

# PRAVA BASICS 10 mg /20 mg /40 mg Tabletten



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PRAVA BASICS 10 mg Tabletten  
PRAVA BASICS 20 mg Tabletten  
PRAVA BASICS 40 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PRAVA BASICS 10 mg Tabletten  
1 Tablette enthält 10 mg  
Pravastatin-Natrium.

PRAVA BASICS 20 mg Tabletten  
1 Tablette enthält 20 mg  
Pravastatin-Natrium.

PRAVA BASICS 40 mg Tabletten  
1 Tablette enthält 40 mg  
Pravastatin-Natrium.

Enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

*PRAVA BASICS 10 mg Tabletten:*  
Dunkelgelb bis gelb gefärbte, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „P1“ auf der einen und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

*PRAVA BASICS 20 mg Tabletten:*  
Dunkelgelb bis gelb gefärbte, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „P2“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

*PRAVA BASICS 40 mg Tabletten:*  
Dunkelgelb bis gelb gefärbte, gesprenkelte, runde, bikonvexe Tabletten mit Prägung „P3“ auf der einen und Bruchkerbe auf der anderen Seite.  
Die Tablette kann in gleiche Hälften 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, Ge-

wichtsabnahme) 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 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, Art und Dauer der Anwendung

#### Vor der erstmaligen Gabe

von PRAVA BASICS 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.

PRAVA BASICS Tabletten wird 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 entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. 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 Dosierung unter engmaschiger medizinischer Kontrolle bis auf 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Für Kinder (8 – 13 Jahre) werden 10 – 20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14 – 18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10 – 40 mg pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1).

PRAVA BASICS wird nicht empfohlen zur Anwendung bei Kindern unter 8 Jahren wegen begrenzter Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.

#### 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 PRAVA BASICS Tabletten auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z.B. Colestyramin, Colestipol). PRAVA BASICS Tabletten sollten entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Ciclosporin allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln einnehmen, sollten die Behandlung mit 20 mg Pravastatin einmal täglich beginnen und eine Dosissteigerung

# PRAVA BASICS 10mg /20mg /40mg Tabletten



bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der 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.

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig von Ärzten vor Aufnahme der Behandlung abgewogen 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 Aspartat-aminotransferase (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.

### 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 sollten die Creatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel > 5 x ULN 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 > 30 oder 40 x 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 Potenzials 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 Gabe 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 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.

### 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 x 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 x ULN), sollte die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sollten nach 5-7 Tagen überprüft werden. Die

# PRAVA BASICS 10mg /20mg /40mg Tabletten



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, nichtproduktiver 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.

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

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

### 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 Sys-

tem 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, 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 gegeben 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 Probucol gegeben wurde.

## 4.6 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 potenziellen 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.

### Stillzeit:

Pravastatin wurde in geringer Konzentration in der Muttermilch nachgewiesen, deshalb ist Pravastatin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3.).

# PRAVA BASICS 10 mg /20 mg /40 mg Tabletten



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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 - < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 - < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 - < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### Klinische Studien

Pravastatin wurde in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppel-blinden, 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 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.

### Störungen des Nervensystems:

Gelegentlich:  
Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit.

### Störungen des Auges:

Gelegentlich:  
Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen).

### Gastrointestinale Störungen:

Gelegentlich:  
Dyspepsie / Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Übelkeit / Erbre-

chen, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz.

### Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

### Störungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich:  
Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie).

### Störungen der Geschlechtsorgane und der Brust:

Gelegentlich:  
sexuelle Dysfunktion.

### Allgemeine Störungen:

Gelegentlich:  
Müdigkeit.

### Ereignisse von besonderem klinischen 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 CARE, WOSCOPS und LIPID waren vergleichbar zu Placebo (1,6% Pravastatin vs. 1,6% Placebo bzw. 1,0% Pravastatin vs. 1,0% 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 (> 3 x ULN) in einer ähnlichen Häufigkeit (≤ 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:

### Störungen des Nervensystems:

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

### Störungen des Immunsystems:

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

### Gastrointestinale Störungen:

Sehr selten:  
Pankreatitis.

### Störungen der Leber und Galle:

Sehr selten:  
Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Leberzellnekrose.

### Störungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes:

Sehr selten:  
Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobinurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4). Vereinzelt Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei manchen Statinen berichtet:

- Schlafstörungen, einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume
- Gedächtnisverlust
- Sexualstörungen
- Depression
- Ausnahmefälle von interstitieller Lungenerkrankung, vor allem bei Langzeittherapie

## 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.

# PRAVA BASICS 10 mg /20 mg /40 mg Tabletten



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

**Pharmakotherapeutische Gruppe:**  
Lipidsenkende Mittel / Cholesterin- und Triglyceridsenkende 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.

Erstens 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.

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:

##### Kinder und Jugendliche (8 bis 18 Jahre)

Eine doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. Die Kinder (8 bis 13 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo (n=63) oder 20 mg Pravastatin täglich (n=65), die Jugendlichen (14 bis 18 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo (n=45) oder 40 mg Pravastatin täglich (n=41). Einschlusskriterium für die Studie war ein Elternteil, bei dem klinisch oder molekularbiologisch eine familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde. Die mittleren LDL-Cholesterin-Spiegel zu Beginn der Studie waren 239 mg/dl (151 bis 405 mg/dl) in der

Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl (154 bis 375 mg/dl) in der Placebo-Gruppe.

Gepoolte Daten der Kinder und Jugendlichen zeigten eine signifikante Senkung von LDL-Cholesterin um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin bei Erwachsenen. Die Wirksamkeit der Pravastatintherapie war in den beiden Altersgruppen vergleichbar. Die mittleren LDL-Cholesterin-Spiegel am Ende der Studie waren 186 mg/dl (67 bis 363 mg/dl) in der Pravastatin-Gruppe und 236 mg/dl (105 bis 438 mg/dl) 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-Studien beobachtet. Die Power der Studie, einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufzudecken, war gering. Die Langzeitwirksamkeit der Pravastatintherapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde bisher nicht nachgewiesen.

#### Primäre Prävention

Die "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6.595 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 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-blinde, 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 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

# PRAVA BASICS 10mg /20mg /40mg Tabletten



Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarkt 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 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 Vasculopathie 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 angewendet. Es wird rasch resorbiert; maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Gabe werden durchschnittlich 34% resorbiert, 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.

### 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 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-Al-

# PRAVA BASICS 10 mg /20 mg /40 mg Tabletten



pha-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<sub>max</sub>- 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. 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 Potenzial.

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. Bei 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

Lactose;  
Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.);  
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus kalt-geformtem Blisterlaminat (Aufbau von außen nach innen): Polyamid / Aluminium / Hartpolyvinylchlorid; mit einer Rückseite aus Heißsiegellack beschichteter Aluminiumfolie.  
Die Blisterpackungen sind in einer Hartkartonfaltschachtel verpackt.

Packungen mit  
20 Tabletten (N1),  
50 Tabletten (N2),  
100 Tabletten (N3).

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
D-51377 Leverkusen  
Telefon: (0214) 403 99-0  
Telefax: (0214) 403 99-199  
E-Mail: info@ranbaxy.de  
Internet: <http://www.basics.de>

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

59321.00.00  
59321.01.00  
59321.02.00

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

09.06.2004

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig