMI > 30 kg/m², forhøyde triglyserider, hypertensjon) bør monitoreres både klinisk og biokjemisk etter gjeldende retningslinjer.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (total lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fibrater

Bruk av fibrater alene er i enkelte tilfeller assosiert med myopati. En økt risiko for muskelrelaterte bivirkninger, inkludert rabdomyolyse, er rapportert når fibrater er gitt samtidig med andre statiner. Disse bivirkningene kan ikke utelukkes ved bruk av pravastatin, og samtidig bruk av pravastatin og fibrater (f.eks. gemfibrosil, fenofibrat) bør derfor generelt unngås (se pkt. 4.4). Hvis denne kombinasjonen anses som nødvendig, må pasienter på et slikt regime, gjennomgå grundig klinisk overvåking og CK-monitorering.

Kolestyramin/kolestipol

Samtidig administrasjon resulterte i omtrent 40 til 50 % nedgang i biotilgjengeligheten av pravastatin. Det var ingen klinisk signifikant nedgang i biotilgjengelighet eller terapeutisk effekt når pravastatin ble administrert én time før eller fire timer etter kolestyramin eller én time før kolestipol (se pkt. 4.2).

Ciklosporin

Samtidig administrasjon av pravastatin og ciklosporin fører til omtrent fire ganger økning av systemisk tilgjengelig pravastatin. Hos noen pasienter kan imidlertid økningen av tilgjengelig pravastatin bli enda høyere. Klinisk og biokjemisk monitorering av pasienter som får denne kombinasjonen, anbefales (se pkt. 4.2).

Vitamin K-antagonister

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere, kan oppstart av behandling eller doseøkning av pravastatin hos pasienter som samtidig behandles med vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin eller andre kumarin-antikoagulanter), føre til en økning i internasjonal normalisert ratio (INR). Seponering eller nedtitrering av pravastatin kan føre til en reduksjon i INR. I slike situasjoner er hensiktsmessig monitorering av INR nødvendig.

Makrolider

Makrolider har potensiale til å øke statineksponering når de brukes i kombinasjon. Pravastatin bør brukes med forsiktighet med makrolideantibiotika (f.eks. erytromycin, klaritromycin, roksitromycin)

på grunn av økt risiko for myopati.

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

Warfarin og andre orale antikoagulanter

Biotilgjengelighetsparametre for pravastatin ved steady state ble ikke endret etter administrasjon av warfarin. Vedvarende dosering av de to produktene ga ingen endringer i den antikoagulerende effekten av warfarin.

Fusidinsyre

Risiko for myopati inkludert rabdomyolyse kan økes ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge deler) er ikke kjent. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, må behandling med pravastatin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre. Se også pkt. 4.4.

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 kaukasere.

Rifampicin

I en interaksjonsstudie der pravastatin ble gitt sammen med rifampicin, ble det sett en nesten 3-dobling av pravastatin AUC og $C_{\max}$. Det må derfor 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 intensivt klinisk og biologisk overvåking er påkrevet de første ukene av behandlingen.

Preparater som metaboliseres via cytokrom P450

Pravastatin metaboliseres ikke i klinisk signifikant grad av cytokrom P450-systemet. Produkter som metaboliseres av, eller hemmer cytokrom P450-systemet, kan derfor legges til et stabilt legemiddelregime med pravastatin uten å forårsake signifikante endringer i plasmanivået av pravastatin. Dette er også sett for andre statiner. Fravær av signifikante farmakokinetiske interaksjoner med pravastatin er spesifikt vist for en rekke preparater, spesielt de som er substrater/hemmere av CYP3A4, f.eks. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, proteasehemmere, grapefruktjuice og CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol).

Andre preparater

Ingen statistisk signifikante forskjeller i biotilgjengelighet ble observert i interaksjonsstudier når pravastatin ble gitt samtidig med acetylsalisylsyre, antacida (når disse ble gitt en time før pravastatin), nikotinsyre eller probukol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Pravastatin er kontraindisert under graviditet og bør kun gis til fertile kvinner dersom det er usannsynlig at de vil bli gravide og de har blitt informert om den mulige risikoen. Det må gis spesiell oppmerksomhet til unge jenter i fertil alder, slik at de er innforstått med farene ved pravastatinbehandling i et svangerskap. Dersom en pasient planlegger å bli gravid eller blir gravid, må legen informeres umiddelbart, og pravastatin bør seponeres på grunn av mulig risiko for fosteret (se pkt. 4.3).

Amming

En liten mengde pravastatin skilles ut i human morsmelk, og pravastatin er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pravastatin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det bør like fullt tas hensyn til at svimmelhet og synsforstyrrelser kan oppstå under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningsfrekvens er inndelt i følgende grupper: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Kliniske studier

Pravastatin er studert ved doser på 40 mg i syv randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier som inkluderte 21 000 pasienter som fikk pravastatin (N= 10 764) eller placebo (n = 10 719), hvilket representerer mer enn 47 000 pasientårs eksponering for pravastatin. Over 19 000 pasienter ble fulgt i median 4,8 – 5,9 år.

Følgende bivirkninger ble rapportert; ingen av disse forekom mer enn 0,3 % hyppigere i pravastatingruppen sammenlignet med placebogruppen.

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: Svimmelhet, hodepine, søvnforstyrrelser, insomnia.

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: Synsforstyrrelser (inkludert tåkesyn og diplopi).

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige: Dyspepsi/sure oppstøt, magesmerter, kvalme/oppkast, konstipasjon, diaré, flatulens.

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: Pruritus, utslett, urtikaria, hodebunn-/hårnormaliteter (inkludert alopesi).

Sykdommer i nyre og urinveier:

Mindre vanlige: Unormal urinering (inkludert dysuri, hyppig vannlating, nokturni).

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Mindre vanlige: Seksuell dysfunksjon.

Generelle lidelser og lidelser på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: Slapphet.

Hendelser av spesiell klinisk interesse

Skjelettmuskulatur

Effekt på skjelettmuskulatur, f.eks. muskelskjelettsmerter, inkludert artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelsvakhet og økte CK-nivåer, er rapportert i kliniske studier. Forekomsten av myalgi (1,4 % for

pravastatin versus 1,4 % for placebo) og muskelsvakhet (0,1 % for pravastatin versus 0,1 % for placebo) samt insidensen av CK-nivåer over tre ganger øvre normalgrense og over ti ganger 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 tilsvarende placebonivå (henholdsvis 1,6 % for pravastatin versus 1,6 % for placebo og 1,0 % for pravastatin versus 1,0 % for placebo) (se pkt. 4.4).

Effekt på lever

Det er rapportert økning i serumtransaminaser. I de tre placebokontrollerte langtidsstudiene CARE, WOSCOPS og LIPID forekom unormale ALAT- og ASAT-nivåer (over tre ganger øvre normalgrense) med samme frekvens ($\leq 1,2$ %) i begge behandlingsgruppene.

Etter markedsføring

I tillegg til ovennevnte bivirkninger er følgende rapportert som erfaring etter markedsføring av pravastatin:

Nevrologiske sykdommer:

Svært sjeldne: Perifer polyneuropati, spesielt ved langvarig bruk, parestesier.

Ikke kjent: Myasthenia gravis.

Øyesykdommer:

Ikke kjent: Okulær myasteni.

Forstyrrelser i immunsystemet:

Svært sjeldne: Hypersensitivitetsreaksjoner: Anafylakse, angioødem, lupus erythematosus-lignende syndrom.

Gastrointestinale sykdommer:

Svært sjeldne: Pankreatitt.

Sykdommer i lever og galleveier:

Svært sjeldne: Gulsott, hepatitt, fulminant hepatisk nekrose.

Ikke kjent: fatal og ikke-fatal leversvikt

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Svært sjeldne: Rabdomyolyse som kan assosieres med akutt nyresvikt sekundært til myoglobinuri, myopati (se pkt. 4.4), myositt, polymyositt.

Mindre vanlige: senelidelser, spesielt senebetennelse, noen ganger komplisert ved ruptur.

Ikke kjent: muskelruptur

Hud- og underhudssykdommer:

Sjeldne: Fotosensitivitetsreaksjoner

Svært sjeldne: Dermatomyositt

Ikke kjent: Utslett, inkludert lichenoid utslett

Klasseeffekter

- Mareritt
- Hukommelsestap
- Depresjon
- Enkelte tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4)
- Diabetes Mellitus: frekvens er avhengig av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende glukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon i anamnesen).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Ikke kjent: immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4).

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

Det er per i dag begrenset erfaring med overdosering av pravastatin. Det er ingen spesifikk behandling ved overdosering. Dersom overdosering skulle inntreffe, bør pasienten behandles symptomatisk og passende støttebehandling iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe

Lipidmodifiserende middel, vanlig/HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10A A03

Virkningsmekanisme

Pravastatin er en kompetitiv hemmer av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktase, enzymet som katalyserer det tidlige hastighetsbestemmende trinnet i kolesterolsyntesen. Pravastatin virker lipidsenkende via to mekanismer: Via den reversible og spesifikt kompetitive hemmingen av HMG-CoA-reduktase oppnås moderat reduksjon i syntesen av intracellulært kolesterol. Dette fører til en økning i antall LDL-reseptorer på celleoverflaten og øker reseptormediert katabolisme og fjerning av sirkulerende LDL-kolesterol.

Videre hemmer pravastatin LDL-produksjon ved å hemme den hepatiske syntesen av VLDL-kolesterol, som er forløperen for LDL-kolesterol.

Både hos friske individer og pasienter med hyperkolesterolemi, senker pravastatin natrium følgende lipidverdier: Totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglyserider, mens HDL-kolesterol og apolipoprotein A forøkes.

Klinisk effekt og sikkerhet

Primærprevensjon

WOSCOPS var en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert studie med 6.595 mannlige pasienter i alderen 45 til 64 år med moderat til alvorlig hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) og uten tidligere hjerteinfarkt (MI). Disse ble i gjennomsnitt behandlet i 4,8 år med 40 mg pravastatin daglig eller placebo som tillegg til diett. Hos pasienter som ble behandlet med pravastatin natrium, viste resultatene:

- reduksjon i mortalitetsrisiko som en følge av koronarsykdom og ikke-dødelig MI (relativ risikoreduksjon (RRR) var 31 %; $p = 0,0001$ med en absolutt risiko på 7,9 % i placebogruppen og 5,5 % i pravastatingruppen). Effekt på disse kumulative forekomstene av kardiovaskulære hendelsene ble sett allerede etter seks måneders behandling;
- reduksjon i totalt antall dødsfall som skyldes en kardiovaskulær hendelse (RRR 32 %; $p = 0,03$);
- når risikofaktorer ble tatt hensyn til, ble RRR på 24 % ($P = 0,039$) observert også for total mortalitet hos pasienter som ble behandlet med pravastatin;
- reduksjon i relativ risiko for myokardial revaskularisering (CABG eller koronar angioplastikk) med 37 % ($p = 0,009$) og koronar angiografi med 31 % ($p = 0,007$).

Fordelen med behandling i henhold til ovennevnte kriterier er ikke kjent hos pasienter over 65 år da disse ikke kunne inkluderes i studien.

Da det ikke finnes data for pasienter med hyperkolesterolemi assosiert med triglyseridnivåer over 6 mmol/l (5,3 g/l) etter åtte uker med diett i denne studien, er eventuell fordel av pravastatinbehandling heller ikke fastslått for denne pasientgruppen.

Sekundærprevensjon

LIPID-studien var en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, multisenterstudie som sammenlignet effekt av pravastatin (40 mg en gang daglig) med placebo hos 9.014 pasienter i alderen 31 til 75 år med 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]), med varierende triglyseridnivåer på opptil 443 mg/dl [5,0 mmol/l] og med tidligere MI eller ustabil angina pectoris i de foregående 3 til 36 månedene. Pasientene ble i gjennomsnitt behandlet i 5,6 år.

Behandling med pravastatin ga en signifikant reduksjon i relativ risiko for koronar hjertesykdom på 24 % ($p = 0,0004$, med absolutt risiko på 6,4 % i placebogruppen og 5,3 % i pravastatingruppen) og for koronare hendelser (enten dødsfall pga. koronar hjertesykdom eller ikke-fatal MI) på 29 % ($p < 0,0001$). Hos pasienter som ble behandlet med pravastatin, viste resultatene:

- reduksjon i relativ risiko for total mortalitet på 23 % ($p < 0,0001$) og kardiovaskulær mortalitet på 25 % ($p < 0,0001$);
- reduksjon i relativ risiko for myokardial revaskularisering (CABG eller PTCA) på 20 % ($p < 0,0001$);
- reduksjon i relativ risiko for slag på 19 % ($p = 0,048$).

CARE-studien var en randomisert, dobbelblind, placebokontrollert, studie som sammenlignet effekt av pravastatin (40 mg én gang daglig) på dødsfall pga. koronar hjertesykdom og ikke-fatal MI hos 4.159 pasienter i alderen 21 til 75 år med normale totalkolesterolnivåer (gjennomsnittlig baseline totalkolesterol < 240 mg/dl). Pasientene hadde hatt MI i løpet av de foregående 3 til 20 månedene og ble behandlet i gjennomsnitt i 4,9 år. Behandling med pravastatin ga signifikant reduksjon i:

- andelen tilbakevendende koronare hendelser (enten dødsfall pga. koronar hjertesykdom eller ikke-fatal MI) på 24 % ($p = 0,003$; 13,3 % for placebo versus 10,4 % for pravastatin);
- relativ risiko for revaskularisering (CABG eller PTCA) på 27 % ($p < 0,0001$).

Relativ risiko for slag ble også redusert med 32 % ($p = 0,032$) og slag eller TIA (transient ischaemic attack) i kombinasjon med 27 % ($p = 0,02$).

Fordelen med behandling i henhold til ovennevnte kriterier er ikke kjent hos pasienter over 75 år da disse ikke kunne inkluderes i CARE- og LIPID-studiene.

Da det ikke finnes data for pasienter med hyperkolesterolemi assosiert med triglyseridnivåer over 4 mmol/l (3,5 g/l) eller mer enn 5 mmol/l (4,45 g/l) etter fire eller åtte uker diett i CARE- og LIPID-studiene, er eventuell fordel av pravastatinbehandling heller ikke fastslått for denne pasientgruppen.

I CARE- og LIPID-studiene fikk omtrent 80 % av pasientene acetylsalisylsyre (ASA) som del av behandlingen.

Hjerte- og nyretransplantasjon

Effekten av pravastatin hos pasienter som får immunsuppressiv behandling:

- Hjertetransplanterte ble vurdert i en prospektiv, randomisert, kontrollert studie ($n = 97$). Pasientene fikk samtidig behandling med standard immunsuppressivt regime bestående av ciklosporin, prednison og azatioprin og enten pravastatin (20-40 mg) eller ingen statin. Behandling med pravastatin ga signifikant reduksjon i forekomsten av hjertefrastøtning med hemodynamisk kompromiss ved ett år, økte ett års overlevelse ($p = 0,025$) og reduserte risikoen for koronar vaskulopati hos transplanterte, fastslått ved angiografi eller obduksjon ($p = 0,049$).
- Nyretransplanterte ble vurdert i en prospektiv, ikke-kontrollert, ikke-randomisert studie ($n = 48$) av fire måneders varighet. Pasientene fikk samtidig behandling med standard immunsuppressivt regime bestående av ciklosporin og prednison og enten pravastatin (20 mg) eller ingen statin. Hos pasienter som hadde gjennomgått nyretransplantasjoner, ga pravastatin signifikant reduksjon både i insidens av gjentatte frastøtningsepisoder og insidens av biopsiverifiserte akutte frastøtningsepisoder samt bruk av pulsinjeksjoner av både prednisolon og Muromonab-CD3.

Pediatrik populasjon

Barn og ungdom (8-18 år)

En dobbelt-blind placebo-kontrollert studie blant 214 barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi ble gjennomført over 2 år. Barn (8-13 år) ble randomisert til placebo (n=63) eller 20 mg pravastatin en gang daglig (n=65) og ungdommer (14-18 år) ble randomisert til placebo (n=45) eller 40 mg pravastatin en gang daglig (n=41).

Inklusjonskriterium i studiene var en forelder med enten klinisk eller molekylær diagnose på familiær hyperkolesterolemi. Gjennomsnittlig baseline LDL-C-verdi var 239 mg/dl (6,2 mmol/l) i pravastatingruppen (151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) og 237 mg/dl (6,1 mmol/l) i placebogruppen (154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Det var en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i LDL-C på - 22,9 % og i total kolesterol på - 17,2 % (pooled data analyse) hos både barn og ungdom, svarende til effektdokumentasjonen for voksne på 20 mg pravastatin.

Effekten av pravastatinbehandlingen var tilsvarende i de to aldersgruppene. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C var 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) i pravastatingruppen sammenlignet med 236 mg/dl (6,1 mmol/l) 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) i placebogruppen. Hos pasienter som fikk pravastatin ble det ikke sett endringer i endokrine parametre [ACHT, kortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, østradiol (jenter), testosteron (gutter)] sammenlignet med placebo. Det var ingen forskjeller i utviklingen, testikkelvolum eller Tanner score i forhold til placebo. Den statistiske styrken for å påvise forskjeller mellom behandlingsgruppene var lav.

Det finnes foreløpig ingen langtidsdata for pravastatin hos barn som kan vise redusert morbiditet og mortalitet i voksen alder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Pravastatin gis oralt i sin aktive form. Det absorberes raskt. Maksimal serumkonsentrasjon nås 1-1,5 timer etter inntak. Gjennomsnittlig absorberes 34 % av den oralt administrerte dosen med en absolutt biotilgjengelighet på 17 %.

Samtidig tilstedeværelse av mat i gastrointestinaltraktus fører redusert biotilgjengelighet, men den kolesterolsenkende effekten av pravastatin er den samme uansett om det blir tatt med eller uten mat.

Etter absorpsjon gjennomgår 66 % av pravastatin en første-passasje-eliminering i leveren, som er både primært virkested og primært sted for kolesterolsyntese og clearance av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier har vist at pravastatin transporteres inn i hepatocytter og i langt mindre grad inn i andre celler.

Tatt i betraktning den omfattende første-passasje-elimineringen gjennom leveren har plasmakonsentrasjoner av pravastatin bare begrenset verdi til å forutsi en lipidsenkende effekt. Plasmakonsentrasjon er proporsjonal med administrert dose.

Distribusjon

Omtrent 50 % av sirkulerende pravastatin er bundet til plasmaproteiner.

Distribusjonsvolumet er ca. 0,5 l/kg.

En liten mengde pravastatin går over i morsmelk.

Metabolisme og eliminering

Pravastatin metaboliseres ikke i vesentlig grad av cytokrom P450. Videre ser det ikke ut til å være verken substrat eller hemmer av P-glykoprotein, men er heller substrat for andre transportproteiner.

Etter oral administrasjon skilles 20 % av initial dose ut via urin og 70 % via feces.

Elimineringshalveringstid i plasma for oral pravastatin er 1,5-2 timer.

Etter intravenøs administrasjon skilles 47 % av dosen ut ved renal ekskresjon og 53 % via biliær ekskresjon og biotransformasjon. Det viktigste nedbrytningsproduktet av pravastatin er en 3- α -hydroksyisomermetabolitt. Denne metabolitten har en tiendedel til en førtiendedel HMG-CoA

reduktasehemmer-aktivitet i forhold til modersubstansen.

Systemisk clearance av pravastatin er 0,81 l/t/kg og renal clearance er 0,38 l/t/kg, hvilket indikerer tubulær sekresjon.

Risikogrupper

Barn: gjennomsnittlig pravastatin C_{max} og AUC verdier for barn samlet for alle aldre og begge kjønn var tilsvarende de verdiene som er observert hos voksne etter 20 mg oral dose.

Leversvikt: hos pasienter med cirrhose som skyldes alkoholbruk, er systemisk eksponering for pravastatin og metabolitter økt med omtrent 50 % sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Svekket nyrefunksjon: det er ikke observert vesentlige endringer hos pasienter med mild nyresvekkelse. Alvorlig og moderat nyreinsuffisiens kan riktignok føre til en fordobling i systemisk eksponering for pravastatin og metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet foreligger det ingen annen risiko for pasienten enn det som er forventet ut fra farmakologisk virkningsmekanisme.

Tester ved gjentatt dosering indikerer at pravastatin kan indusere varierende grad av hepatotoksitet og myopati. Relevante effekter på disse vevene ble generelt bare sett ved doser på ≥ 50 ganger maksimal human dose angitt i mg/kg.

In vitro og *in vivo* genetiske toksikologistudier har ikke vist mutagent potensiale.

En to års karsinogenitetsstudie hos mus viste at pravastatin 250 og 500 mg/kg/dag (≥ 310 ganger maksimal human mg/kg dose) ga en statistisk signifikant økning i insidensen av hepatocellulære karsinomer hos hunndyr og hanndyr og lungeadenomer bare hos hunndyr. En to års karsinogenitetsstudie hos rotte viste at doser på 100 mg/kg/dag (125 ganger maksimal human mg/kg dose) ga en statistisk signifikant økning i insidensen av hepatocellulære karsinomer bare hos hanndyr.

Ved administrering av 5 til 45 mg/kg/dag til unge rotter (postnataldag [PND] 4 til 80), ble det observert at corpus callosum ble tynnere ved serumpravastatin-nivåer på omtrent ≥ 1 gang (AUC) maksimal pediatrik- og voksendose på 40 mg. Ved pravastatin-nivåer på omtrent ≥ 2 ganger (AUC) human dose på 40 mg, ble det observert endringer i nevrologisk oppførsel (økt respons ved skremming og flere feil i vannlabyrint). Ingen fortykning av corpus callosum ble observert hos rotter dosert med pravastatin (≥ 250 mg/kg/dag) fra PND 35 i 3 måneder, og antyder økt sensitivitet hos yngre rotter. Årsak og betydning av tynning av corpus callosum og effekter på nevrologisk oppførsel er ukjent.

Endrede spermie-endepunkter og redusert fertilitet ble observert hos hanner ved 335 ganger (AUC) den humane dosen. Ikke-påvist-effekt-nivået for reproduktive endepunkter var 1 (hann) og 2 (hunn) ganger (AUC) den 40 mg humane dosen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

10 mg:

Laktose

Povidon (PVP K-30)

Krysspovidon

Kalsiumhydrogenfosfat (E341)

Rødt jernoksid (E172)

Natriumstearylfulmarat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Krysskarmellosenatrium (E466)

20 mg:

Laktose

Povidon (PVP K-30)

Krysspovidon

Kalsiumhydrogenfosfat (E341)

Gult jernoksid (E172)

Natriumstearylfulmarat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Krysskarmellosenatrium (E466)

40 mg:

Laktose

Povidon (PVP K-30)

Krysspovidon

Kalsiumhydrogenfosfat (E341)

Kinolingult (E104)

Briljantblått FCF (E133)

Natriumstearylfulmarat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Krysskarmellosenatrium (E466)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 mg:

Gjennomsiktige PVC-PE-PVdC/aluminium blisterpakninger: 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200
tabletter. Sykehuspakninger à 50 x 1 tabletter som enkeltdoser.

20 mg:

Gjennomsiktige PVC-PE-PVdC/aluminium blisterpakninger: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200
tabletter. Sykehuspakninger à 50 x 1 tabletter som enkeltdoser.

40 mg:

Gjennomsiktige PVC-PE-PVdC/aluminium blisterpakninger: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200
tabletter. Sykehuspakninger à 50 x 1 tabletter som enkeltdoser.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 04-2883
20 mg: 04-2884
40 mg: 04-2885

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2005-02-14
Dato for siste fornyelse: 2008-11-31

10. OPPDATERINGSDATO

06.03.2024