

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pravastatin Accord 40 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 40 mg pravastatiinnaatriumi.

INN. *Pravastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 286,62 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Kollast värvi, ümardatud risküliku kujulised, kaksikkumerad katteta tabletid, mille ühel küljel on pressitud kirje "PDT" ja teisel küljel "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).

Transplantatsioonijärgselt

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Pravastatiinnaatrium 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 ühenädala jooksul ning manustatud annuse täielik toime saabub nelja nädala jooksul. Seega tuleb lipiidide taset regulaarset määra 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: Pärast organtransplantatsiooni on immunosupressante saavatel patsientidel soovitatavaks 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 (fertiilses eas tütarlapsed vt lõik 4.6, uuringu tulemused vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid: Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui puuduvad soodustavad riskifaktorid (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 meditsiinilise järelvalve all.

Kaasuv ravi: Pravastatiinnaatriumi lipiidide taset vähendavat toimet üldkolesteroolile ja LDL-kolesteroolile soodustab samaaegne sapphappeid siduvate vaikude (nt kolestüramiini või kolestipooli) kasutamine. Pravastatiinnaatriumit tuleb manustada kas üks tund enne või vähemalt neli tundi pärast vaigu manustamist (vt lõik 4.5).

Patsientidel, kes saavad tsüklosporiinravi kas koos teiste immunosupressantidega või monoterapiiana, 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 lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Akuutne maksahaigus või ebaselge etioloogiaga seerumi transaminaaside püsiv kolmekordne tõus normi ülemisest piirist (ULN) (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.

Pravastatiini ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb kaaluda statiinravi katkestamist fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja statiini kombinatsiooni, on teatatud rbdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga

lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihaskõrge, -valu või -hellus, tuleb kohe pöörduda arsti poole.

Statiinraviga võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Pravastatin Accord'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda juhupõhiselt ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

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 kasutada ettevaatusega.

Lihaste häired: Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinidega), on ka pravastatiinravi ajal esinenud lihaskõrge, müopaatiaid ja väga harva rabdomüolüüsi. Igal statiinravi saaval patsiendil, kel esinevad ebaselge põhjusega lihassümptomid – nt valu või tundlikkus, lihaskõrge või -krampid – tuleb arvestada müopaatia võimalust. Sellistel juhtudel tuleb mõtta kreatiinkinaasi (KK) taset (vt allpool). Juhul kui KK tase ületab normi ülemist piiri rohkem kui 5-kordselt või esinevad rasked kliinilised sümptomid, tuleb statiinravi ajutiselt katkestada. Väga harva (ligikaudu 1 juhtum 100 000 patsiendiaasta kohta) esineb rabdomüolüüs, 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 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/riski suhet ning teostada spetsiaalne kliiniline monitooring. Sellistel patsientidel on näidustatud KK taseme mõõtmine enne statiinravi alustamist.

Lihashäirete ohtu ja raskusastet statiinravi ajal suurendab koostoimivate ravimite samaaegne manustamine. Fibratide monoteraapiaga kaasneb vahel müopaatia. Statiinide ja fibratide kombinatsioone 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.

Väga harvadel juhtudel on teatatud ravi ajal või pärast ravi mõnede statiinidega immuunvahendatud nekrotiseerivast müopaatias (*immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM). Kliiniliselt iseloomustab IMNMI püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse tõus, mis püsivad hoolimata statiinravi lõpetamisest.

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 ülemise 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 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-kordse ülemise 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 ülemise 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 ülemise 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.

Suhkurtõbi

On andmeid, et statiinide klassi kuuluvad ained suurendavad vere glükoosisisaldust ja mõnedel patsientidel, kellel on suur risk suhkurtõve tekkeks, võib nende ravimite kasutamine põhjustada hüperglükeemilist taset, mille korral on vajalik alustada diabeedi ravi. Statiinraviga kaasnev vaskulaarse riski vähenemine kaalub siiski selle riski üles, mistõttu see ei ole statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi kuuluvaid patsiente (paastuglükoos 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhiste.

Laktoos

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suurened müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi risk. Selle koostoime tekkemehhanism (kas farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb fusidiinhappe ravi ajaks pravastatiini manustamine katkestada. Vt ka lõik 4.4.

Fibraadid

Fibraatide monoterapiat on vahel seostatud müopaatia tekkega. 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) kombinatsiooni (vt lõik 4.4). Kui sellise kombinatsiooni

kasutamist vajalikuks peetakse, peavad sellist ravi saavad patsiendid olema hoolika kliinilise ja KK taseme jälgimise all.

Kolestüramiin/kolestipool

Samaaegsel manustamisel vähenes pravastatiini biosaadavus 40 kuni 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).

Tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Pravastatiin ei metaboliseeru kliiniliselt olulisel määral tsütokroom P450 süsteemi poolt. 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.

K-vitamiini antagonistid

Nii nagu teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, võib samaaegselt K-vitamiini antagonistidega (nt varfariin või muu kumariini rühma antikoagulant) ravitaval patsientidel pravastatiinravi alustamine või annuse tiitrimine põhjustada rahvusvahelise standardsuhte (INR) suurenemist. Pravastatiinravi katkestamisel või annuse vähendamisel võib INR väheneda. Sellistel juhtudel on vajalik asjakohane INRi jälgimine.

Varfariin ja teised suukaudsed antikoagulandid

Pärast varfariini manustamist ei muutunud pravastatiini biosaadavuse näitajad tasakaalu-kontsentratsioonidel. Nende kahe ravimi korduv manustamine ei tekitanud muutust varfariini hüübimisvastases toimes.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Pravastatiin on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele võib seda manustada vaid siis, kui võimalus viljastumiseks on ebatõenäoline ja patsienti on informeeritud võimalikest ohtudest. Eriline ettevaatus on vajalik rasestumise potentsiaaliga noorukite suhtes tagamaks, et nad võimalikust ohust pravastatiini kasutamisel raseduse ajal hästi aru saaksid. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb sellest koheselt informeerida arsti ja võimaliku loodet kahjustava toime tõttu lõpetada ravi pravastatiiniga.

Imetamine

Väike kogus pravastatiini eritub inimese rinnapiima, seetõttu on ravi ajal pravastatiiniga rinnaga toitmine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pravastatiin ei oma või omab kergelt toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Siiski tuleb autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal arvesse võtta, et ravi ajal võib esineda pearinglust 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kliinilised uuringud

Pravastatiini 40 mg annuseid on uuritud seitsmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 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 hägune 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), dermatomüosiit.

Neerude ja kuseteede häired

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

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: seksuaalfunktsiooni häire.

Üldised häired

Aeg-ajalt: väsimus.

Erilist 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

ALAT ja ASAT märkimisväärsed kõrvalekalded ($> 3 \times$ normväärtuse) ühesuguse sagedusega ($\leq 1,2\%$).

Turuletulekujärgselt

Lisaks ülalnimetatutele on seoses pravastatiiniga turuletulekujärgselt registreeritud järgmisi kõrvaltoimeid:

Närvisüsteemi häired

Väga harv: perifeerne polüneuropaatia, eriti pikaajalisel kasutamisel, paresteesiad

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: ülitundlikkusreaktsioonid, nt. anafülaksia, angioödeem, eritematoosluupuse-taoline sündroom

Seedetrakti häired

Väga harv: pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: ikterus, hepatiit, fulminantne maksanekroos

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

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

Sagedus teadmata: immuunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4).

Üksikjuhtudel kõõlusekahjustused, mille komplikatsiooniks võib vahel olla ruptuur.

Ravimiklassile iseloomulikud toimed

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

Endokriinsüsteemi häired

Suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (paastuglukoos veres $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon).

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Pravastatiini üleannustamisega on siiani väga 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: Lipiidisisaldust muutvad 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 rakusisese 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 6595 meespatsienti vanuses 45...64 aastat, 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 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 ($p = 0,039$) üldsoremuse 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, 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 kardiaalse surma suhtelist riski ($p = 0,0004$, absoluutne risk platseebo rühmas oli 6,4% ja pravastatiini korral 5,3%), südameatakkide (kas kardiaalne 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:

- üldsuremuse 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 kardiaalsele surmale ja mitteletaalsele müokardiinfarktile keskmiselt 4,9 aasta jooksul 4159 patsiendil vanuses 21...75 aastat, kelle üldkolesterooli tase oli normaalne (keskmine üldkolesterooli tase < 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 ligikaudu 80% patsientide raviskeem atsetüülsalitsüülhapet.

Südame ja neeru transplantatsioon

Pravastatiini efektiivsus immunosupressante saavatel patsientidel:

Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollitud uuringus ($n = 97$) uuriti südame-transplantaati. Patsiendid said samaaegselt standardset immunosupressiivset ravi tsüklosporiini, prednisolooni ja asatiopriiniga, millele kas lisati või ei lisatud pravastatiini (20...40 mg). Angiograafia ja lahanguandmed 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 ($p = 0,049$).

Prospektiivses, kontrollita, randomiseerimata, 4-kuulises uuringus ($n = 48$) uuriti neerutransplantaati. Patsiendid said samaaegselt immunosupressiivset standardravi 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 topelt-pime platseebokontrolliga 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 perekondlik hüperkolesteroleemia. Keskmine 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. Keskmine 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 jälgitud endokriin-näitajates [ACTH, kortisool, DHEAS, FSH, LH, TSH, östradiol (tüdrukutel) või testosteroon (poisid)] võrreldes platseebogrupid. Võrreldes platseebo rühmaga ei täheldatud erinevusi arengus, testiste mahu muutusi või Tanneri skoori erinevusi. 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 identne 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

Ligikaudu 50% ringlevast pravastatiinist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on ligikaudu 0,5 l/kg. Vähene kogus pravastatiini imendub inimese rinnapiima.

Metabolism 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% algannusest 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 -hüdoksü-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 samased täiskasvanutel 20 mg pravastatiini suukaudse manustamise järgselt täheldatud väärtustele.

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvannuse toksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse 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.

Hirtega 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.

Rottidega läbiviidud 2-aastane kartsinogeensusuuring näitas, et annusega 100 mg/kg/ööpäevas (125-kordne inimese maksimaalne mg/kg annus) kaasnes statistiliselt oluline hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissageduse tõus ainult isasloomadel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

laktoosmonohüdraat
naatriumkroskarmelloos
magneesiumstearaat
kerge magneesiumoksiid
microcelac
povidoon
kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pravastatin Accord tabletid on pakendatud lamineeritud alumiinium/alumiinium fooliumblistritesse, mis sisaldavad 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60,90, 98 või 100 tabletti. Blistrid on pappkarbis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

597808

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2019