

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravastatin Sandoz 20 mg – Tabletten  
Pravastatin Sandoz 40 mg – Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pravastatin Sandoz 20 mg – Tabletten:  
Eine Tablette enthält 20 mg Pravastatin Natrium.

Pravastatin Sandoz 40 mg – Tabletten:  
Eine Tablette enthält 40 mg Pravastatin Natrium.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Pravastatin Sandoz 20 mg – Tabletten:  
Eine Tablette enthält 10 mg Lactose-Monohydrat.  
Eine Tablette enthält 8,923 mg Natrium.

Pravastatin Sandoz 40 mg – Tabletten:  
Eine Tablette enthält 20 mg Lactose-Monohydrat.  
Eine Tablette enthält 17,845 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Pravastatin Sandoz 20 mg – Tabletten:  
Die Tabletten sind hellbraun, gesprenkelt, oval, mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „P 20“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pravastatin Sandoz 40 mg – Tabletten:  
Die Tabletten sind hellbraun, gesprenkelt, oval, mit einer Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „P 40“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 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 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).

Pravastatin Sandoz – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 8 Jahren.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Vor der erstmaligen Gabe von Pravastatin Sandoz 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 soll.

Zum Einnehmen.

Pravastatin Sandoz Tabletten werden einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

### **Hypercholesterinämie**

Die empfohlene Dosis beträgt 10-40 mg einmal täglich. Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung einer verabreichten Dosis entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollen die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchst-dosis beträgt 40 mg Pravastatin.

### **Kardiovaskuläre Prävention**

In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzige untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg täglich.

### **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 vom Ansprechen der Lipidparameter kann die Dosis unter engmaschiger medizinischer Kontrolle auf bis zu 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **Kinder und Jugendliche (8 – 18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie**

Für Kinder und Jugendliche im *Alter zwischen 8 – 14 Jahren* beträgt die empfohlene Dosis 10-20 mg einmal täglich, Studien mit einer Dosis höher als 20 mg täglich wurden hier nicht durchgeführt. Bei Jugendlichen *zwischen 14 und 18 Jahren* liegt die empfohlene Dosis bei 10 – 40 mg einmal täglich (Mädchen im gebärfähigen Alter, siehe Abschnitt 4.6; Studienergebnisse, siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 8 Jahren liegen keine ausreichenden Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, daher wird eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Ältere Patienten**

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

### **Eingeschränkte 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 soll entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

### **Begleitmedikation**

Die lipidsenkende Wirkung von Pravastatin Sandoz auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). Pravastatin Sandoz ist entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz zu geben (siehe Abschnitt 4.5).

### **Dosierung bei gleichzeitiger Einnahme mit Ciclosporin**

Patienten, die Ciclosporin (allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln) einnehmen, ist die Behandlung mit 20 mg Pravastatin einmal täglich zu beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg hat mit Vorsicht zu 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 Erhöhung der Transaminasespiegel über das 3-fache des oberen Normwertes (=upper limit of normal = ULN) (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 HDLCholesterinwerte besteht.

Die Kombination von Pravastatin mit Fibraten wird, wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, nicht empfohlen.

Bei Kindern vor der Pubertät sollen Nutzen und Risiko vom behandelnden Arzt, bereits vor Beginn der Therapie, sorgfältigst abgeklärt 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 und die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das Dreifache des oberen Normwertes übersteigen.

Pravastatin sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei der Anwendung von Statinen, darunter Pravastatin, wurde seit Markteinführung über seltene Fälle von Lebersversagen mit tödlichem oder nicht-tödlichem Ausgang berichtet. Beim Auftreten klinischer Symptome von Leberschädigungen und/oder Hyperbiliurinämie oder Ikterus während der Therapie mit Pravastatin ist diese daher sofort zu unterbrechen. Falls keine alternative Ätiologie bestätigt werden kann, sollte die Therapie mit Pravastatin nicht fortgesetzt werden.

### **Erkrankungen der Muskulatur**

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) 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  $> 5 \times$  ULN liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahre) tritt eine Rhabdomyolyse, mit oder ohne sekundäre 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  $> 30$  oder  $40 \times$  ULN) charakterisiert ist und zu einer Myoglobinurie führt.

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein und 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, einschließlich fortgeschrittenes Alter ( $>65$ ), unkontrollierte Hypothyreose und Niereninsuffizienz, 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).

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 Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter Statin-Therapie steigen bei gemeinsamer Gabe mit wechselwirkenden Arzneimitteln, wie Ciclosporin, Clarithromycin und anderen Makroliden oder Niacin. 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 Anwendung 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 einnahmen. 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.

Statine, einschließlich Pravastatin, dürfen nicht gleichzeitig mit einer systemischen Anwendung von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewandt werden. Bei Patienten, bei denen eine systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, ist die Statin-Therapie während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung zu unterbrechen. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine gleichzeitig erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sind anzuweisen, bei jeglichen Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Die Statin-Therapie kann 7 Tage nach Gabe der letzten Dosis Fusidinsäure wieder begonnen werden.

In Ausnahmefällen, wenn eine länger dauernde systemische Behandlung mit Fusidinsäure erforderlich ist, z. B. für die Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit für eine gleichzeitige Gabe von Pravastatin und Fusidinsäure nur nach Einzelfallabwägung und unter strenger, medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Pravastatin und Colchicin wurde über Fälle von Myopathie, darunter Rhabdomyolyse, berichtet. Die gemeinsame Verschreibung von Pravastatin und Colchicin sollte daher mit der gebotenen Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen (siehe Abschnitt 4.8). Pravastatin Sandoz sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

### **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, wie unten beschrieben, empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), 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 am Anfang signifikant erhöht sind ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), sollte die Behandlung nicht begonnen 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.

### **Interstitielle Lungenerkrankung**

Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung wurden in Zusammenhang mit einigen Statinen, vor allem bei Langzeittherapie, berichtet. (siehe auch Abschnitt 4.8). Folgende Symptome können auf eine interstitielle Lungenerkrankung hinweisen: Dyspnoe, nicht-produktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Ermüdung, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

### **Diabetes Mellitus**

Es gibt Hinweise darauf, dass die Arzneimittel aus der Klasse der Statine den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei einigen Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Diabetes Hyperglykämien verursachen, die eine Diabetesbehandlung erfordern. Die Verminderung des vaskulären Risikos durch Statine überwiegt jedoch dieses Risiko und dies sollte daher kein Grund für den Abbruch einer Statin-Behandlung sein.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend den nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

### **Lactose und Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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 angewendet 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 Anwendung 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 gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.2).

### ***Ciclosporin***

Die gleichzeitige Anwendung 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 Abschnitt 4.2).

### ***Warfarin und andere orale Antikoagulanzen***

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

### ***Vitamin-K-Antagonisten***

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, kann die Einleitung der Behandlung oder eine Dosiserhöhung von Pravastatin bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin K-Antagonisten behandelt werden (z. B. Warfarin oder andere Kumaringerinnungshemmer), zu einer Erhöhung der „International Normalised Ratio“ (INR) führen. Das Absetzen der Behandlung oder eine Dosisreduktion von Pravastatin kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Fällen ist eine entsprechende Überwachung der INR notwendig.

### ***Makrolide***

Bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden und Statinen haben Makrolide das Potential, die Statin-Exposition zu erhöhen. Pravastatin sollte mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) vorsichtig angewendet werden aufgrund eines potentiell erhöhten Risikos für Myopathien.

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

### ***Fusidinsäure***

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht bekannt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten berichtet, die diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit Fusidinsäure notwendig ist, ist die Therapie mit Pravastatin Sandoz während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

### ***Colchicin***

Vorsicht bei der Anwendung: Infolge des erhöhten Risikos des Auftretens von Myopathien/Rhabdomyolyse wird eine klinische und biologische Überwachung, insbesondere bei der Einleitung einer gleichzeitigen Therapie von Pravastatin und Colchicin, empfohlen.

### ***Nicotinsäure***

Bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen mit Nikotinsäure ist das Risiko des Auftretens von Muskeltoxizitäten erhöht. In einer klinischen Studie zeigten chinesische Patienten nach gleichzeitiger Einnahme von Nikotinsäure und Laropiprant mit Simvastatin im Vergleich zu Kaukasiern eine höhere Inzidenz an Myopathie und Rhabdomyolyse.

### ***Rifampicin***

Bei einer Interaktionsstudie von Pravastatin mit Rifampicin wurde eine fast dreifache Zunahme der Pravastatin AUC und der  $C_{max}$  beobachtet. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Pravastatin und Rifampicin mit der gebotenen Vorsicht erfolgen. Eine Interaktion ist nicht zu erwarten, wenn die Einzelverabreichungen beider Arzneimittel um mindestens zwei Stunden zeitversetzt erfolgen.

### ***Lenalidomid***

Bei einer Kombination von Statinen mit Lenalidomid besteht ein erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko. Eine verstärkte klinische und biologische Überwachung ist daher geboten, insbesondere in den ersten Behandlungswochen.

### ***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 gegeben 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, Protease-Inhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9 Hemmer (z. B. Fluconazol).

### ***Andere Arzneimittel***

In Interaktionsstudien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, wenn Pravastatin zusammen mit Acetylsalicylsäure, Antacida (bei Verabreichung eine Stunde vor Pravastatin), Cimetidin, Gemfibrozil, Nikotinsäure oder ProbucoI gegeben wurde.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und wenn die Frauen über die möglichen Risiken einer Schwangerschaft informiert wurden.

Besondere Vorsicht ist bei Mädchen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potentielle Gefahren verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während einer Schwangerschaft verbunden sind.

Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger ist, muss der Arzt unverzüglich informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### **Stillzeit**

Pravastatin wurde in geringer Konzentration in der Muttermilch nachgewiesen, 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 vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Lenken eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel auftreten kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema eingeteilt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### **Klinische Studien:**

Pravastatin Tabletten wurden in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 Patientenjahren 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: Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppelsehen)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

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 Brust

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

#### Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Müdigkeit

#### **Ereignisse von besonderem klinischem Interesse**

Skelettmuskulatur:

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 > 3 x ULN bzw. > 10 x ULN in der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events), WOSCOPS-Studie (West of Scotland Coronary Prevention Study) und LIPID-Studie (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) waren vergleichbar zu Placebo (1,6% Pravastatin vs. 1,6% Placebo 1,0% Pravastatin vs. 1,0% Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Auswirkungen auf die Leber:

Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei placebokontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (> 3 x ULN) in einer ähnlichen Häufigkeit (≤ 1,2%) in beiden Behandlungsgruppen auf.

#### **Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung**

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

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

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

Nicht bekannt: Myasthenia gravis

#### Augenerkrankungen

Nicht bekannt: okuläre Myasthenie

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr selten: Pankreatitis

#### Erkrankungen der Leber und Galle

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose

Nicht bekannt: Leberversagen mit tödlichem und nicht-tödlichem Ausgang

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion

Sehr selten: Dermatomyositis

Nicht bekannt: Ausschlag inklusive Lichenoid Hautausschlag

#### Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

Gelegentlich: Sehnenstörungen, besonders Sehnenentzündung, manchmal durch Ruptur kompliziert

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

Nicht bekannt: Muskelriss

#### Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Depression
- Einzelfälle einer interstitiellen Lungenerkrankung, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)

- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchtern-Blutzucker  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  (kg/m<sup>2</sup>), erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).

#### Muskoskeletale Erkrankungen

Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4.)

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **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 sollte der Patient symptomatisch behandelt 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

#### **Wirkmechanismus**

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitshemmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert und seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht entfaltet.

Erstens bewirkt es aufgrund der reversiblen und spezifisch kompetitiven Hemmung der HMG-Coenzym-Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese intrazellulären Cholesterins. Daraus resultiert ein Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und ein verstärkter Abbau von LDL-Cholesterin bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut.

Zweitens 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, placebokontrollierte Studie mit 6.595 männlichen Probanden 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 anamnestisch 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, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9.014 Patienten im Alter von 31 bis 75 Jahre über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangs-Gesamtcholesterin = 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]) und hatten innerhalb der vorausgegangenen 3 bis 36 Monate einen Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris. 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 Myokardinfarkt um 29% ( $p < 0,0001$ ). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse folgendes:

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

Die "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)"-Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen Myokardinfarkt untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 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 Myokardinfarkt 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 oder 8 Wochen in der CARE bzw. der LIPID-Studie, 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, verbesserte 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.

### *Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 – 18 Jahren)*

Im Rahmen einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie, die über 2 Jahre dauerte, wurden 214 pädiatrische Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Kinder (8 – 14 Jahre) wurden zufällig in eine Placebogruppe ( $n=63$ ) sowie eine Gruppe, die täglich 20 mg Pravastatin ( $n=65$ ) erhielt, eingeteilt. Jugendliche (14 – 18 Jahre) teilte man ebenso zufällig in eine Placebogruppe ( $n=45$ ) und eine Gruppe, die täglich 40 mg Pravastatin ( $n=41$ ) erhielt, ein.

Es wurden nur Kinder und Jugendliche in diese Studie miteinbezogen, bei denen mindestens bei einem Elternteil mittels klinischer Diagnose oder Molekulardiagnose eine familiäre Hypercholesterinämie festgestellt wurde. Der mittlere LDL-C Wert lag bei 239 mg/dl (6,2 mmol/l) in der Pravastatingruppe (im Bereich von 151 – 405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) und 237 mg/dl (6,1 mmol/l) in der Placebogruppe (im Bereich von 154 – 375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]).

Es zeigte sich, innerhalb der gesamten Daten aller Kinder und Jugendlichen, eine signifikante Senkung des LDL-C von durchschnittlich -22,9% und auch des Gesamtcholesterols (-17,2%), die gleiche Wirksamkeit, die bereits bei Erwachsenen bei einer täglichen Einnahme von 20 mg Pravastatin bewiesen wurde.

Die Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie war in beiden Altersgruppen gleich. Innerhalb der Pravastatingruppe wurde ein mittlerer LDL-C von 186 mg/dl (4.8 mmol/l) (im Bereich von 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) erreicht, verglichen mit einem Mittelwert von 236 mg/dl (6.1 mmol/l) (im Bereich von 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) innerhalb der Placebogruppe.

Es wurden keine Unterschiede der endokrinen Parameter [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, THS Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] zwischen jenen Probanden die Pravastatin erhielten, und jenen die das Placebo erhielten, beobachtet. Es zeigten sich keine Entwicklungsunterschiede, Veränderungen im testikulären Volumen oder im Tanner Score im

Vergleich zur Placebogruppe. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden im Rahmen dieser Studie nur in geringem Maße festgestellt.

Die Langzeit-Wirksamkeit einer Pravastatinbehandlung in der Kindheit und Jugend auf Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht untersucht.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral angewendet. Es wird rasch absorbiert, maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Gabe 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 Resorption 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 eingenommenen 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.

### Biotransformation 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 Anwendung 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 Gabe 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 bis 1/40 der HMG-Co-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

#### *Kinder und Jugendliche*

Mittlere  $C_{max}$  und AUC Werte für Pravastatin für Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen und beider Geschlechter entsprachen jenen von Erwachsenen nach Einnahme von 20 mg Pravastatin.

#### *Leberversagen*

Die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seiner Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirrhose 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 Gabe und Reproduktionstoxizität zeigten keine anderen Risiken für die Patienten, als jene die auf den pharmakologischen Wirkprinzipien beruhen.

Studien nach wiederholter Gabe zeigten, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelerkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann. Schwerwiegende Effekte auf diese Gewebe zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die über dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Dosis 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 das Körpergewicht entspricht dies dem mehr als 310-fachen der beim Menschen angewendeten Maximaldosis) gegeben wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzell-Karzinomen bei männlichen und bei 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**

hochdisperses Siliciumdioxid  
Lactose-Monohydrat  
Povidon (K25)  
Natriumdodecylsulfat  
Croscarmellose-Natrium  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat  
wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat  
Eisenoxid braun (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **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 Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 und 30 Stück in Alu/Alu-Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Pravastatin Sandoz 20 mg – Tabletten: 1-25501

Pravastatin Sandoz 40 mg – Tabletten: 1-25503

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 12.08.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28.09.2011

#### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2024

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.