

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lipostat 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg pravastatiinnaatriumi.

INN. Pravastatinum

Abiained vt 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Lipostat 20 mg tablett: kollakas, pikliku kujuga kaksikkumer tablett kahe sälguga pikemal küljel, mille ühele poole on pressitud 20.

Sälgud on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

Esmase hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi lisaks dieedile, kui dieet ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Primaarne preventatsioon

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine täiendavalt dieedile mõõduka ja raske hüperkolesteroleemiaga patsientidel ning esimesest kardiovaskulaarsest atakist enim ohustatud patsientidel (vt lõik 5.1).

Sekundaarne preventatsioon

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine müokardiinfarkti või ebastabiilse stenokardia anamneesiga patsientidel, kellel on kolesteroolisisaldus veres normaalne või suurenenud, täiendavalt muude riskifaktorite korrigeerimisele (vt lõik 5.1).

Transplantatsioonijärgselt

Transplantatsioonijärgse hüperlipideemia vähendamine patsientidel, kes saavad immuunsupressiivset ravi pärast organtransplantatsiooni (vt lõigud 4.2, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne Lipostat-ravi alustamist tuleb välistada hüperkolesteroleemia sekundaarsed põhjused ning patsient tuleb viia tavapärasele lipiidide sisaldust alandavale dieedile, mis peab jätkuma paralleelselt raviga.

Lipostat'i tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas, eelistatult õhtul, kas koos toiduga või ilma.

Hüperkolesteroleemia: soovitatav annus on 10...40 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb ühe nädala jooksul ning manustatud annuse täielik toime saabub nelja nädala jooksul. Seega tuleb lipiidide taset regulaarset mõõta ning annust vastavalt kohandada. Maksimaalne ööpäevane annus on 40 mg.

Kardiovaskulaarne preventatsioon: kõigis haigestumuse ja suremuse ennetamise uuringutes on olnud ainsaks uuritud alg- ja säilitusannuseks 40 mg ööpäevas.

Transplantatsioonijärgne annustamine: pärast organtransplantatsiooni on immuunsupressante saavatel patsientidel soovituslikuks algannuseks 20 mg ööpäevas (vt lõik 4.5). Olenevalt lipiidide tasemest võib meditsiinilise jälgimise tingimustes suurendada ööpäevast annust kuni 40 mg (vt lõik 4.5).

Lapsed ja noorukid (8...18 aastased) heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga: Lastele vanuses 8...13 aastat on soovitatav annus 10...20 mg üks kord päevas, kuna suuremat annust kui 20 mg ei ole sellel populatsioonil uuritud. Noorukitele vanuses 14...18 aastat on soovitatav annus 10...40 mg üks kord päevas (lapsed ja tütarlapsed pärast menarhet, vt. 4.6, uuringu tulemused vt 5.1).

Eakad inimesed: riskifaktorite puudumisel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- või maksakahjustus: mõõduka või raske neerukahjustuse või olulise maksakahjustusega patsientidel on soovitatavaks algannuseks 10 mg ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt lipiidide tasemele ning jälgida meditsiiniliselt.

Kaasuv ravi: Lipostat'i lipiidide taset vähendavat toimet üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli osas soodustab samaaegne sapphappeid siduvate vaikude (nt kolestüramiini või kolestipooli) kasutamine. Lipostat'i tuleb manustada kas üks tund enne või vähemalt neli tundi pärast vaigu manustamist (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad tsüklosporiinravi kas koos teiste immuunsupressantidega või monoteerapiana, tuleb samaaegset pravastatiinravi alustada annusega 20 mg üks kord ööpäevas ning tiitrimist ööpäevase annuseni 40 mg peab teostama ettevaatusega (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Maksahaigus, sealhulgas ebaselge etioloogiaga seerumi transaminaaside püsiv kolmekordne tõus normi ülemisest piirist (vt lõik 4.4).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pravastatiini ei ole uuritud homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel. Ravi ei ole soovitatav juhul, kui hüperkolesteroleemia on tingitud kõrge HDL-kolesterooli tasemest. Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, ei soovitata ka pravastatiini kasutada kombinatsioonis fibraatidega.

Enne ravi alustamist puberteedieelses eas lastel tuleb arstil hoolikalt kaaluda ravi kasu/kahju riski.

Maksahäired: Nii nagu teiste lipiide vähendavate ravimitega, on ka pravastatiini puhul täheldatud maksatransaminaaside taseme mõõdukat tõusu. Enamikul juhtudel on maksatransaminaaside taseme algväärtus taastunud ilma ravi katkestamiseta. Transaminaaside kõrge tasemega patsientidele tuleb erilist tähelepanu pöörata ning kuialaniinaminotransferaasi (ALT) ja aspartaataminotransferaasi (AST) tasemed püsivalt ületavad normi kolmekordselt, tuleb ravi katkestada.

Maksahaiguse või alkoholi liigtarvitamise anamneesiga patsientidel tuleb pravastatiini ettevaatusega kasutada.

Lihaste häired: Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinidega), on ka pravastatiinravi ajal esinenud lihasvalu, müopaatiat ja väga harva rabdomüolüüsi. Igal statiinravi saaval patsiendil, kel esinevad ebaselge põhjusega lihassümptomid – nt valu või hellus, lihasnõrkus või –krambid – tuleb arvestada müopaatia võimalust. Sellistel juhtudel tuleb mõõta kreatiinkinaasi (KK) taset (vt allpool). Juhul kui KK tase ületab normi rohkem kui 5-kordselt või esineb mitu kliinilist

sümptomit, tuleb statiinravi ajutiselt katkestada. Väga harva (umbes 1 juhtum 100 000 patsiendiaasta kohta) esineb rabdomüolüüs, kas koos sekundaarse neerupuudulikkusega või ilma. Rabdomüolüüs on äge, potentsiaalselt surmaga lõppev võõrliha haigus, mis võib tekkida suvalisel ajal ravi kestel ning mida iseloomustab ulatuslik lihaste kahjustus ja KK taseme suur tõus (tavaliselt üle 30...40-kordse normi), mis põhjustab müoglobiinuuriat.

Statiinidega kaasnev müopaatia oht on ekspositsioonist sõltuv ning võib seega erinevate ravimite korral varieeruda (olenevalt lipofiilsusest ja farmakokineetilistest erinevustest), sõltuvalt nende annusest ja ravimkoostoime potentsiaalst. Ehkki statiinide ordineerimisele ei ole lihastega seotud vastunäidustusi, võivad teatud soodustavad faktorid suurendada toksilisuse ohtu, mistõttu tuleks hoolikalt hinnata kasu/ohu suhet ning teostada spetsiaalne kliiniline monitooring. Sellistel patsientidel on näidustatud KK taseme mõõtmine enne statiinravi alustamist (vt allpool).

Lihashäirete ohtu ja raskusastet statiinravi ajal suurendab koostoimivate ravimite samaaegne manustamine. Fibraatide monoterapiaga kaasneb vahel müopaatia. Statiinide ja fibraatide kombinatsioon tuleb tavaliselt vältida. Statiinide ja nikotiinhappe kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega. Müopaatia esinemissageduse tõusu on täheldatud ka teiste statiinide ja tsütokroom P450 metabolismi inhibiitorite samaaegsel kasutamisel. Seda võivad põhjustada farmakokineetilised koostoimed, mida pravastatiini puhul ei ole uuritud (vt lõik 4.5). Statiinraviga kaasnevad lihassümptomid taanduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist.

Kreatiinkinaasi taseme mõõtmine ja tõlgendamine:

Statiinravi saavatel sümptomivabadel patsientidel ei soovitata tavaliselt rutiinset kreatiinkinaasi (KK) või teiste lihasensüümide taseme mõõtmist. Ometi soovitatakse KK taseme mõõtmist enne statiinravi algust spetsiaalsete soodustavate faktoritega patsientide puhul ning neil, kel tekivad lihassümptomid statiinravi käigus, nagu allpool kirjeldatud. Kui KK tase on enne ravi oluliselt kõrgem (üle 5-kordse normväärtuse), tuleb seda tulemuse kinnitamiseks 5...7 päeva pärast uuesti mõõta. KK taseme mõõtmisel tuleb saadud näitu hinnata teiste potentsiaalsete ajutist lihaskahjustust põhjustavate faktorite, nt füüsilise pingutuse või lihastrauma kontekstis.

Enne ravi alustamist: Patsiendid, kel esinevad soodustavad faktorid nagu neerupuudulikkus, hüpotüreoidism, anamneesis statiini või fibraadiga seotud lihastoksilisus, pärilik lihashaigus perekonnaanamneesis või alkoholi liigtarvitamine, vajavad suuremat tähelepanu. Neil juhtudel tuleb enne ravi alustamist määrata KK tase. Ka üle 70-aastastel inimestel, eriti teiste soodustavate faktorite olemasolul, tuleb enne ravi alustamist arvestada KK taseme mõõtmise vajadusega. Kui KK tase on enne ravi oluliselt kõrgem (üle 5-kordse normväärtuse), ei tohi ravi alustada ning 5...7 päeva pärast tuleb uus mõõtmine teostada. Ravielsest KK tasemest võib kasu olla ka võrdlusparameetrina statiinravi käigus hilisema võimaliku taseme tõusu hindamiseks.

Ravi ajal: Patsientidel tuleb soovitada koheselt teatada põhjendamatust lihasvalulikkusest, -hellusest, -nõrkusest või -krampidest. Neil juhtudel tuleb mõõta KK taset. Märkimisväärselt kõrgema (üle 5-kordse normväärtuse) KK taseme avastamisel tuleb statiinravi lõpetada. Ravi lõpetamise vajadust tuleb kaaluda ka sellisel juhul, kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust, isegi kui KK tase ei tõuse üle 5-kordse normväärtuse. Kui sümptomid vaibuvad ja KK tase normaliseerub, võib kaaluda statiinravi jätkamist madalaima annusega ja hoolika jälgimise tingimustes. Kui sellisel patsiendil kahtlustatakse pärilikku lihashaigust, siis statiinravi taasalustamist ei soovitata.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

On teatud erandlikest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest seoses mõnede statiinidega, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Võimalike tekkivate ilmingute hulka kuuluvad düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Kui on kahtlus, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi katkestada.

Laktoos: toode sisaldab laktoosi. Päriliku galaktoositalumatusega, Lapp laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fibraadid: Fibraatide monoteeraapiaga kaasneb vahel müopaatia. Fibraatide samaaegsel kasutamisel teiste statiinidega on täheldatud lihastega seotud kõrvaltoimete, sh raskendunud lihaste suurenenud ohtu. Neid kõrvaltoimeid ei saa ka pravastatiini puhul välistada, mistõttu tuleb tavaliselt vältida pravastatiini ja fibraatide (nt gemfibrosiili, fenofibraadi) kombinatsiooni (vt lõik 4.4). Sellise kombinatsiooni kasutamisel tuleb patsiendil teostada kliiniline läbivaatus ja KK taseme mõõtmine.

Kolestüramiin/kolestipool: Samaaegsel manustamisel vähenes pravastatiini biosaadavus 40-50%. Kliiniliselt olulist biosaadavuse või ravitoime vähenemist ei täheldatud, kui pravastatiini manustati 1 tund enne või 4 tundi pärast kolestüramiini või 1 tund enne kolestipooli (vt lõik 4.2).

Tsüklosporiin: Tsüklosporiini manustamine samaaegselt pravastatiiniga põhjustab pravastatiini ekspositsiooni ligikaudu 4-kordset suurenemist. Mõnel patsiendil võib pravastatiini ekspositsiooni tõus olla veelgi suurem. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel soovitatakse rakendada kliinilist ja biokeemilist jälgimist (vt lõik 4.2).

Varfariin ja teised suukaudsed antikoagulandid: Pärast varfariini manustamist ei muutunud pravastatiini biosaadavuse näitajad tasakaalukontsentratsioonidel. Nende kahe preparaadi korduv manustamine ei tekitanud muutust varfariini hüübimisvastases toimes.

Tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvad ravimid: Pravastatiin ei metaboliseeru kliiniliselt olulisel määral tsütokroom P450 abil. Seepärast võib tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil metaboliseeruvaid või seda süsteemi pärssivaid ravimeid kasutada koos pravastatiiniga, ilma et sellega kaasneks pravastatiini taseme oluline muutus plasmas, nagu on tuvastatud teiste statiinide korral. Olulise farmakokineetilise koostoime puudumist pravastatiiniga on spetsiaalselt tõestatud mitme aine, eriti CYP3A4 substraatide/inhibiitorite, nt diltiaseem, verapamiil, itrakonasool, ketokonasool, proteaasi inhibiitorid, greibimahl ja CYP2C9 inhibiitorite (nt flukonasool) puhul.

Kahest pravastatiini ja erütromütsiini koostoime uuringust ühes täheldati statistiliselt olulist pravastatiini AUC ja C_{max} suurenemist, vastavalt 70% ja 121%. Samasuguses uuringus klaritromütsiiniga täheldati statistiliselt olulist suurenemist AUC (110%) ja C_{max} (127%) osas. Ehkki need muutused olid väikesed, tuleb pravastatiini kombineerimisel erütromütsiini või klaritromütsiiniga olla ettevaatlik.

Muud ravimid: Koostoime uuringutes ei täheldatud statistiliselt olulisi pravastatiini biosaadavuse muutusi, kui samaaegselt manustati atsetüülsalitsüülhapet, antatsiide (üks tund enne pravastatiini), nikotiinhapet või probukooli.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus.

Lipostat on raseduse ajal vastunäidustatud ja fertiilses eas naistele võib seda manustada vaid siis, kui võimalus viljastumiseks on ebatõenäoline ja patsient on informeeritud pravastatiini kasutamisega seotud võimalikest ohtudest raseduse ajal. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb sellest koheselt informeerida arsti ja võimaliku loodet kahjustava toime tõttu lõpetada ravi pravastatiiniga.

Rinnaga toitmine.

Väike kogus pravastatiini eritub rinnapiima, seetõttu tuleb ravi ajal pravastatiiniga rinnaga toitmine lõpetada (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lipostat ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski võib ravi ajal esineda autojuhtimisel või masinate käsitsemisel peeringlust ja nägemishäireid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kliinilised uuringud: Lipostat'i 40 mg annuseid on uuritud seitsmes randomiseeritud topeltpimedas, platseebo-kontrolliga uuringus, mis hõlmasid üle 21 000 patsiendi, keda raviti pravastatiini (N = 10 764) või platseeboga (N = 10 719), mis vastab pravastatiinravi rohkem kui 47 000 patsiendiaastale. Rohkem kui 19 000 patsienti jälgiti keskmiselt 4,8...5,9 aasta jooksul.

Täheldati järgnevaid kõrvaltoimeid. Ükski neist ei esinenud pravastatiini rühmas rohkem kui 0,3% sagedamini kui platseebo rühmas.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: pearinglus, peavalu, unehäired, unetus.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired (sh ähmane nägemine, diploopia).

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: düspepsia/kõrvetised, kõhuvalu, iiveldus/oksendamine, kõhukinnisus, kõhulahtisus, meteorism.

Naha- ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: sügelus, lööve, urtikaaria, peanaha/juuste häired (sh alopeetsia).

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: urineerimishäired (sh düsuuria, sage urineerimine, öine urineerimine).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: seksuaalse funktsiooni häire.

Üldised häired

Aeg-ajalt: väsimus.

Kliinilist huvi pakkuvad juhtumid

Vöötlihased: Kliinilistes uuringutes on registreeritud toimeid vöötlihastele, nt vöötlihaste valu, sh liigesvalu, lihaskrampe, lihasvalu, lihasnõrkust ja KK taseme tõusu. Müalgia (1,4% pravastatiiniga vs 1,4% platseeboga), lihasnõrkuse (0,1% pravastatiiniga vs $< 0,1\%$ platseeboga) ja KK taseme tõusu esinemissagedus üle 3-kordse normi ja üle 10-kordse normi CARE, WOSCOP ja LIPID uuringutes oli samasugune nagu platseebo korral (vastavalt 1,6% pravastatiiniga vs 1,6% platseeboga ja 1,0% pravastatiiniga vs 1,0% platseeboga) (vt lõik 4.4).

Toimed maksale: On teateid transaminaaside aktiivsuse tõusust seerumis. Kolmes pikaajalises, platseebokontrolliga kliinilises uuringus – CARE, WOSCOP ja LIPID – esinesid mõlemas ravirühmas ALT ja AST märkimisväärsed kõrvalekalded ($> 3 \times$ normväärtuse) ühesuguse sagedusega ($\leq 1,2\%$).

Turustamisjärgselt

Lisaks ülalnimetatutele on seoses pravastatiiniga turustamisjärgselt registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Närvisüsteemi häired

Väga harva: perifeerne polüneuropaatia, pikaajalisel kasutamisel paresteesiad.

Immuunsüsteemi häired

Väga harva: ülitundlikkusreaktsioonid, nt anafülaksia, angioödem, erütematoosluupuse-taoline sündroom.

Seedetrakti häired

Väga harva: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harva: ikterus, hepatiit, fulminantne maksanekroos.

Lihaskoe ja sidekoe häired

Väga harva: rhabdomyolüüs, millega võib kaasneda müoglobiinuuriast tingitud äge neerupuudulikkus, müopaatia (vt lõik 4.4) müosiit, polümüosiit.

Üksikjuhtudel kõõlusekahjustused, mille komplikatsiooniks võib vahel olla ruptuur.

Ravimiklassile iseloomulikud toimed:

- õudusunenäod
- mälukaotus
- depressioon
- erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalisel ravil (vt lõik 4.4)

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pravastatiini üleannustamisega on vähe kogemusi. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral on ravi sümptomaatiline ja vastavalt vajadusele kasutatakse toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Vereseerumi lipiidide sisaldust vähendavad ained/Kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust vähendavad ained /HMG-CoA reduktaasi inhibiitor, ATC-kood: C10AA03.

Toimemehhanism:

Pravastatiin inhibeerib konkureerivalt 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm-A (HMG CoA) reduktaasi, mis on kolesterooli biosünteesi varajast ja kiirust limiteerivat staadiumi katalüüsiv ensüüm, ning avaldab lipiidide taset alandavat toimet kahel viisil. Esiteks, seoses HMG-CoA reduktaasi pöörduva ja spetsiifiliselt konkureeriva inhibeerimisega vähendab see tagasihoidlikul määral rakusisesest kolesterooli sünteesi. Selle tulemuseks on LDL-retseptorite arvu suurenemine rakupindadel ja veres ringleva LDL-kolesterooli katabolismi ja kliirensi kiirenemine retseptorite abil.

Teiseks inhibeerib pravastatiin LDL produktsiooni seeläbi, et pärsib LDL-kolesterooli prekursori VLDL-kolesterooli sünteesi maksas.

Nii tervetel kui hüperkolesteroleemiaga patsientidel vähendab naatriumpravastatiin järgmiste lipiidide väärtusi: üldkolesterool, LDL-kolesterool, apolipoproteiin B, VLDL-kolesterool ja triglütseriidid.

Samas HDL-kolesterooli ja apolipoproteiin A sisaldus tõuseb.

Kliiniline toime:

Primaarne preventatsioon

"West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" oli randomiseeritud, topelt-pime, platseebokontrolliga uuring, mis hõlmas 6 595 45- kuni 64-aastast meespatsienti, kel esines mõõdukas või raske hüperkolesteroleemia (LDL-C: 155...232 mg/dl [4,0...6,0 mmol/l]) ja kelle anamneesis ei olnud müokardiinfarkti. Uuringu käigus said patsiendid keskmiselt 4,8 aasta jooksul lisaks dieedile kas 40 mg pravastatiini ööpäevas või platseebot. Pravastatiiniga ravitud patsientidega saadi järgmised tulemused:

- kardialse suremuse ja mitteletaalse müokardiinfarkti riski vähenemine (suhtelise riski vähenemine RRR oli 31%; $p = 0,0001$, kusjuures platseebo rühmas oli absoluutne risk 7,9% ja pravastatiini puhul 5,5%); kumulatiivselt ilmned toimed kardiovaskulaarsetele atakkidele juba 6 kuud pärast ravi algust.
- kardiovaskulaarsest atakist tingitud surmade üldarvu vähenemine (RRR 32%; $p = 0,03$);
- võttes arvesse riskifaktoreid, täheldati pravastatiiniga ravitud patsientidel ka 24%-list RRRi üldsoremuse osas;
- müokardi revaskularisatsiooni (pärgararteri šunteerimine või koronaarangioplastika) ja koronaarangiograafia teostamise vajaduse suhtelise riski vähenemine vastavalt 37% ($p = 0,009$) ja 31% ($p = 0,007$) võrra.

Ravist saadav kasu vastavalt ülalesitatud kriteeriumidele ei ole teada üle 65-aastastel patsientidel, kuna nad ei olnud kaasatud uuringusse. Kuna uuring ei sisalda andmeid selliste patsientide kohta, kel esines hüperkolesteroleemia seoses triglütseriidide tasemega üle 6 mmol/l (5,3 g/l) pärast 8-nädalast dieeti, siis seda tüüpi patsientidel ei ole pravastatiinravist saadavat kasu tõestatud.

Sekundaarne preventatsioon

"Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" oli multitsentriline, randomiseeritud, topelt-pime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi pravastatiini (40 mg ööpäevas suukaudselt) toimeid platseeboga. Uuring hõlmas 9014 patsienti vanuses 31...75 aastat ning kestis keskmiselt 5,6 aastat. Patsientidel esinesid normaalsed või kõrgemad kolesterooli tasemed seerumis (üldkolesterool enne ravi = 155...271 mg/dl [4,0...7,0 mmol/l], keskmine üldkolesterool = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ja erinevad triglütseriidide tasemed kuni 443 mg/dl [5,0 mmol/l] ning anamneesis oli müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia eelneva 3...36 kuu kestel. Pravastatiinravi vähendas märkimisväärse 24% võrra kardialse surma suhtelist riski ($p = 0,0004$, absoluutne risk platseebo rühmas oli 6,4% ja pravastatiini korral 5,3%), südameatakkide (kas kardialne surm või mitteletaalne MI) suhtelist riski 24% võrra ($p < 0,0001$) ja letaalse või mitteletaalse müokardiinfarkti suhtelist riski 29% võrra ($p < 0,0001$). Pravastatiinravi saanud patsientidega saadi järgmised tulemused:

- üldsoremuse ja kardiovaskulaarse suremuse suhtelise riski vähenemine vastavalt 23% ($p < 0,0001$) ja 25% ($p < 0,0001$) võrra;
- müokardi revaskulariseerimisprotseduuride (koronaararteri šunteerimine või perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika) vajaduse suhtelise riski vähenemine 20% võrra ($p < 0,0001$);
- ajuinfarkti suhtelise riski vähenemine 19% võrra ($p = 0,048$).

"Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" uuring oli randomiseeritud, topelt-pime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi pravastatiini (40 mg suukaudselt) toimeid kardialsele surmale ja mitteletaalsele müokardiinfarktile keskmiselt 4,9 aasta jooksul 4159 patsiendil vanuses 21...75 aastat, kelle üldkolesterooli tase oli normaalne (keskmine üldkolesterooli tase enne ravi < 240 mg/dl) ning kes olid eelneva 3...20 kuu jooksul läbi põdenud müokardiinfarkti. Pravastatiinravi vähendas tunduvalt:

- südameataki retsidiveerumist (kas südame isheemiatõvest tingitud surma või mitteletaalset MI) 24% võrra ($p = 0,003$, platseebo – 13,3%, pravastatiin – 10,4%);

- revaskularisatsiooni (pärgarteri šunteerimise või perkutaanse transluminaalse koronaarangioplastika) vajaduse suhtelist riski 27% võrra ($p < 0,001$).

Ajuinfarkti suhteline risk vähenes 32% ($p = 0,032$) ja ajuinfarkti või transitoorse ajuisheemia suhteline risk kokku vähenes 27% võrra ($p = 0,02$).

Ravist saadav kasu ülalnimetatud kriteeriumidele ei ole teada üle 75-aastaste patsientide osas, kes ei olnud kaasatud CARE ega LIPID uuringutesse.

Kuna need uuringud ei sisalda andmeid selliste patsientide kohta, kel esines hüperkolesteroleemia seoses triglütseriidide tasemega üle 4 mmol/l (3,5 g/l) või üle 5 mmol/l (4,45 g/l) pärast 4- või 8-nädalast dieeti – vastavalt CARE ja LIPID uuringus –, siis seda tüüpi patsientidel ei ole pravastatiinravist saadavat kasu tõestatud.

CARE ja LIPID uuringus sisaldas umbes 80%-l patsientide raviskeem atsetüülsalitsüülhapet.

Südame ja neeru transplantatsioon

Pravastatiini efektiivsus immuunsupressante saavatel patsientidel:

- Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollitud uuringus ($n = 97$) uuriti südame-transplantaati. Patsiendid said samaaegselt standardset immuunsupressiivset ravi tsüklosporiini, prednisolooni ja asatiopriiniga, millele kas lisati või ei lisatud pravastatiini (20...40 mg). Angiograafia ja lahanguandmed ($p = 0,049$) näitasid, et pravastatiinravi vähendas tunduvalt transplantaadi äratõukereaktsioonide arvu ühe aasta jooksul, kusjuures paranes hemodünaamika, ja suurendas üheaastast elulemust ($p = 0,025$) ning vähendas transplantaadi pärgarterite vaskulopaatia riski.
- Prospektiivses, kontrollita, randomiseerimata, 4-kuulises uuringus ($n = 48$) uuriti neerutransplantaati. Patsiendid said samaaegselt immuunsupressiivset standard ravi tsüklosporiini ja prednisolooniga, millele kas lisati või ei lisatud pravastatiini (20 mg). Neeru transplantatsiooni läbiteinud patsientidel vähendas pravastatiin tunduvalt nii kroonilise äratõuke episoodide kui biopsia abil tõestatud ägedate äratõukereaktsioonide arvu ning nii prednisolooni kui Muromonab-CD3 pulss-injektsioonide kasutamise vajadust.

Lapsed ja noorukid (8...18 aastased).

Teostatud on kaks aastat väldanud topeltpimendatud platseebikontrolliga uuring 214 heterotsüootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel. Lapsed (8...13 aastased) randomiseeriti platseebo ($n = 63$) või pravastatiin 20 mg päevas ($n = 65$) ning noorukid (14...18 aastased) platseebo ($n = 45$) või pravastatiin 40 mg päevas ($n = 41$) rühmade vahel.

Uuringusse sobivuseks pidi ühel vanemal olema kas kliiniliselt või molekulaarselt diagnoositud familiaarne hüperkolesteroleemia. Keskmise LDL-kolesterool oli vastavalt 239 mg/dl (6,2 mmol/l) ja 237 mg/dl (6,1 mmol/l) pravastatiini (vahemik: 151-405 mg/dl) (3,9-10,5 mmol/l) ja platseebo (vahemik: 154-375 mg/dl) (4,0-9,7 mmol/l) rühmades. Keskmise LDL-kolesterooli alanemine -22,9% ja ka üldkolesterooli alanemine (-17,2%) laste ja noorukite ühendanalüüsis oli märkimisväärne ning võrreldav 20 mg pravastatiini efektiivsusega täiskasvanutel.

Pravastatiini ravitoime erinevates vanusrühmades oli ühesugune. Pravastatiini rühmas saavutati keskmine LDL-kolesterooli tase 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (vahemik: 67-363 mg/dl) (1,7-9,4 mmol/l) võrreldes 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (vahemik: 105-438 mg/dl) (2,7-11,3 mmol/l) platseebo rühmas. Pravastatiini saanud patsientidel ei täheldatud erinevusi uuringus jälgitud endokriin-näitajates [ACTH, kortisool, DHEAS, FSH, LH, TSH, östradiol (tüdrukutel) või testosteroon (poistel)] võrreldes platseebot saanud patsientidega. Erinevusi arengus, testiste mahus Tanneri skooris võrreldes platseebo rühmaga ei täheldatud. Uuringu mõju uurimaks kahe grupi vahelist erinevust oli madal. Lapseas alustatud pravastatiinravi pikaajalist toimet haigestumuse ja suremuse vähendamiseks täiskasvanutel ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine:

Pravastatiini manustatakse suukaudselt, aktiivse vormina. Aine imendub kiiresti ning maksimaalne tase seerumis saabub 1...1,5 tundi pärast manustamist. Keskmiselt 34% suu kaudu manustatud annusest imendub ning absoluutne biosaadavus on 17%.

Toidu olemasolu seedetraktis vähendab biosaadavust, kuid pravastatiini kolesterooli taset alandav toime on ühesugune koos toiduga ja ilma toiduta manustamisel. Imendunud pravastatiinist 66% ekstraheerub esmasel passaažil maksas, mis on selle peamine toimekoht ning kolesterooli sünteesi ja LDL-kolesterooli kliirensi peamine koht. *In vitro* uuringud on näidanud, et pravastatiin transporditakse hepatotsüütidesse ning see haaratakse oluliselt väiksemal määral teistesse rakkudesse.

Arvestades nii olulist esmase maksapassaaži toimet, omab pravastatiini kontsentratsioon plasmas ainult piiratud tähendust lipiidide taset langetavale toimele.

Kontsentratsioon plasmas oleneb manustatud annuse kogusest.

Jaotumine:

Umbes 50% ringlevast pravastatiinist seondub plasmavalkudega.

Jaotusruumala on umbes 0,5 l/kg.

Vähene kogus pravastatiini imendub rinnapiima.

Metabolism ja eliminatsioon:

Pravastatiin ei metaboliseeru oluliselt tsütokroom P450 abil, arvatavasti ei ole see P-glükoproteiini substraat ega inhibiitor, vaid on teiste transportvalkude substraat. Pärast suukaudset manustamist elimineerub 20% esimesest annusest uriiniga ja 70% väljaheitega. Suukaudse pravastatiini plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,5...2 tundi.

Pärast veenisest manustamist elimineerub 47% annusest neerude kaudu ja 53% sapiga pärast biotransformatsiooni. Pravastatiini peamine lagunemisprodukt on 3- α -hüdroksü-isomeerne metaboliit. See metaboliit omab üht kümnendikku kuni üht neljakümnendikku esialgse ravimi HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast aktiivsusest.

Pravastatiini süsteemne kliirens on 0,81 l/h/kg ja renaalne kliirens on 0,38 l/h/kg, mis näitab tubulaarset sekretsiooni.

Riskirühmad:

Lapsed ja noorukid: Eri vanusest ja soost laste ja noorukite ühendanalüüsi keskmised pravastatiini C_{max} ja AUC väärtused olid sarnased täiskasvanutel 20 mg pravastatiini suukaudse manustamise järgselt täheldatud väärtustele.

Maksapuudulikkus: Alkohoolse maksatsirroosiga patsientidel on pravastatiini ja selle metaboliitide süsteemne ekspositsioon umbes 50% võrra suurenenud, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Neerukahjustus: Kerge neerukahjustusega patsientidel ei ole olulisi muutusi täheldatud. Siiski raske ja mõõdukas neerupuudulikkus võib põhjustada pravastatiini ja tema metaboliitide süsteemse ekspositsiooni kahekordistumist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse ja reproduktiivse toksilisuse tavapärastele uuringutele toetudes võib väita, et patsientidele kaasnevad ohud on seotud ainult farmakoloogilise toimemehhanismiga.

Korduvannuse uuringud on näidanud, et pravastatiin võib esile kutsuda hepatotoksilisuse ja müopaatia mitmesuguseid raskusastmeid. Üldiselt on väljendunud toimeid sellistele kudedele täheldatud ainult selliste annuste korral, mis ületavad vähemalt 50-kordselt inimese maksimaalse mg/kg annuse.

In vitro ja *in vivo* geneetilise toksikoloogia uuringud ei ole näidanud mutageenset toimet.

Hiirtega läbiviidud 2-aastane pravastatiini kartsinogeensusuuring näitas, et annuste 250 ja 500 mg/kg/ööpäevas (vähemalt 310-kordne inimese maksimaalne mg/kg annus) kasutamisega kaasnes nii isas- kui emasloomadel hepatotsellulaarsete kartsinoomide ja ainult emasloomadel kopsuadenoomide statistiliselt märkimisväärne esinemissageduse tõus. 2-aastane rottidega läbiviidud

kartsinogeensusuuring näitas, et annusega 100 mg/kg/ööpäevas (125-kordne inimese maksimaalne mg/kg annus) kaasnes statistiliselt oluline hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissageduse tõus ainult isasloomadel.

Manustamisel noortele rottidele (4...80. sünnijärgsel päeval) annuses 5...45 mg/kg/päevas täheldati *corpus callosum*'i hõrenemist pravastatiini tasemel seerumis, mis oli ligikaudu ≥ 1 korda (AUC) suurem lastel ja noorukitel kasutatava 40 mg annuse korral saavutatavast.

Pravastatiini annustega, mis ületasid ligikaudu 2 korda 40 mg annusega saavutatava (AUC) taseme inimorganismis, täheldati neurokäitumuslikke muutusi (šokireaktsiooni võimendumist ning vigade suurenemist vesipuuri läbimisel). *Corpus callosum*'i hõrenemist ei täheldatud rottidel, kellele manustati pravastatiini (≥ 250 mg/kg/päevas) alates 35. sünnijärgsest päevast 3 kuu jooksul. See viitab suurenenud tundlikkusele noorematel rottidel. *Corpus callosum*'i hõrenemise ja neurokäitumusliku mõju põhjus ning tähendus noortel rottidel on teadmata.

Muutusi spermas ja viljakuse vähenemist isasloomadel täheldati inimesel kasutatavast 335 korda (AUC) suuremate annuste kasutamisel. Ilma täheldatava toimetata tase reproduktiivsuse tulemusnäitajatele olid 40 mg annusest 1 (isasloomad) ja 2 (emasloomad) korda (AUC) suurem.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos, povidoon, mikrokristalne tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, magneesiumoksiid, kollane raudoksiid (E172), puhastatud vesi.

6.2 Sobimatus

Pole täheldatud.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/alumiinium-blistrid
Pakendis 30 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bristol-Myers Squibb Gyógyszerkereskedelmi Kft.
Lövház u. 39
1024, Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

Lipostat 20 mg tabletid: 178597.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE /MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Lipostat 20 mg: 24.10.1997//30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014