

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PravaHEXAL 20 mg tabletid

PravaHEXAL 40 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab vastavalt 20 mg või 40 mg pravastatiinnaatriumi.

INN. *Pravastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

20 mg: kollane, piklik, kaksikkumer, murdejoontega tablett, millele on kantud kood P 20.

40 mg: kollane, piklik, kaksikkumer, murdejoontega tablett, millele on kantud kood P 40.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

Primaarse hüperkolesteroleemia või segatüüpi düslipideemia ravi täiendavalt dieedile, kui dieedi muutused ja teised mittefarmakoloogilised meetmed (nt kehaline koormus, kehakaalu vähendamine) ei ole andnud soovitud tulemust.

Primaarne preventatsioon

Kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse vähendamine täiendavalt dieedile patsientidel, kellel on mõõdukas või raske hüperkolesteroleemia ja esimese kardiovaskulaarse sündmuse kõrge risk (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).

Siirdamise järgselt

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne pravastatiinravi alustamist tuleb sekundaarse hüperkolesteroleemia põhjused likvideerida ning patsient peab minema kolesteroolitaset vähendavale dieedile, mis peab kestma terve ravi vältel.

Pravastatiinnaatrium tuleb manustada suukaudselt üks kord ööpäevas, eelistatult õhtul, kas koos toiduga või ilma.

Hüperkolesteroleemia: annus on tavaliselt 10...40 mg üks kord ööpäevas, mis manustatakse enne magamaminekut. Esmane ravivastus ilmneb ühe nädalal jooksul ja manustatud annuse maksimaalne toime avaldub nelja nädala jooksul, mistõttu tuleb lipiididataset perioodiliselt kontrollida ning annust vastavalt kohandada. Maksimaalne soovituslik annus on 40 mg ööpäevas.

Kardiovaskulaarne preventatsioon: soovituslik annus 40 mg ööpäevas üksikannusena enne magama heitmist.

Transplantatsioonijärgne: pärast organtransplantatsiooni on immuunosupressante saavatel patsientidel soovituslikuks algannuseks 20 mg ööpäevas. Seda soovitatakse immuunosupressiivset ravi saavatele patsientidele (vt lõik 4.5). Olenevalt lipiidide sisaldusest, võib meditsiinilise jälgimise tingimustes suurendada ööpäevast annust kuni 40 mg (vt lõik 4.5).

Eakad: antud patsientidel ei ole annuse muutmise vajalik, v.a siis, kui esinevad teatud riskitegurid (vt lõik 4.4).

Maksa- või neerupuudulikkusega patsiendid: mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega või olulise maksapuudulikkusega patsientidel on soovitatav algannus 10 mg päevas. Annust tuleb muuta arstliku järelevalve all vereliipidide muutuste alusel.

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed ja noorukid (vanuses 8..18 aastat): 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). Hetkel puuduvad piisavad kliinilised andmed, et soovitada ravimit kasutada alla 8-aastastel lastel.

Muu kaasnev ravi: Pravastatiini toime tugevneb sapphappeid väljutavate ainete samaaegse kasutamise korral. Sapphappeid väljutavate ainete (nt kolestüramiini, kolestipooli) samaaegsel kasutamisel tuleb pravastatiini manustada üks tund enne või neli tundi pärast sapphappeid väljutavate ainete manustamist (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad tsüklosporiinravi koos teiste immuunosupressantidega või monoterapiiana, tuleb samaaegset pravastatiinravi alustada annusega 20 mg üks kord ööpäevas ning tiitrimist 40 mg-ni tuleb teostada ettevaatusega (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Äge 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 harva esineva homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel. Ravi ei ole soovitatav juhul, kui hüperkolesteroleemia on tingitud kõrgeenenud HDL-kolesterooli tasemest.

Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, ei soovitata ka pravastatiini kasutada kombinatsioonis fibraatidega.

Eelpuberteedialistel lastel tuleb arstil enne ravi alustamist hinnata ravis oodatava kasu ja riski suhet.

Maksahäired

Nii nagu teiste lipiide vähendavate ravimitega, on ka pravastatiini puhul täheldatud maksatransaminaaside taseme mõõdukat tõusu. Enamikul juhtudel on maksa transaminaaside taseme algväärtus taastunud ilma ravi katkestamiseta. Transaminaaside kõrgeenenud tasemega patsientidele

tuleb erilist tähelepanu pöörata, ning kuialaniinaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaataminotransferaasi (ASAT) tasemed püsivalt ületavad normi kolmekordselt, tuleb ravi katkestada.

Maksahaiguse või alkoholi liigtarvitamise anamneesiga patsientidel tuleb pravastatiini ettevaatusega kasutada.

Turuletulekujärgselt on harvadel juhtudel statiine, sealhulgas pravastatiini võtvatel patsientidel teatatud maksapuudulikkusest (sh surmaga lõppenud juhud). Kui pravastatiini ravi ajal tekib tõsine maksakahjustus koos kliiniliste sümptomitega ja/või hüperbilirubineemia või ikterus, tuleb ravi kohe lõpetada. Kui teist etioloogiat ei leita, ei tohi ravi pravastatiiniga uuesti alustada.

Lihaste häired

Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite puhul (statiinidega), on ka pravastatiinravi seostatud lihasvalu, müopaatia ja väga harva rabdomüolüüsiga. Müopaatia võimalust tuleb kaaluda kõikidel patsientidel, kellel on tekkinud ebaselge põhjusega lihassümptomid – difuusne lihasvalu, lihaste nõrkus või krambid. Sellisel juhul tuleb määrata kreatiinkinaasi (KK) sisaldus (vt allpool). Statiinravi tuleb ajutiselt katkestada, kui KK tase ületab normi 5-kordselt või kui esinevad tõsised kliinilised sümptomid. Väga harva (umbes 1 juht 100 000 patsiendiaasta kohta) esineb rabdomüolüüsi kas koos sekundaarse neerupuudulikkusega või ilma. Rabdomüolüüs on äge, potentsiaalselt surmaga lõppev vöötlihaste haigus, mis võib tekkida suvalisel ajal ravi kestel ning mida iseloomustab ulatuslik lihaste kahjustus ja KK taseme oluline tõus (tavaliselt 30...40 korda üle normi), mis põhjustab müoglobinuuriat.

Statiinidega kaasneva müopaatia oht on ekspositsioonist sõltuv ning võib seega erinevate ravimite korral varieeruda (olenevalt lipofiilsusest ja farmakokineetilistest erinevustest), sõltuvalt nende annusest ja ravimi koostoime potentsiaalst. Kuigi lihastepoolseid vastunäidustusi statiinide määramiseks ei ole, võivad teatavad soodustavad tegurid (sh kõrge iga (> 65), kontrollimata hüpotüroidism ja neerukahjustus) suurendada lihastoksilisuse ohtu ja seetõttu on õigustatud hoolikas kasu ja riski suhte hindamine ning spetsiaalne kliiniline jälgimine. Nendel patsientidel on näidustatud KK määramine enne statiinravi algust (vt allpool).

Väga harva on teatatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) juhtudest ravi ajal või pärast ravi mõnede statiinidega. IMNM-i iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Lihaskahjustuse risk ja tõsidus on suurenenud, kui samal ajal statiinidega kasutatakse nendega koostoimet omavaid ravimeid, nt tsüklosporiin, klaritromütsiin ja teised makroliidid või niatsiin. Fibratide kasutamist monoterapijana on samuti on aeg-ajalt seostatud müopaatiaga. Üldiselt tuleb statiinide ja fibratide kombineeritud kasutamist vältida. Statiinide ja nikotiinhappe samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. 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.

Statiine, sh pravastatiini ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või vähem kui 7 päeva jooksul pärast fusidiinhappe manustamist.

Patsientidel, kelle puhul peetakse fusidiinhappe süsteemset manustamist hädavajalikuks, peab fusidiinhapperavi ajal statiinide manustamise katkestama. Fusidiinhapet ja statiine samal ajal saanud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh üksikutest surmajuhtudest) (vt lõik 4.5). Lihasnõrkuse, -valu või -helluse korral peab patsient kohe arsti poole pöörduma.

Statiinravi võib uuesti alustada 7 päeva pärast fusidiinhappe viimase annuse saamist.

Erijuhtudel, kui osutub vajalikuks pikaajaline süsteemne fusidiinhapperavi, nt raskete infektsioonide ravi, peab pravastatiini ja fusidiinhappe samaaegse manustamise üle otsustama juhupõhiselt ning patsiendi seisundit hoolikalt jälgima.

Pravastatiini ja kolhitsiini samaaegsel kasutamisel on teatatud müopaatias, sealhulgas rabdomüolüüsist. Pravastatiini määramisel koos kolhitsiiniga on vajalik ettevaatlikkus (vt lõik 4.5).

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 korra normväärtusest), 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, kellel on soodustavaid faktoreid, nagu neerupuudulikkus, hüpoteoidism, anamneesis või perekonnaanamneesis statiini või fibraadiga seotud lihastoksilisus, pärilik lihashaigus või alkoholi kuritarvitamine, 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 korra normväärtusest), ei tohi ravi alustada ning 5...7 päeva pärast tuleb teostada uus mõõtmine. Ravielsest KK tasemest võib olla kasu ka võrdlusparameetrina statiinravi käigus hilisema võimaliku taseme tõusu hindamiseks.

Ravi ajal

Patsientidel tuleb soovitada koheselt teatada põhjendamatu lihaskahjustusest, -hellusest, -nõrkusest või -krampidest. Neil juhtudel tuleb mõõta KK taset. Märkimisväärselt kõrgema (üle 5 korra normväärtusest) 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 korra normväärtusest. 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

Mõnede statiinidega seoses on eelkõige pikaajalise ravi korral kirjeldatud üksikuid interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte (vt lõik 4.8). Haigusele võivad viidata düspnoe, mitteproduktiivne köha ning üldseisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb statiinravi kohe lõpetada.

Suhkurtõbi

Osad tõendid viitavad sellele, et statiinide klassi kuuluvad ravimid suurendavad veresuhkrusisaldust ning teatud patsientidel, kellel on suur risk diabeedi tekkeks tulevikus, võib see tekitada hüperglükeemiat, mis vajab vastavat ravi. Samas kaalub statiinide kardiovaskulaarset riski vähendav toime selle ohu üle. Seetõttu ei tohiks see olla põhjus statiinravi lõpetamiseks. Riskipatsientide (veresuhkru paastuväärtus 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30kg/m², triglütseriidide suurenenud sisaldus veres, hüpertensioon) kliinilisi ja biokeemilisi näitajaid peab jälgima riiklike ravijuhendite järgi.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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 rabdomüolüüsi suurenenud ohtu. Neid kõrvaltoimeid ei saa ka pravastatiini puhul välistada, mistõttu tuleb tavaliselt vältida pravastatiini ja fibraatide (nt gemfibrosiili, fenofibraadi) kombineerimist (vt lõik 4.4). Sellise kombinatsiooni kasutamisel tuleb patsiendil teostada kliiniline läbivaatus ja KK taseme mõõtmine.

Kolestüramiin/kolestipool

Samaaegsel manustamisel vähenes pravastatiini biosaadavus ligikaudu 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 umbes 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).

K-vitamiini antagonistid

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, võib pravastatiini ravi alustamine või annuse suurendamine samaaegselt K-vitamiini antagonistide (nt varfariin või teised kumariinide rühma kuuluvad antikoagulandid) võtvatel patsientidel põhjustada rahvusvahelise standardsuhte (INR) väärtuse suurenemist. Pravastatiini manustamise katkestamine või annuse vähendamine võib INR-i väärtust vähendada. Sellistel juhtudel on vajalik INR-i väärtust jälgida.

Makroliidid

Kooskasutamisel võivad makroliidid suurendada statiinide ekspositsiooni. Võimaliku müopaatia tekkeriski suurenemise tõttu tuleb pravastatiini koos makroliidantibiootikumidega (nt erütromütsiin, klaritromütsiin, roksitromütsiin) kasutada ettevaatusega.

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

Fusidiinhape

Süsteemse fusidiinhappe ja statiinide samaaegne manustamine võib suurendada lihashaiguse, sh rabdomüolüüsi riski. Antud koostoime täpne toimemehhanism (sh, kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline reaktsioon või mõlemat) ei ole veel teada. Antud ravimikombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi esinemisest (sh üksikutest surmajuhtudest). Kui süsteemse fusidiinhappe manustamine on vajalik, peab fusidiinhapperavi ajaks pravastatiini manustamise katkestama (vt ka lõik 4.4).

Kolhitsiin

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Müopaatia/rabdomüolüüsi suurenenud riski tõttu on soovitatav kliiniline ja bioloogiline jälgimine, eriti pravastatiini ning kolhitsiini samaaegse ravi alustamisel.

Nikotiinhape

Statiinide ja nikotiinhappe samaaegsel kasutamisel suureneb lihastele avalduva toksilisuse risk. Ühes uuringus, kus patsiendid võtsid samaaegselt nikotiinhapet, laropipranti ja simvastatiini, teatati hiinlastel müopaatia ja rabdomüolüüsi esinemisest sagedamini võrreldes europiididega.

Rifampitsiin

Koostoimete uuringus, kus pravastatiini manustati koos rifampitsiiniga, täheldati ligikaudu 3-kordset pravastatiini AUC ja C_{max} suurenemist. Seetõttu tuleb pravastatiini ja rifampitsiini samaaegsel kasutamisel olla ettevaatlik. Koostoimet ei eeldata, kui neid ravimeid manustatakse vähemalt 2-tunnise vahega.

Lenalidomiid

Statiinide kooskasutamisel lenalidomiidiga esineb suurenenud rabdomüolüüsi risk. Ravi esimestel nädalatel on vajalik hoolikas kliiniline ja bioloogiline jälgimine.

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 diltiaseemi, verapamiili, itrakonasooli, ketokonasooli, proteaasi inhibiitorite, greibimahla ja CYP2C9 inhibiitorite (nt flukonasooli) puhul.

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

Pravastatiin on raseduse ajal vastunäidustatud ja fertiilses eas naistele võib seda manustada vaid siis, kui võimalus viljastumiseks on ebatõenäoline ja patsienti on informeeritud võimalikest ohtudest. Eriline ettevaatus on vajalik noorte fertiilses eas naiste puhul, et tagada pravastatiini rasedusaegse kasutamisega seotud ohtudest arusaamine. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb sellest koheselt informeerida arsti ja võimaliku loodet kahjustava toime tõttu lõpetada ravi pravastatiiniga (vt lõik 4.3).

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pravastatiin ei mõjuta võimet juhtida autot või käsitseda masinaid, või mõjutab seda mitteolulisel määral. Siiski peab masinate juhtimisel ja käsitsemisel arvestama võimaliku raviaegse peeringluse ja nägemishäirega.

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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kliinilised uuringud

Pravastatiini 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 ravimite kõrvaltoimeid; ükski neist ei esinenud pravastatiini rühmas rohkem kui 0,3 % sagedamini kui platseebo rühmas.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: peeringlus, 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 ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: väsimus.

Kliinilise tähtsusega juhud

Vöötlihased

Kliinilistes uuringutes on registreeritud toimeid vöötlihastele, nt vöötlihaste valu, sh liigesevalu, 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 üle 3 korra normist ja üle 10 korra normist esinemissagedus CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) ja LIPID (*Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease*) 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

Teatud on transaminaaside aktiivsuse tõusust seerumis. Kolmes pikaajalises, platseebokontrolliga kliinilises uuringus – CARE, WOSCOP ja LIPID – esinesid mõlemas ravirühmas ALT ja AST märkimisväärsed kõrvalekalded (>3 x normväärtusest) ühesuguse sagedusega (≤1,2%).

Turuletulekujärgselt

Lisaks ülalnimetatutele on seoses pravastatiiniga turuletulekujärgselt registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid, nt anafülaksia, angioödem, erütematoosluupuse-taoline sündroom

Närvisüsteemi häired

Väga harv: perifeerne polüneuropaatia, pikaajalisel kasutamisel paresteesiad

Seedetrakti häired

Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: ikterus, hepatiit, fulminantne maksanekroos
Teadmata: maksapuudulikkus (sh surmaga lõppenud juhud)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Harv: valgustundlikkusreaktsioon

Väga harv: dermatomüosiit

Teadmata: lööve, sealhulgas lihhenisarnane lööve

Lihaste luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: kõõluste haigusseisundid (tendiniit, mõnikord koos rebendiga)

Väga harv: rabdomüolüüs, millega võib kaasneda müoglobiinuuriast tingitud äge neerupuudulikkus, müopaatia (vt lõik 4.4), müosiit, polümüosiit

Mõnede statiinidega seoses on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- õudusunenäod
- mälukaotus
- depressioon
- erandlikud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4)
- suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub riskitegurite (veresuhkur tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m² tõusnud triglütseriidide sisaldus, hüpertensiooni esinemine) olemasolust või puudumisest.

Lihaskahjustused

Teadmata: immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada 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 rühm: vere lipiididesisaldust vähendavad ained; kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust vähendavad ained; HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, 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 pravastatiinnaatrium järgmiste lipiidide väärtusi: üldkolesterool, LDL-kolesterool, apolipoproteiin B, VLDL-kolesterool ja triglütseriidid; samas HDL-kolesterooli ja apolipoproteiin A sisaldus tõuseb.

Kliiniline toime

Primaarne preventioon

"West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" oli randomiseeritud, topelt-pime, platseebokontrolliga uuring, mis hõlmas 6595 45- kuni 64-aastast meespatsienti, kellel 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:

- kardiaalse 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 ilmnemised toimed kardiovaskulaarsetele sündmustele 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 ($p = 0,039$) RRRi üldsuresuse osas;
- müokardi revaskularisatsiooni (pärgarteri šunteerimine või koronaarangioplastika) ja koronaarangiograafia teostamise vajaduse suhtelise riski vähenemine vastavalt 37% ($p = 0,009$) ja 31% ($p = 0,007$) võrra.

Ravist saadav kasu ülal esitatud 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, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi pravastatiini (40 mg ööpäevas suukaudselt) toimeid platseeboga. Uuring hõlmas 9014 patsienti vanuses 31 kuni 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 kardiale surma suhtelist riski ($p = 0,0004$, absoluutne risk platseebo rühmas oli 6,4% ja pravastatiini korral 5,3%), koronaarsündmuste (kas kardiale 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:

- üldsuresuse 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 kardiale 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 (TIA) 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)

2 aasta jooksul viidi läbi topeltpime platseebokontrolliga uuring 214-l heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsel. Lapsed (8...13-aastased) randomiseeriti saama kas platseebot (n = 63) või 20 mg pravastatiini ööpäevas (n = 65), noorukid (14...18-aastased) randomiseeriti saama kas platseebot (n = 45) või 40 mg pravastatiini ööpäevas (n = 41).

Uuringusse kaasamiseks pidi vähemalt ühel vanemal olema kas kliiniline või molekulaarne perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoos. Keskmine LDL-C algväärtus pravastatiini rühmas oli 239 mg/dl (6,2 mmol/l) [vahemikus 151...405 mg/dl (3,9...10,5 mmol/l)] ja platseeborühmas 237 mg/dl (6,1 mmol/l) [vahemikus 154...375 mg/dl (4,0...9,7 mmol/l)]. Ühendatud andmete analüüsis esines nii lastel kui noorukitel oluline LDL-C keskmine protsentuaalne vähenemine (-22,9%) ja ka üldkolesterooli vähenemine (-17,2%), mis on sarnased näidatud efektiivsusega täiskasvanutel, kes said 20 mg pravastatiini.

Pravastatiinravi toime oli mõlemas vanuserühmas sarnane. Keskmine saavutatud LDL-C väärtus pravastatiini rühmas oli 186 mg/dl (4,8 mmol/l) [vahemikus 67...363 mg/dl (1,7...9,4 mmol/l)] ja platseeborühmas 236 mg/dl (6,1 mmol/l) [vahemikus 105...438 mg/dl (2,7...11,3 mmol/l)]. Võrreldes platseeboga ei esinenud pravastatiini saavatel isikutel erinevusi üheski jälgitavas endokriinses parameetris (AKTH, kortisool, DHEAS, FSH, LH, TSH, tüdrukutel östradiool ja poistel testosteroon). Võrreldes platseeboga ei täheldatud arengu erinevusi, muutusi munandite mahus ega Tanneri skaala erinevusi. Erinevuste tuvastamiseks kahe ravirühma vahel oli selle uuringu statistiline võimsus väike.

Lapsee pravastatiinravi pikaajalist toimet vähendamaks haigestumust ja suremust täiskasvanueas ei ole välja selgitatud.

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.

Biotransformatsioon ja eritumine

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 -hüdrosü-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.

Riskipopulatsioonid

Lapsed ja noorukid

Keskmiised pravastatiini C_{max} -i ja AUC väärtused lastel ja noorukitel (vanuse ja soo ühendatud andmed) olid võrreldavad täiskasvanutel 20 mg pravastatiini suukaudse annuse manustamise järel saadud väärtustega.

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 paravastatiini kartsinogeensusuuring näitas, et annuste 250 ja 500 mg/kg ööpäevas (≥ 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.

Kui noortele rottidele (4...80 postnataalsel päeval) manustati 5...45 mg/kg päevas, täheldati *corpus callosum*'i õhenemist pravastatiini sellise seerumitaseme juures, mis on ≥ 1 (AUC) kordsed maksimaalsest lastele ja noortele manustatavast 40 mg annusest. Pravastatiini sisalduse juures, mis on umbes ≥ 2 kordsed (AUC) inimese 40 mg annusest, täheldati neurokäitumuslikke muutusi (võimendunud võpatusreaktsioon ja suurenenud eksimuste arv vesipuuri õppimiskatses). *Corpus callosum*'i õhenemist ei täheldatud, kui pravastatiini (≥ 250 mg/kg päevas) manustati alates 35 postnataalsest päevast kuni 3. elukuuni, mis lubab oletada, et nooremad rotid on õhenemisele tundlikumad. *Corpus callosum*'i õhenemise ja neurokäitumuslike muutuste põhjus ja olulisus noortel rottidel ei ole teada.

Muutusi sperma tulemusnäitajates ja vähenenud viljakust täheldati isastel rottidel annuste juures, mis on 335 kordsed (AUC) inimese annused. Muutusi ei täheldatud isastel rottidel 1 kordse (AUC) 40 mg inimese annuse juures ja emastel rottidel 2 kordse (AUC) 40 mg inimese annuse juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumglükollaattärklis (tüüp A)
Mikrokristalliline tselluloos
Trometamool
Dinaatriumfosfaatdihüdraat
Povidoon K30
Magneesiumstearaat
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Al/PVC/COC/PVdC blister 1 aasta.
Al/OPA/Al/PVC blister 2 aastat.
Tabletipurk 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend:
Al/OPA/Al/PVC
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis.

Al/PVC/COC/PVC
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis.

Tabletipurk:
Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoidke purk tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (Al/PVC/COC/PVC)
Blister (Al/OPA/Al/PVC)
Pakendi suurused: 30 tabletti.

Polüetüleenist tabletipurk ja polüpropüleenist kaas niiskustimava kotikesega (*desiccant insert*).
Pakendi suurused: 30 tabletti.

Kõiki pakendi suurusi ja tüüpe ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
Holzkirchen 83607
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

PravaHEXAL 20 mg: 444604
PravaHEXAL 40 mg: 444404

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.04.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2020