

**1. Bezeichnung des Arzneimittels****Pravagamma® 20 mg Tabletten****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Tablette enthält: 20 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten mit Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**Hypercholesterinämie

Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

Primäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

Post-Transplantation

Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5, und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungVor der erstmaligen Verabreichung von **Pravagamma® 20 mg Tabletten** müssen sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden und die Patienten auf eine lipidsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraumes fortgesetzt werden sollte.**Pravagamma® 20 mg Tabletten** werden peroral einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.Dosierung**Hypercholesterinämie:**

Die empfohlene Dosis beträgt 10–40 mg einmal täglich. Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung ent-

sprechend angepasst werden. Die Tageshöchstosis beträgt 40 mg.

Kardiovaskuläre Prävention:

In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzig untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg pro Tag.

Dosierung nach einer Transplantation:

Nach einer Organtransplantation wird für Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine Anfangsdosis von 20 mg täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). In Abhängigkeit von den Lipid-Werten kann die Dosierung unter engmaschiger medizinischer Kontrolle bis auf 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche:Die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist begrenzt; deshalb wird die Anwendung von **Pravagamma® 20 mg Tabletten** für diese Patientengruppe nicht empfohlen.**Ältere Patienten:**

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung notwendig, es sei denn, es liegen prädisponierende Risikofaktoren vor (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen der Nieren- oder Leberfunktion:

Eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag wird für Patienten mit einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Die Dosierung sollte entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

Begleitmedikation:Die lipidsenkende Wirkung von **Pravagamma® 20 mg Tabletten** auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). **Pravagamma® 20 mg Tabletten** sollten entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Ciclosporin (allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln) einnehmen, sollten die Behandlung mit 20 mg Pravastatin täglich beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhungen der Transaminasespiegel über das 3-fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pravastatin wurde bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Eine Therapie ist nicht indiziert, wenn die Hypercholesterinämie aufgrund erhöhter HDL-Cholesterinwerte besteht. Die Kombination von Pravastatin mit Fibraten wird – wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren – nicht empfohlen.

Interstitielle Lungenkrankheit:

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Leberfunktionsstörungen:

Wie auch bei anderen lipidsenkenden Stoffen wurde ein moderater Anstieg der Transaminasespiegel beobachtet. In den meisten Fällen gingen die Transaminase-Werte wieder auf ihren Ausgangswert zurück, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste. Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, müssen besonders beobachtet werden. Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das Dreifache der Normwertobergrenze übersteigen. Pravastatin sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht angewendet werden.

Störungen der Muskulatur:

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurde die Anwendung von Pravastatin mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Creatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel über dem Fünffachen des oberen Normwertes liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahren) tritt eine Rhabdomyolyse – mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz – auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist über dem 30 oder 40-fachen des oberen Normwertes) charakterisiert ist und zu einer Myoglobulinurie führt.

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein. Es kann daher zwischen den verschiedenen Wirkstoffen (aufgrund von Unterschieden in Lipophilie und



den pharmakokinetischen Eigenschaften) variieren, einschließlich ihrer Dosierung und ihres Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen. Obwohl es für die Verschreibung eines Statins keine muskuläre Kontraindikation gibt, können bestimmte prädisponierende Faktoren das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und rechtfertigen deshalb eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).

Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter Statin-Therapie steigt bei gemeinsamer Verabreichung mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Verwendung eines Statins mit Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden werden. Die gemeinsame Verabreichung von Statinen und Nikotinsäure sollte mit Vorsicht durchgeführt werden. Verstärktes Auftreten von Myopathien wurde auch bei Patienten beschrieben, die andere Statine in Kombination mit Inhibitoren des Cytochrom P450-Stoffwechsels einnehmen. Dies kann aus pharmakokinetischen Wechselwirkungen resultieren, die für Pravastatin nicht dokumentiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Muskuläre Symptome im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie gehen normalerweise zurück, wenn die Statin-Therapie unterbrochen wird.

Messung und Interpretation der Creatinkinase-Werte:

Eine routinemäßige Überwachung der Creatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzym Spiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten, die muskuläre Symptome unter Statin-Therapie entwickeln (siehe unten), empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes [= upper limit of normal = ULN]), sollten die CK-Werte ungefähr 5 bis 7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel sollte im Kontext anderer potenzieller Faktoren, die vorübergehende Muskelstörungen verursachen können, wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma, erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn:

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität eines Statins oder Fibrats, erblicher Muskelerkrankung (beim Patienten oder in der Familienanamnese) oder Alkoholmissbrauch sollte man Vorsicht walten lassen. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahren, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte die Behandlung nicht be-

gonnen werden, und die Ergebnisse sollten nach 5–7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

Während der Behandlung:

Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes $\leq 5 \times \text{ULN}$ bleibt. Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Spiegel zum Normalwert zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Statin-Therapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht empfohlen.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzens der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Pravagamma® 20 mg Tabletten dürfen nicht gleichzeitig mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure bzw. innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Behandlung mit Fusidinsäure angewendet werden. Bei Patienten, bei denen die Anwendung systemischer Fusidinsäure für notwendig erachtet wird, muss die Statin-Einnahme für die Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten, wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass er sofort einen Arzt aufsucht, wenn er Symptome wie Muskelschwäche, Schmerzen oder Druckschmerz feststellt.

Sieben Tage nach Einnahme der letzten Dosis Fusidinsäure kann die Statin-Behandlung eventuell wieder aufgenommen werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, unter denen eine längerfristige systemische Verabreichung von Fusidinsäure notwendig ist, z. B. zur Behandlung bei schweren Infektionen, darf die gleichzeitige Verabreichung von **Pravagamma® 20 mg Tabletten** und Fusidinsäure nur nach sorgfältiger Abwägung des jeweiligen Falles und unter strenger medizinischer Kontrolle ins Auge gefasst werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, daß Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Pravagamma® 20 mg Tabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fibrate:

Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko für Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse, einschließlich Rhabdomyolyse wurde berichtet, wenn Fibrate zusammen mit anderen Statinen verabreicht wurden. Da solche unerwünschten Ereignisse mit Pravastatin nicht ausgeschlossen werden können, sollte die kombinierte Anwendung von Pravastatin und Fibraten (z. B. Gemfibrozil, Fenofibrat) im Allgemeinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss bei diesen Patienten eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.

Colestyramin/Colestipol:

Bei gleichzeitiger Verabreichung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40 bis 50 % verringert. Es gab keine klinisch signifikante Verringerung der Bioverfügbarkeit oder der therapeutischen Wirksamkeit, wenn Pravastatin eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colestyramin oder eine Stunde vor Colestipol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin:

Die gleichzeitige Verabreichung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4-fachen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Pravastatin. Bei einigen Patienten kann der Anstieg der Verfügbarkeit jedoch höher sein. Die klinische und biochemische Überwachung von Patienten, die diese Kombination erhalten, wird daher empfohlen (siehe Abschnitte 4.2).

Warfarin und andere orale Antikoagulantien:

Die Parameter für die Bioverfügbarkeit von Pravastatin im Steady-State waren nach der gemeinsamen Verabreichung mit Warfarin nicht verändert. Die Langzeitanwendung beider Arzneimittel zeigte keine Veränderung in der antikoagulierenden Wirkung von Warfarin.

Fusidinsäure:

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann erhöht sein, wenn systemische Fusidinsäure und Statine gleichzeitig verabreicht werden. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung (d.h. ob sie pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits bedingt ist) ist bis jetzt noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten einer Rhabdomyolyse (einschließlich von einigen Todesfällen) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Wenn die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Pravastatin während der Dauer der Fusidinsäure-Einnahme unterbrochen werden (Siehe hierzu auch Abschnitt 4.4).

Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Produkte:

Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, im Gegensatz zu anderen Statinen mit Pravastatin gleichzeitig verabreicht werden, ohne signifikante Veränderungen im Plasmaspiegel von Pravastatin zu verursachen. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Produkte nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z.B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9 Hemmer (z.B. Fluconazol).

In einer von zwei Interaktionsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (70 %) und der C_{max} (121 %) von Pravastatin beobachtet. In einer ähnlichen Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110 %) und der C_{max} (127 %) beobachtet. Obwohl diese Veränderungen geringfügig waren, sollte Pravastatin zusammen mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht verabreicht werden.

Andere Arzneimittel:

In Interaktionsstudien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, wenn Pravastatin zusammen mit Acetylsalicylsäure, Antacida (eine Stunde vor Pravastatin), Nikotinsäure oder Probucool verabreicht wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft:

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist, und wenn die Frauen über die möglichen Risiken für eine Schwangerschaft informiert wurden. Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger ist, muss umgehend der Arzt informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden.

Stillzeit:

Pravastatin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden, deshalb ist Pravastatin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pravastatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Klinische Studien:

Pravagamma® 20 mg Tabletten wurden in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (N = 10.764) oder Placebo (N = 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patient Jahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8–5,9 Jahre untersucht.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden berichtet. Keine davon trat in der Pravastatin-Gruppe um mehr als 0,3 % häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Seh-Störungen, (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Dyspepsie/Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria, Abnormalitäten des Haaransatzes/der Haare (einschließlich Alopezie)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Müdigkeit

Ereignisse von besonderem klinischen InteresseSkelettmuskulatur:

In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z.B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1 % Pravastatin vs. $< 0,1$ % Placebo) und die Inzidenz von CK Spiegeln, die das 3-fache (1,6 % Pravastatin vs. 1,6 % Placebo) bzw. 10-fache (1,0 % Pravastatin vs. 1,0 % Placebo) der oberen Grenze der Normwerte überschritten, waren in CARE, WOSCOPS und LIPID vergleichbar zu Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber:

Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei Placebo-kontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (mehr als das 3-fache des oberen Normwertes) in einer ähnlichen Häufigkeit ($\leq 1,2$ %) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

Zusätzlich zu den oben genannten wurden folgende unerwünschte Ereignisse seit der Markteinführung von Pravastatin berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr selten: periphere Polyneuropathie, insbesondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Parästhesie

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus erythematoses-ähnliches Syndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Sehr selten: Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobinnurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Vereinzelte Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert.

Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Außerdem wurden die folgenden Nebenwirkungen bei einigen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Störung der Sexualfunktion
- Depressionen
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m²,



erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang sind die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Pravastatin begrenzt. Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch behandelt werden und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Lipidsenkende Mittel/Cholesterin- und Triglycerid-senkende Mittel/HMG-CoA-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10AA03

Wirkungsmechanismus:

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert und seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht entfaltet. Zum Einen bewirkt es aufgrund der reversiblen und spezifischen kompetitiven Hemmung der HMG-CoA Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese intrazellulären Cholesterins. Daraus resultiert ein Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und ein verstärkter Abbau von LDL-Cholesterin bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut.

Zum Anderen hemmt Pravastatin die LDL-Bildung, indem es die Synthese von VLDL-Cholesterin, der Vorstufe des LDL-Cholesterins, in der Leber hemmt.

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie verringert Pravastatin-Natrium folgende Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyceride, während HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A erhöht werden.

Klinische Wirksamkeit:

Primäre Prävention

Die „West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)“ war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) und ohne anamnes-

tisch bekanntem Myokardinfarkt. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse folgendes:

- Eine Verringerung des Risikos der koronaren Mortalität und des nicht-tödlichen Myokardinfarktes (die Relative Risiko Reduktion [RRR] war 31 %; $p = 0,0001$, das absolute Risiko war 7,9 % in der Placebo-Gruppe und 5,5 % bei den mit Pravastatin behandelten Patienten); der Einfluss auf diese kumulativen kardiovaskulären Ereignisraten war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich;
- eine Verringerung der Gesamtanzahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse (RRR 32 %; $p = 0,03$);
- wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde auch eine 24%-ige RRR der Gesamtsterblichkeit ($p = 0,039$) unter den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet;
- eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit kardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder koronare Angioplastie) um 37 % ($p = 0,009$) und des Risikos der Notwendigkeit von koronaren Angiographien um 31 % ($p = 0,007$).

Der Nutzen der Behandlung bezüglich der oben aufgeführten Parameter ist bei Patienten über 65 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 6 mmol/l (5,3 g/l) nach einer 8-wöchigen Diät in dieser Studie, ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

Sekundäre Prävention

In der „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)“-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9014 Patienten (31 bis 75 Jahre), die innerhalb der vorausgegangenen 3–36 Monate einen MI oder instabile Angina pectoris hatten, über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangsgesamtcholesterin = 155 bis 271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) und variable Triglyceridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]). Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch KHK um 24 % ($p = 0,0004$; das absolute Risiko war 6,4 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht tödlichen MI) um 24 % ($p < 0,0001$) und das relative Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen MI um 29 % ($p < 0,0001$). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse folgendes:

- Verringerung des relativen Risikos der Gesamt mortalität um 23 % ($p < 0,0001$) und der kardiovaskulären Mortalität um 25 % ($p < 0,0001$);
- Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20 % ($p < 0,0001$);
- Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19 % ($p = 0,048$).

Die „Cholesterol and Recurrent Events (CARE)“-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen MI untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4159 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

- die Inzidenz eines erneuten koronaren Ereignisses (Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher MI) um 24 % ($p = 0,003$; Placebo 13,3 %, Pravastatin 10,4 %);
- das relative Risiko der Notwendigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 27 % ($p < 0,001$).

Das relative Risiko von Schlaganfällen war um 32 % ($p = 0,032$) und das relative Risiko von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) war um 27 % verringert ($p = 0,02$).

Der Nutzen der Behandlung in den oben genannten Parametern ist bei Patienten über 75 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die CARE und LIPID Studien eingeschlossen werden konnten.

Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 4 mmol/l (3,5 g/l) bzw. mehr als 5 mmol/l (4,45 g/l) nach einer Diät über 4 (CARE) bzw. 8 (LIPID) Wochen, ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

In den beiden Studien CARE und LIPID erhielten ungefähr 80 % der Patienten Acetylsalicylsäure als Teil ihres Behandlungsschemas.

Herz- und Nierentransplantation

Die Wirksamkeit von Pravastatin bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung:

- nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 97$) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20–40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, ver-



besserte die Überlebensrate nach einem Jahr ($p = 0,025$) und senkte das Risiko koronarer Vaskulopathie im verpflanzten Organ, was durch Angiographie und Autopsie nachgewiesen wurde ($p = 0,049$).

- nach einer Nierentransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, nicht-kontrollierten nicht-randomisierten Studie ($n = 48$) von 4 Monaten Dauer untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin und Prednison behandelt. Bei Patienten nach einer Nierentransplantation verringerte Pravastatin signifikant sowohl das Auftreten multipler Abstoßungsreaktionen als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen, und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednisolon und Muromonab-CD3.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Pravastatin wird in der aktiven Form oral verabreicht. Es wird rasch absorbiert, maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Verabreichung werden durchschnittlich 34 % absorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 17 %.

Das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit, aber die cholesterinsenkende Wirkung von Pravastatin ist unabhängig davon, ob es mit oder ohne Nahrung eingenommen wird.

Nach der Absorption werden 66 % des Pravastatins bei der ersten Passage von der Leber extrahiert, dem primären Wirkort von Pravastatin und der primären Lokalisation der Cholesterinsynthese und LDL-Cholesterin Clearance. *In vitro* Studien belegten, dass Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen.

Angesichts dieses erheblichen first-pass-Effektes durch die Leber sind die Plasmaspiegel von Pravastatin nur von untergeordneter Bedeutung für die Vorhersage der lipidsenkenden Wirkung. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu der verabreichten Dosis.

Verteilung:

Ungefähr 50 % des im Kreislauf befindlichen Pravastatins ist an Plasmaproteine gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg.

Geringe Mengen von Pravastatin wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

Stoffwechsel und Elimination:

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine. Nach oraler Verabreichung werden 20 % der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5 bis 2 Stunden.

Nach intravenöser Verabreichung werden 47 % der Dosis über die Nieren und 53 % über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3 Alpha-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat $1/10 - 1/40$ der HMG-Coenzym-A-Reduktase Hemmwirkung des Pravastatins.

Die systemische Clearance von Pravastatin beträgt 0,81 l/h/kg und die renale Clearance 0,38 l/h/kg, was auf eine tubuläre Sekretion hindeutet.

Risikogruppen:

Leberversagen: die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seiner Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirkrose um ungefähr 50 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion erhöht.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Schwere und mäßige Niereninsuffizienz kann jedoch zu zweifachem Anstieg der systemischen Exposition von Pravastatin sowie seiner Metaboliten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Verabreichung und Reproduktionstoxizität zeigten keine anderen Risiken für die Patienten, als jene die auf den pharmakologischen Wirkprinzipien beruhen.

Studien nach wiederholter Verabreichung zeigten, dass Pravastatin Leber- und Muskeltoxizität unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann. Schwerwiegende Effekte zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die über dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Dosierung lagen (bezogen auf mg/kg).

In Studien zur genetischen Toxikologie *in vitro* und *in vivo* ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (bezogen auf mg/kg entspricht dies dem mehr als 310-fachen der therapeutischen Dosis) verabreicht wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzell-Karzinomen bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Bei diesen Dosierungen traten bei weiblichen Tieren auch signifikant vermehrt Lungenadenome auf. In Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (die 125-fache therapeutische Dosierung bezogen auf mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Lactose-Monohydrat
Aluminium-Magnesium-Silicat Typ 1B
Talcum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht bzw. Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-Aluminium-Blister
20, 50 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Pharmazeutischer Unternehmer:
Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Tel.: 07031/6204-0
Fax: 07031/6204-31
E-mail: info@woerwagpharma.com

8. Zulassungsnummer

54900.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06.08.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10.02.2010

10. Stand der Information

Dezember 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt