

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravastatin Genericon 40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 207,36 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, kapselförmige Tablette mit seitlichen Einkerbungen und einseitiger Markierung "40".

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 einer Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

Pravastatin Genericon 40 mg Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 8 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der erstmaligen Verabreichung von Pravastatin-Tabletten müssen sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden und die Patienten auf eine lipidsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraumes fortzusetzen ist.

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 sind die Lipidwerte periodisch zu bestimmen und die Dosis entsprechend anzupassen. Die Tageshöchstdosis beträgt 40 mg.

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 von den Lipid-Werten kann die Dosis unter engmaschiger medizinischer Kontrolle bis auf 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche (im Alter von 8 – 18 Jahren) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Die empfohlene Dosierung beträgt im Alter von 8 - 13 Jahren einmal täglich 10 - 20 mg, da Dosierungen über 20 mg in dieser Altersgruppe nicht überprüft wurden. Im Alter von 14 - 18 Jahren beträgt die Dosierung täglich 10 - 40 mg (für Kinder und weibliche Jugendliche im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6; Ergebnisse der Studien siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine klinischen Daten für Kinder unter 8 Jahren.

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 ist entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle anzupassen.

Begleitmedikation

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

Bei Patienten, die Ciclosporin allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln einnehmen, ist die Behandlung mit 20 mg Pravastatin-Natrium täglich zu beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg muss mit besonderer Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

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 (= 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 HDL-Cholesterinwerte besteht.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko für die Behandlung sorgfältig von Ärzten vor der Aufnahme der Behandlung abgewogen werden.

Leberfunktionsstörungen

Wie auch bei anderen lipidsenkenden Arzneimitteln wurde ein moderater Anstieg der Lebertransaminasespiegel 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 ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht anzuwenden.

Störungen 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 sind die Creatinkinasespiegel (CK) zu messen (siehe unten).

Die Statin-Therapie ist zeitweilig zu unterbrechen, wenn die CK-Spiegel $> 5 \times \text{ULN}$ liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahre) 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 > 30 oder $40 \times \text{ULN}$) 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 Dosis und ihres Potenzials 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 für muskuläre Störungen und deren Schweregrad 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 ist im Allgemeinen zu vermeiden. Die gemeinsame Anwendung von Statinen und Nikotinsäure ist mit Vorsicht durchzuführen. 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 systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Therapie angewendet werden. Bei Patienten bei denen die Anwendung von systemischer Fusidinsäure als essentiell erachtet wird, ist die Statin-Behandlung während der Dauer der Fusidinsäure-Anwendung zu unterbrechen. Es gibt Berichte über Rhabdomyolyse (inklusive einiger Todesfälle) bei Patienten die eine Kombination von Fusidinsäure und Statinen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass beim Auftreten jeglicher Symptome von Muskelschwäche, Schmerz oder Druckschmerz medizinischer Rat einzuholen ist.

Die Statintherapie kann sieben Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden.

Unter außergewöhnlichen Umständen, bei denen eine längerfristige systemische Fusidinsäure-Gabe notwendig ist (z.B. für die Behandlung von schweren Infektionen) ist die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Anwendung von Pravastatin und Fusidinsäure von Fall zu Fall und unter strenger medizinischer Überwachung zu erwägen.

Messung und Interpretation der Creatinkinase-Werte

Eine routinemäßige Überwachung der Creatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzymspiegel 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 ($> 5 \times \text{ULN}$), sind die CK-Werte ungefähr 5 bis 7 Tage später noch einmal zu bestimmen, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel erfolgt im Kontext anderer potenzieller Faktoren, die vorübergehende Muskelstörungen verursachen können, wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma.

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 ist Vorsicht geboten. In diesen Fällen sind die CK-Spiegel vor Therapiebeginn zu messen. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn ist auch bei Personen über 70 Jahren, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht zu ziehen. Wenn die CK-Spiegel zu Beginn signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), darf die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sind nach 5-7 Tagen zu überprüfen. 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 sind anzuweisen, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sind die CK-Spiegel zu messen. Wenn ein signifikant erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung ist auch in Betracht zu ziehen, 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

Einzelfälle einer interstitiellen Lungenerkrankung sind mit einigen Statinen berichtet worden, insbesondere bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.8). Diesbezügliche Symptome können Dyspnoe, nicht-produktiven Husten und Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) beinhalten. Wenn bei einem Patienten der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung besteht, wird empfohlen die Statintherapie abzusetzen

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 daher ist dies kein Grund für den Abbruch einer Statinbehandlung.

Risiko-Patienten (Nüchtern-Glukose von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sind entsprechend der nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch zu überwachen.

Myasthenie

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

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption wird nicht empfohlen dieses Arzneimittel einzunehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, 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. Über 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, ist die kombinierte Anwendung von Pravastatin und Fibraten (z.B. Gemfibrozil, Fenofibrat) im Allgemeinen zu vermeiden (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 Verabreichung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4-fachen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Pravastatin. Bei einigen Patienten kann der Anstieg der Pravastatinverfügbarkeit jedoch höher sein. Die klinische und biochemische Überwachung von Patienten, die diese Kombination erhalten, wird daher empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Makrolide:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden und Statinen haben Makrolide das Potenzial, die Statin-Exposition zu erhöhen. Pravastatin ist mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin), aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Myopathien, vorsichtig anzuwenden.

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, ist Pravastatin zusammen mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht zu verabreichen.

Warfarin und andere orale Antikoagulanzen:

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

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, kann durch die gleichzeitige Anwendung von systemischer Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der Mechanismus dieser Interaktion (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beides) ist bis jetzt unbekannt. Es gibt Berichte über Rhabdomyolyse (inklusive einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben.

Wenn eine Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit Pravastatin, während der Dauer der Fusidinsäure-Anwendung zu unterbrechen. (Siehe 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).

Vitamin-K-Antagonisten:

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann der Beginn der Behandlung mit Pravastatin oder dessen Dosiserhöhung bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder andere Antikoagulanzen aus der Cumaringruppe) behandelt werden, zu einer Erhöhung der International Normalised Ratio (INR) führen. Absetzen oder Dosisreduktion von Pravastatin kann zu einer Verringerung der INR führen. In solchen Fällen ist die INR angemessen zu überwachen.

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 Probucol gegeben wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und darf Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und die Frauen über die möglichen Risiken informiert wurden. Besondere Vorsicht ist bei weiblichen Jugendlichen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potenziellen Gefahren verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während einer Schwangerschaft verbunden sind. Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger wird, muss der Arzt

unverzöglich informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 ist jedoch zu berücksichtigen, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Der Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

| | |
|---|--|
| sehr häufig: ($\geq 1/10$) | häufig: ($\geq 1/100, < 1/10$) |
| gelegentlich: ($\geq 1/1000, < 1/100$) | selten: ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) |
| sehr selten: ($< 1/10\ 000$) | 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, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (N=10.764) oder Placebo (N=10.719) behandelt wurden. Dies entspricht einer Pravastatin-Exposition von über 47.000 Patientenjahren. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8-5,9 Jahre untersucht.

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|---|-------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie | Sehr selten |
| Erkrankungen des Immunsystems | Allergie*, Ödeme im Gesichts-/Nackenbereich* | Gelegentlich |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom | Sehr selten |
| Endokrine Erkrankungen | Diabetes mellitus: Die Häufigkeit wird davon abhängen, ob Risikofaktoren vorliegen (Nüchtern-Blutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m ² , erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Anamnese) oder nicht. | Nicht bekannt |
| Psychiatrische Erkrankungen | Depressionen* | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | Angstgefühl*, Nervosität* | Häufig |

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|--|---------------|
| | Schwindel*, Kopfschmerzen*, Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Albträume)*, Störung des Geschmackssinnes* | Gelegentlich |
| | Periphere Polyneuropathie, insbesondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Parästhesie | Sehr selten |
| | Gedächtnisverlust*, Myasthenia gravis | Nicht bekannt |
| Augenerkrankungen | Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppelsehen)*, Linsentrübung* | Gelegentlich |
| | Okuläre Myasthenie | Nicht bekannt |
| Herzerkrankungen | Angina pectoris* | Häufig |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Erkältung*, Rhinitis*, Dyspnoe*, Husten*, Infektionen der oberen Atemwege* | Häufig |
| | Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)* | Sehr selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Dyspepsie/Sodbrennen*, abdominale Schmerzen*, Übelkeit/Erbrechen*, Verstopfung*, Durchfall*, Flatulenz*, verminderter Appetit* | Gelegentlich |
| | Pankreatitis | Sehr selten |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose, abnorme Leberfunktionswerte | Sehr selten |
| | Leberversagen mit tödlichem und nicht-tödlichem Ausgang | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Juckreiz*, Dermatitis*, Ausschlag*, Urtikaria*, Abnormalitäten des Haaransatzes/der Haare (einschließlich Alopezie)*, trockene Haut* | Gelegentlich |
| | Lichtempfindlichkeitsreaktion | Selten |
| | Dermatomyositis | Sehr selten |
| | Ausschlag inklusive Lichenoid Hautausschlag | Nicht bekannt |

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|--|---------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobinurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4) | Sehr selten |
| | Sehnenstörungen, besonders Sehnenentzündung, manchmal Sehnenruptur | Gelegentlich |
| | Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4) einschließlich Schmerzen der Skelettmuskulatur, Muskelriss | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Veränderungen der Miktionsfrequenz, Nykturie)* | Gelegentlich |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Sexuelle Dysfunktion*, Libidoveränderung* | Gelegentlich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Brustschmerz (nicht kardial bedingt)* | Häufig |
| | Müdigkeit*, Fieber*, Flush* | Gelegentlich |

*wurde in klinischen Studien berichtet; keine Nebenwirkung davon trat in der Pravastatin-Gruppe um mehr als 0,3% häufiger als in der Placebo-Gruppe.

Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In klinischen Studien wurde über 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).

Leber- und Gallenerkrankungen

Über Erhöhungen der Transaminasespiegel wurde 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.

Klasseneffekt

- Albträume
- Gedächtnisverlust

- Depression
- Seltene Fälle interstitieller Lungenerkrankung, besonders bei Langzeitanwendung (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 sind die Patienten symptomatisch zu behandeln und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein; / 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 den Zelloberflächen 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 Triglyzeride, 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 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 Gesamtzahl 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 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 multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9014 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 koronare Herzkrankheit (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 tödlicher Myokardinfarkt (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 Gesamtmortalität 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, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte 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 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 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 und 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. 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-Natrium (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-Natrium (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 (8 - 18 Jahre):

Eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. Die Kinder (8 - 13 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo ($n = 63$) oder 20 mg Pravastatin täglich ($n = 65$), die Jugendlichen (14 - 18 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo ($n = 45$) oder 40 mg Pravastatin täglich ($n = 41$).

Einschlusskriterium für die Studie war, dass bei einem Elternteil klinisch oder molekular-biologisch eine familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde. Die mittleren LDL-C-Spiegel zu Beginn der Studie waren 239 mg/dl [(6,2 mmol/l) Bereich 151-405 mg/dl (3,9-10,5 mmol/l)] in der Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl [(6,1 mmol/l) Bereich 154-375 mg/dl (4,0-9,7 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe.

Die gepoolte Datenanalyse von Kindern und Jugendlichen zeigte eine signifikante durchschnittliche Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin bei Erwachsenen.

Die Wirkungen der Pravastatin-Therapie waren in den beiden Altersgruppen vergleichbar. Die mittleren LDL-C-Spiegel am Ende der Studie waren 186 mg/dl [(4,8 mmol/l) (Bereich: 67-363 mg/dl (1,7-9,4 mmol/l))] in der Pravastatin-Gruppe und 236 mg/dl [(6,1 mmol/l) Bereich: 105-438 mg/dl (2,7-11,3 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe.

Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering.

Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral angewendet. Es wird rasch resorbiert, 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 metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3 Alpha-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat 1/10 bis 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

Kinder und Jugendliche:

Die mittleren C_{max}- und AUC-Werte von Pravastatin bei Kindern und Jugendlichen (gemittelt über Alter und Geschlecht) waren den Werten bei Erwachsenen nach der Einnahme von 20 mg Pravastatin vergleichbar.

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. Messbare Effekte auf diese Gewebe zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die beim 50-fachen oder der mehrfachen maximalen Dosis beim Menschen lagen (bezogen auf mg/kg).

In Studien zur genetischen Toxizität in vitro und in vivo ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (\geq 310-fache der maximalen Dosis beim Menschen bezogen auf mg/kg) 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. Bei Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100mg/kg/Tag (die 125-fache Dosis beim Menschen bezogen auf mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

Bei der Behandlung von jugendlichen Ratten (4 bis 80 Tage nach der Geburt) mit 5 bis 45 mg/kg/Tag wurde eine Verdünnung des Corpus callosum beobachtet bei Serum- Pravastatin-Spiegeln, welche ungefähr der \geq 1-fachen (AUC) maximalen pädiatrischen und erwachsenen Dosis von 40 mg entsprachen. Bei Pravastatin-Spiegeln von ungefähr der \geq 2-fachen (AUC) 40 mg Humandosis, wurden neurologisch bedingte Verhaltensänderungen beobachtet (erhöhte Schreckreaktion und vermehrte Fehler im Lernverhalten im Wasserlabyrinth). Keine Verdünnung des Corpus callosum wurde bei Ratten nach Verabreichung von \geq 250 mg/kg/Tag Pravastatin beobachtet, bei welchen die Behandlung mit Tag 35 nach der Geburt begann und über 3 Monate ging, was eine höhere Empfindlichkeit in jüngeren Ratten andeutet. Die Ursache und die Signifikanz der Verdünnung des Corpus callosum und der neurologisch bedingten Verhaltensänderungen in jugendlichen Ratten sind unbekannt.

Veränderte Spermieeigenschaften und verminderte Fruchtbarkeit wurden in männlichen Tieren bei der 335-fachen Humandosis (AUC) beobachtet. Die Serum-Spiegel bei denen keine Effekte auf die Fortpflanzung beobachtet wurden, lagen beim 1-fachen Männchen) bzw. 2-fachen (Weibchen) Wert der 40 mg Humandosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460); Croscarmellose-Natrium (E468); Macrogol 8000; Copovidon; Magnesiumcarbonat, schwer (E504); Lactose-Monohydrat; Magnesiumstearat (E470b); Siliciumdioxid, hochdispers wasserfrei (E551); Eisenoxid, gelb (E172).

Tablettenüberzug: Opadry Clear YS-5-7044 bestehend aus Hydroxypropylcellulose (E463), Macrogol 400, Macrogol 3350, Hypromellose (E464).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE-Aluminium- oder PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 oder 200 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

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25713

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24. Jänner 2005/30. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig