

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PRAVATOR, 20 mg, tabletki

PRAVATOR, 40 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

20 mg: Jedna tabletki zawiera 20 mg soli sodowej prawastatyny (*Pravastatinum natricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki produktu PRAVATOR 20 mg zawiera 124,9 mg laktozy bezwodnej.

40 mg: Jedna tabletki zawiera 40 mg soli sodowej prawastatyny (*Pravastatinum natricum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletki produktu PRAVATOR 40 mg zawiera 249,8 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 20 mg są koloru żółtego do ciemnożółtego, nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczonym napisem „P2” po jednej stronie i rowkiem po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 40 mg są koloru żółtego do ciemnożółtego, nakrapiane, okrągłe, dwuwypukłe, z wytłoczonym napisem „P3” po jednej stronie i rowkiem po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako leczenie wspomagające dietę, gdy odpowiedź na dietę i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np.: ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Prewencja pierwotna

Zmniejszenie umieralności i zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hipercholesterolemią i z dużym ryzykiem wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, jako leczenie wspomagające dietę (patrz punkt 5.1).

Prewencja wtórna

Zmniejszenie umieralności i zachorowalności na choroby układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z zawałem serca lub niestabilną dławicą piersiową w wywiadzie oraz z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające w celu skorygowania innych czynników ryzyka (patrz punkt 5.1).

Po przeszczepach

Zmniejszenie hiperlipidemii występującej po przeszczepach u pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne po transplantacji narządu mięszzowego (patrz punkty 4.2, 4.5 oraz 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem PRAVATOR należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii, a pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie lipidów, która powinna być kontynuowana podczas leczenia.

Dawkowanie

Hipercholesterolemia

Zalecana dawka wynosi od 10 do 40 mg raz na dobę. Odpowiedź na leczenie jest widoczna w pierwszym tygodniu stosowania, a pełny efekt działania podanej dawki pojawia się w ciągu czterech tygodni, dlatego też należy okresowo badać stężenie lipidów oraz odpowiednio dostosować dawkę. Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg.

Zapobieganie schorzeniom układu naczyniowo-sercowego

We wszystkich badaniach dotyczących zapobiegania zachorowalności i umieralności jedyna badana dawka początkowa i podtrzymująca wynosiła 40 mg na dobę.

Dawkowanie po przeszczepach

Zalecana dawka początkowa u pacjentów po **przeszczepie narządów** otrzymujących leczenie immunosupresyjne wynosi 20 mg na dobę (patrz punkt 4.5). W zależności od zmian parametrów lipidowych dawkę można zwiększyć pod ścisłym nadzorem lekarza do maksymalnie 40 mg na dobę (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież (w wieku 8 do 18 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną:

Zalecany zakres dawek wynosi 10 do 20 mg raz na dobę u chorych w wieku 8 do 13 lat, ponieważ w tej populacji nie badano dawek większych niż 20 mg oraz 10 do 40 mg na dobę u chorych w wieku od 14 do 18 lat (dzieci i młodzież płci żeńskiej w wieku rozrodczym, patrz punkt 4.6; wyniki badania, patrz punkt 5.1).

Brak danych klinicznych u dzieci w wieku poniżej 8 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u tych pacjentów, chyba że istnieją predysponujące czynniki ryzyka (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek lub wątroby

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby znacznego stopnia początkowa dawka wynosi 10 mg na dobę. Lekarz dostosuje dawkę w zależności od parametrów lipidowych.

Leczenie skojarzone

Działanie prawastatyny obniżające stężenie cholesterolu całkowitego i LDL-cholesterolu jest nasilone w przypadku jej stosowania z żywicami wiążącymi kwasy żółciowe (np. kolestyraminą lub kolestypolem). PRAVATOR powinien być stosowany albo na godzinę przed, albo przynajmniej cztery godziny po podaniu żywy (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących cyklosporynę jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi lub bez nich, leczenie należy rozpocząć od dawki 20 mg na dobę, ostrożnie i stopniowo zwiększając dawkę do 40 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

PRAVATOR podaje się doustnie raz dziennie, najlepiej wieczorem, z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienionych w punkcie 6.
- Czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi 3-krotnie przekraczające górną granicę wartości uznanych za prawidłowe (patrz punkt 4.4).
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie oceniano skuteczności działania prawastatyny u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Leczenie to nie jest odpowiednie, gdy hipercholesterolemia jest spowodowana zwiększonym stężeniem HDL-cholesterolu.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, nie zaleca się jednoczesnego stosowania prawastatyny z fibratami.

Dzieci i młodzież

U dzieci przed okresem dojrzewania lekarz powinien dokładnie ocenić stosunek ryzyka do korzyści przed rozpoczęciem leczenia.

Schorzenia wątroby

Tak jak przy innych lekach zmniejszających stężenie lipidów, w trakcie leczenia obserwowano umiarkowane zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. W większości przypadków aktywność aminotransferaz wątrobowych powracała do wartości początkowych bez konieczności przerywania leczenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych i należy przerwać leczenie, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) trzykrotnie przekroczy górną granicę wartości uznanych za prawidłowe i będzie się utrzymywać.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania prawastatyny u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie lub nadużywających alkoholu.

Schorzenia mięśni

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn), podczas stosowania prawastatyny opisywano występowanie bólu mięśni, miopatii, oraz bardzo rzadko rozpadu mięśni prążkowanych (rabdomioliza). U każdego pacjenta, u którego podczas leczenia statynami wystąpią niewyjaśnione objawy ze strony mięśni, takie jak ból lub tkliwość, osłabienie siły mięśni lub kurcze mięśniowe, należy wziąć pod uwagę wystąpienie miopatii. W takich przypadkach należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej (CK) (patrz poniżej). Należy chwilowo wstrzymać leczenie statynami, gdy aktywność CK ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe lub gdy występują nasilone objawy kliniczne. Bardzo rzadko (w około 1 przypadku na ponad 100 000 pacjentolat) występuje rozpad mięśni prążkowanych, z wtórną niewydolnością nerek lub bez. Rozpad mięśni prążkowanych jest ostrym, potencjalnie śmiertelnym schorzeniem mięśni szkieletowych mogącym się rozwinąć w każdym momencie leczenia, charakteryzującym się masywnym zniszczeniem mięśni z towarzyszącym znacznym zwiększeniem aktywności CK (zazwyczaj ponad 30- lub 40-krotnym przekroczeniem górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe) prowadzącym do mioglobinurii. Ryzyko wystąpienia miopatii podczas leczenia statynami wydaje się być zależne od narażenia, dlatego też może być różne dla poszczególnych leków (z powodu lipofilności i różnic właściwości farmakokinetycznych), ich dawek oraz potencjalnych interakcji leków. Chociaż nie ma przeciwwskazań ze strony układu mięśniowego do stosowania statyn, pewne czynniki predysponujące mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności mięśniowej, tym samym uzasadniając uważną ocenę korzyści/ryzyka oraz specjalne monitorowanie kliniczne. U tych pacjentów wskazane jest oznaczenie aktywności CK przed rozpoczęciem leczenia statynami (patrz poniżej).

Ryzyko wystąpienia oraz nasilenie zaburzeń ze strony mięśni podczas leczenia statynami jest wyższe podczas jednoczesnego stosowania leków wchodzących ze sobą w interakcje. Stosowanie samych fibratów rzadko powoduje wystąpienie miopatii. Na ogół powinno się unikać równoczesnego leczenia statynami i fibratami. Z ostrożnością należy stosować statyny jednocześnie z kwasem nikotynowym. Zwiększoną częstość występowania miopatii opisywano u pacjentów przyjmujących statyny jednocześnie z inhibitorami cytochromu P450, biorącego udział w metabolizmie. Może to wynikać z interakcji farmakokinetycznych, które nie były udokumentowane dla prawastatyny (patrz punkt 4.5). Objawy niepożądane ze strony mięśni występujące podczas terapii statynami, zazwyczaj ustępują po odstawieniu statyn.

Oznaczenie i interpretacja wyników aktywności kinazy kreatynowej:

Nie zaleca się rutynowego monitorowania aktywności CK ani innych enzymów mięśniowych u pacjentów bezobjawowych. Jednakże oznaczenie aktywności CK jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia statynami u pacjentów ze specjalnymi czynnikami predysponującymi oraz u pacjentów leczonych statynami, u których wystąpiły objawy ze strony mięśni, jak opisano poniżej. Jeśli aktywność CK jest zdecydowanie wyższa od wartości początkowej (ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe), w celu potwierdzenia wyników należy ponownie oznaczyć aktywność CK po około 5 do 7 dniach. Po oznaczeniu aktywności CK wyniki należy interpretować w kontekście innych potencjalnych czynników, które mogły spowodować chwilowe uszkodzenie mięśni, takich jak intensywne ćwiczenia fizyczne lub uraz mięśni.

Przed rozpoczęciem leczenia: należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi takimi jak niewydolność nerek, niedoczynność tarczycy, toksyczność mięśniowa po podaniu statyn lub fibratów w wywiadzie, dziedziczne schorzenia mięśni występujące u pacjenta lub jego rodziny lub nadużywanie alkoholu. W takich przypadkach należy oznaczyć aktywność CK przed rozpoczęciem leczenia. Oznaczenie aktywności CK należy również rozważyć przed rozpoczęciem leczenia u osób w wieku powyżej 70 lat, szczególnie przy obecności innych czynników predysponujących. Jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona w stosunku do wartości początkowej (ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe), nie należy rozpoczynać leczenia, a wyniki powinny być ponownie oznaczone po 5-7 dniach. Wartość początkowa aktywności CK może służyć jako odniesienie w przypadku późniejszego wzrostu podczas leczenia statynami.

Podczas leczenia: należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania niewyjaśnionego bólu mięśni, tkliwości, osłabienia lub kurczów. W takich przypadkach należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad 5-krotnie przekracza górną granicę wartości uznanych za prawidłowe), należy przerwać leczenie statynami. Należy również rozważyć przerwanie leczenia w przypadku występowania silnych objawów ze strony mięśni, które powodują codzienny dyskomfort nawet, gdy wzrost CK pozostaje mniejszy lub równy 5-krotnej górnej granicy wartości uznanych za prawidłowe. Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne zastosowanie leczenia statynami stosując najniższe dawki pod ścisłą kontrolą lekarza. Nie zaleca się ponownego leczenia statynami w przypadku podejrzenia dziedzicznej choroby mięśni.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Choroba śródmiąższowa płuc

Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc opisywano w trakcie stosowania statyn, szczególnie w trakcie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8).

Następujące objawy mogą wskazywać na wystąpienie śródmiąższowej choroby płuc: duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia pacjenta (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre dane sugerują, że wszystkie leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Fibraty

Stosowanie samych fibratów rzadko może spowodować mioпатиę. Podczas stosowania fibratów jednocześnie z innymi statynami opisywano przypadki zwiększonego ryzyka występowania działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym rozpadu mięśni prążkowanych. Nie można wykluczyć pojawienia się tych objawów niepożądanych, dlatego też na ogół należy unikać jednoczesnego stosowania prawastatyny z fibratami (np. gemfibrozyl, fenofibrat) (patrz punkt 4.4). Jeśli uważa się, że takie połączenie jest konieczne, należy uważnie obserwować objawy kliniczne i kontrolować aktywność CK.

Kolestyramina / kolestypol

Równoczesne stosowanie spowodowało zmniejszenie dostępności biologicznej prawastatyny o około 40 do 50%. Nie stwierdzono znacznego obniżenia dostępności biologicznej lub efektu terapeutycznego przy podawaniu prawastatyny na godzinę przed lub cztery godziny po podaniu kolestyraminy lub na godzinę przed podaniem kolestypolu (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie prawastatyny i cyklosporyny prowadzi do około 4-krotnego wzrostu ogólnoustrojowego narażenia na prawastatynę. Jednak u niektórych pacjentów narażenie może być większe. U pacjentów otrzymujących te leki w skojarzeniu zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna oraz monitorowanie parametrów biochemicznych (patrz punkt 4.2).

Warfaryna i inne doustne leki przeciwzakrzepowe

Antagoniści witaminy K: tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn), rozpoczęcie podawania prawastatyny lub zwiększanie dawki u pacjentów otrzymujących warfarynę lub inne leki przeciwzakrzepowe mogą spowodować zwiększenie wartości INR (znormalizowanego wskaźnika aktywności protrombiny ang. International Normalized Ratio). Zaprzeszanie stosowania lub zmniejszenie dawki prawastatyny może wpłynąć na zmniejszenie wartości INR. Należy monitorować wartości INR.

Preparaty metabolizowane przez cytochrom P450

Prawastatyna nie jest w klinicznie znaczącym stopniu metabolizowana przez układ cytochromu P450. Dlatego produkty, które są metabolizowane przez układ cytochromu P450 lub przez jego inhibitory mogą być dodane do leczenia prawastatyną bez powodowania istotnych zmian w stężeniu prawastatyny w osoczu, co miało miejsce podczas stosowania innych statyn. Nieobecność istotnej interakcji farmakokinetycznej z prawastatyną została udowodniona dla wielu produktów, w szczególności tych, które są substratami/inhibitorami CYP3A4, np. diltiazemu, werapamilu, itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy, soku grejpfrutowego oraz inhibitorów CYP2C9 (np. flukonazolu). Jednakże należy zwrócić uwagę na dolegliwości dotyczące mięśni zgłaszane przez pacjentów przyjmujących jednocześnie prawastatynę, amiodaron, szczególnie u osób w podeszłym wieku stosujących również inne produkty lecznicze.

W jednym z dwóch badań interakcji prawastatyny i erytromycyny obserwowano statystycznie znaczący wzrost wartości AUC prawastatyny (70%) oraz C_{max} (121%). W podobnym badaniu z klarytromycyną

obserwowano statystycznie istotny wzrost wartości AUC (110%) i C_{max} (127%). Mimo iż zmiany te były niewielkie, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania prawastatyny z erytromycyną lub klarytromycyną.

Nelfinawir

Podawanie prawastatyny w skojarzeniu z nelfinawirem prowadzi do znaczącej redukcji stężeń prawastatyny w osoczu. Większe dawki prawastatyny mogą być konieczne w celu uzyskania optymalnego zmniejszenia stężenia lipidów.

Inne produkty

Badania interakcji przy podawaniu prawastatyny łącznie z kwasem acetylosalicylowym, środkami zobojętniającymi (podawanymi na godzinę przed prawastatyną), kwasem nikotynowym lub probukolem nie wykazały istotnych statystycznie różnic dostępności biologicznej prawastatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie prawastatyny w czasie ciąży jest przeciwwskazane, a prawastatyna powinna być podawana kobietom w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy została wykluczona możliwość zajścia w ciążę, a pacjentka została poinformowana o potencjalnym ryzyku. Szczególna uwaga jest zalecana w przypadku kobiet w młodym wieku mogących zajść w ciążę. Należy się upewnić czy pacjentka zrozumiała potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem leku PRAVATOR w czasie ciąży. Jeśli kobieta planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, powinna o tym fakcie natychmiast poinformować lekarza i należy przerwać stosowanie prawastatyny ze względu na potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Niewielka ilość prawastatyny przenika do mleka ludzkiego, dlatego też prawastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prawastatyna nie ma wpływu, lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia w trakcie leczenia zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Prawastatynę w dawce 40 mg podawano w siedmiu randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo u 21 000 pacjentów leczonych prawastatyną (N = 10764) lub placebo (N = 10719), reprezentujących ponad 47 000 pacjento-lat narażenia na prawastatynę. Ponad 19 000 pacjentów było następnie obserwowanych średnio przez 4,8 – 5,9 lat.

Zgłoszono następujące działania niepożądane; w porównaniu do grupy placebo żadne z nich nie wystąpiło u więcej niż 0,3% w grupie stosującej prawastatynę.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Niezbyst często ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1\ 000)	Bardzo rzadko (< 1/10\ 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia snu, bezsenność			
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia			

		(w tym niewyraźne widzenie i podwójne widzenie)			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		niestrawność / zgaga, bóle brzucha, nudności / wymioty, zaparcia, biegunki, wzdęcia			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka, pokrzywka, zaburzenia skóry głowy i włosów (w tym łysienie)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zaburzenia oddawania moczu (w tym ból przy oddawaniu moczu, częste oddawanie moczu, oddawanie moczu w nocy).			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:		zaburzenia funkcji seksualnych			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie			

Epizody szczególnie interesujące pod względem klinicznym

Mięśnie szkieletowe: w badaniach klinicznych zgłaszano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym bóle stawów, skurcze mięśni, bóle mięśni, osłabienie mięśni i podwyższoną aktywność CK. Wskaźnik bólów mięśni (1,4% dla prawastatyny vs 1,4% dla placebo) i osłabienia mięśni (0,1% dla prawastatyny vs < 0,1% dla placebo) i częstość występowania aktywności CK > 3 x GGN i > 10 x GGN w badaniach CARE, WOSCOPS i LIPID były zbliżone do placebo (odpowiednio 1,6% dla prawastatyny vs 1,6% dla placebo i 1,0% dla prawastatyny vs 1,0% dla placebo) (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę: zgłaszano podwyższoną aktywność transaminaz w surowicy. W trzech długoterminowych badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CARE, WOSCOPS i LIPID) wyraźne odchylenia wartości ALT i AST od normy (> 3 x GGN) występowały z podobną częstotliwością (≤ 1,2%) w obydwu grupach leczonych.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego od obrotu

Poza wyżej wymienionymi, po wprowadzeniu prawastatyny na rynek zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcje nadwrażliwości:	

				anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespół objawów toczniopodobnych	
Zaburzenia układu nerwowego				polineuropatia obwodowa, szczególnie po długotrwałym stosowaniu, parestezje	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zapalenie trzustki	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;				żółtaczką, zapalenie wątroby, piorunująca martwica wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					zapalenie skórno- mięśniowe
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej				Rozpad mięśni prążkowanych, któremu może towarzyszyć ostra niewydolność nerek wtórna do mioglobinurii, miopatia (patrz punkt 4.4). zapalenie mięśni lub zapalenie wielomięśniowe. Pojedyncze przypadki zaburzeń ścięgien, czasem zerwanie ścięgna.	Immunoależna miopatia martwiczca (patrz punkt 4.4)

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- Koszmary senne
- Utrata pamięci
- Depresja
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego stosowania (patrz punkt 4.4)
- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Należy spodziewać się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do chwili obecnej doświadczenie z przedawkowaniem prawastatyny jest bardzo ograniczone. Nie ma określonego sposobu leczenia przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i w razie konieczności środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki zmniejszające stężenie lipidów w surowicy / środki zmniejszające stężenie cholesterolu i trójglicerydów / inhibitory reduktazy HMG – CoA

Kod ATC: C10AA03

Mechanizm działania:

Prawastatyna jest inhibitorem współzawodniczącym z reduktazą 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), enzymu katalizującego wczesny etap biosyntezy cholesterolu, i w dwojaki sposób obniżającego stężenie lipidów. Po pierwsze, jako odwracalny i swoisty inhibitor współzawodniczący z reduktazą HMG-CoA w niewielkim stopniu zmniejsza syntezę wewnątrzkomórkowego cholesterolu. Prowadzi to do zwiększenia liczby receptorów LDL-cholesterolu na powierzchni komórek i zwiększenia katabolizmu i klirensu krążącego LDL-cholesterolu.

Po drugie, prawastatyna hamuje wytwarzanie LDL-cholesterolu poprzez hamowanie w wątrobie syntezy VLDL-cholesterolu, prekursora LDL-cholesterolu.

Zarówno u osób zdrowych, jak i u pacjentów z hipercholesterolemią, sól sodowa prawastatyny obniża następujące parametry lipidowe: cholesterol całkowity, LDL-cholesterol, apolipoproteinę B, VLDL-cholesterol oraz trójglicerydy, a zwiększa HDL-cholesterol oraz apolipoproteinę A.

Skuteczność kliniczna:

Prewencja pierwotna

WOSCOPS (ang. *West of Scotland Coronary Prevention Study*) było randomizowanym badaniem z zastosowaniem podwójnej ślepej próby i kontrolą placebo, przeprowadzonym z udziałem 6 595 pacjentów płci męskiej w wieku od 45 do 64 lat z hipercholesterolemią umiarkowaną do ciężkiej (LDL-cholesterol: 155 – 232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) i bez zawału serca w wywiadzie, badanych przez okres średnio 4,8 lat z dawką dobową prawastatyny wynoszącą 40 mg lub placebo oraz na diecie. U pacjentów leczonych prawastatyną opisano następujące wyniki:

- zmniejszenie umieralności z powodu choroby wieńcowej i zawału serca nie zakończonych zgonem (zmniejszenie względnego ryzyka – RRR (ang. *relative risk reduction*) wynosiło 31%; $p = 0,0001$ z ryzykiem bezwzględnym wynoszącym 7,9% w grupie placebo, oraz 5,5% w grupie pacjentów leczonych prawastatyną); sumaryczny wynik wskaźników zdarzeń sercowo-naczyniowych został udowodniony już po 6 miesiącach leczenia;
- zmniejszenie całkowitej liczby zgonów z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych (zmniejszenie względnego ryzyka o 32%; $p = 0,03$);
- jeśli brane były pod uwagę czynniki ryzyka, zmniejszenie względnego ryzyka dla całkowitej umieralności wśród pacjentów leczonych prawastatyną wynosiło 24% ($p = 0,039$);

- zmniejszenie względnego ryzyka u pacjentów poddanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub angioplastyka wieńcowa) o 37% ($p = 0,009$) i angiografii wieńcowej o 31% ($p = 0,007$).

Korzyść wynikająca z leczenia na podstawie wyżej wymienionych kryteriów nie jest znana u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie mogli brać udziału w badaniach.

Z braku danych nie ustalono korzyści z leczenia prawastatyną u pacjentów z hipercholesterolemią występującą jednocześnie ze stężeniem trójglicerydów większym niż 6 mmol/l (5,3 g/l) po 8-tygodniowej diecie.

Prewencja wtórna

LIPID (ang. *Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease*) było wieloośrodkowym randomizowanym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontrolą placebo, porównującym wyniki leczenia prawastatyną (40 mg raz na dobę) z placebo, trwającym średnio 5,6 lat. W badaniu brało udział 9 014 pacjentów w wieku od 31 do 75 lat z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu w surowicy (podstawowe stężenie cholesterolu całkowitego = 155 do 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], średnie stężenie cholesterolu całkowitego = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) oraz zróżnicowanym stężeniem trójglicerydów aż do 443 mg/dl [5,0 mmol/l] oraz z zawałem serca w wywiadzie lub niestabilną dławicą piersiową w okresie od 3 do 36 miesięcy poprzedzających badanie. Leczenie prawastatyną znacznie zmniejszyło względne ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca o 24% ($p = 0,0004$, z ryzykiem całkowitym wynoszącym 6,4% w grupie placebo, oraz 5,3% u pacjentów leczonych prawastatyną), względne ryzyko wystąpienia zdarzeń wieńcowych (choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub niepowodującego zgonu zawału serca) o 24% ($p < 0,0001$) oraz względne ryzyko śmiertelnego lub niepowodującego zgonu zawału serca o 29% ($p < 0,0001$). U pacjentów leczonych prawastatyną wyniki wykazały:

- zmniejszenie względnego ryzyka całkowitej umieralności o 23% ($p < 0,0001$) oraz umieralności spowodowanej wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych o 25% ($p < 0,0001$);
- zmniejszenie względnego ryzyka umieralności u pacjentów poddanych zabiegom rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub przeszczepna angioplastyka wieńcowa) o 20% ($p < 0,0001$);
- zmniejszenie względnego ryzyka wystąpienia udaru o 19% ($p = 0,048$).

CARE (ang. *Cholesterol and Recurrent Events*) było randomizowanym badaniem z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontrolą placebo, porównującym wpływ prawastatyny (40 mg raz na dobę) na umieralność z powodu choroby wieńcowej serca i zawał serca niezakończony zgonem przez okres wynoszący średnio 4,9 lat. W badaniu brało udział 4 159 pacjentów w wieku od 21 do 75 lat, z prawidłowym stężeniem cholesterolu całkowitego (podstawowe średnie stężenie cholesterolu całkowitego < 240 mg/dl), którzy przeszli zawał serca w czasie od 3 do 20 miesięcy poprzedzających badanie. Leczenie prawastatyną istotnie zmniejszyło:

- wskaźnik nawrotu zdarzenia wieńcowego (zarówno choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem jak i zawału serca nie powodującego zgonu) o 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, prawastatyna 10,4%);
- względne ryzyko u pacjentów poddanych zabiegom rewaskularyzacji (wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych lub przeszczepna angioplastyka wieńcowa) o 27% ($p < 0,001$);

Względne ryzyko udaru mózgu zmniejszyło się o 32% ($p = 0,032$), a występowania udaru lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA, ang. *transient ischaemic attack*) łącznie o 27% ($p = 0,02$).

Korzyść wynikająca z leczenia na podstawie wyżej wymienionych kryteriów nie jest znana u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, którzy nie mogli brać udziału w badaniach CARE i LIPID.

Z braku danych, w badaniach CARE i LIPID nie ustalono korzyści stosowania prawastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią i stężeniem trójglicerydów powyżej 4 mmol/l (3,5 g/l lub ponad 5 mmol/l (4,45 g/l) po zastosowaniu diety trwającej kolejno 4 lub 8 tygodni.

W badaniach CARE i LIPID około 80% pacjentów otrzymało kwas acetylosalicylowy jako część protokołu postępowania.

Przeszczep serca i nerek

Skuteczność prawastatyny u pacjentów otrzymujących leczenie środkami immunosupresyjnymi:

- Przeszczep serca został oceniony podczas jednego, prospektywnego, randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (n = 97). Pacjenci jednocześnie otrzymywali, lub nie, prawastatynę (20 – 40 mg), oraz standardowe leczenie immunosupresyjne cyklosporyną, prednizonem i azatiopryną. Leczenie prawastatyną znacząco zmniejszyło ilość odrzuceń przeszczepu serca z upośledzeniem hemodynamicznym w ciągu jednego roku, poprawiło jednoroczną przeżywalność (p = 0,025), oraz zmniejszyło ryzyko zmian naczyniowych w przeszczepionym narządzie, co zostało potwierdzone badaniem angiograficznym i autopsją (p = 0,049).
- Przeszczep nerki został oceniony podczas jednego, prospektywnego, niekontrolowanego, nierandomizowanego badania klinicznego (n = 48) trwającego 4 miesiące. Pacjenci jednocześnie otrzymywali, lub nie, prawastatynę (20 mg), oraz standardowe leczenie immunosupresyjne cyklosporyną i prednizonem. U pacjentów po przeszczepieniu nerki prawastatyna znacząco zmniejszyła zarówno częstość epizodów wielokrotnego odrzucenia jak i epizodów ostrego odrzucenia potwierdzonych biopsją, a także konieczność stosowania iniekcji pulsacyjnych prednizolonu i przeciwciał Muromonab-CD3.

Dzieci i młodzież:

Przez ponad 2 lata prowadzono kontrolowane badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 214 pacjentów pediatrycznych z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Dzieci (w wieku 8 do 13 lat) zostały losowo przydzielone do grupy placebo (n=63) lub do grupy otrzymującej 20 mg prawastatyny na dobę (n=65), a młodzież (w wieku 14 do 18 lat) losowo przydzielono do grupy placebo (n=45) lub do grupy otrzymującej 40 mg prawastatyny na dobę (n=41).

Zakwalifikowanie do badania wymagało, aby u jednego z rodziców stwierdzono hipercholesterolemię rodzinną, klinicznie lub z zastosowaniem metod molekularnych. Średnia wartość początkowa LDL-cholesterolu wynosiła odpowiednio 239 mg/dl oraz 237 mg/dl w grupie otrzymującej prawastatynę (zakres 151-405 mg/dl) i w grupie placebo (zakres 154-375 mg/dl). W analizie danych sumarycznych zarówno u dzieci jak i u młodzieży stwierdzono znaczące średnie zmniejszenie wartości LDL-cholesterolu wynoszące -22,9% oraz całkowitego cholesterolu (-17,2%), podobnie jak w przypadku wykazanej skuteczności u dorosłych otrzymujących 20 mg prawastatyny.

Skuteczność leczenia prawastatyną była podobna w obu grupach wiekowych. Średnia wartość LDL-cholesterolu wynosiła 186 mg/dl (zakres: 67-363 mg/dl) w grupie prawastatyny w porównaniu z 236 mg/dl (zakres: 105-438 mg/dl) w grupie placebo.

U osób otrzymujących prawastatynę nie obserwowano różnic w monitorowanych parametrach gruczołów dokrewnych [ACTH, kortyzol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (dziewczeta) lub testosteron (chłopcy)] w porównaniu z grupą placebo. Nie wystąpiły różnice rozwojowe, zmiany objętości jąder ani różnice w skali Tannera, w porównaniu z placebo. Skuteczność tego badania w wykrywaniu różnic między obiema grupami była niska.

Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia prawastatyną w dzieciństwie w celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Prawastatynę podaje się doustnie, w postaci czynnej. Jest szybko wchłaniana; maksymalne stężenia w osoczu są osiągane po 1 do 1,5 godziny po podaniu. Średnio wchłaniane jest 34% dawki podanej doustnie, a całkowita dostępność biologiczna wynosi 17%.

Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym prowadzi do zmniejszenia dostępności biologicznej, ale wpływ na obniżenie stężenia cholesterolu jest identyczny niezależnie od przyjmowania pokarmu.

Po wchłonięciu, 66% prawastatyny ulega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę, która jest głównym miejscem działania leku i głównym miejscem syntezy cholesterolu i klirensu LDL-cholesterolu. Badania *in vitro* wykazały, że prawastatyna jest transportowana do wnętrza hepatocytów, a wychwyty przez inne komórki jest znacznie mniejszy.

Biorąc pod uwagę znaczny efekt pierwszego przejścia przez wątrobę, stężenia prawastatyny w osoczu mają ograniczone znaczenie w przewidywaniu stopnia zmniejszenia stężenia lipidów. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do przyjętych dawek.

Dystrybucja:

Okolo 50% krążącej prawastatyny wiąże się z białkami osocza.
Objętość dystrybucji wynosi okolo 0,5 l/kg.
Niewielka ilość prawastatyny przenika do ludzkiego mleka.

Metabolizm i eliminacja:

Prawastatyna nie jest w znacznym stopniu metabolizowana przez cytochrom P450 i nie wydaje się być substratem ani inhibitorem glikoproteiny P, ale raczej substratem innych transportujących białek.

Po podaniu doustnym, 20% początkowej dawki jest wydalane w moczu, a 70% w kale. Okres półtrwania prawastatyny w osoczu po podaniu doustnym wynosi 1,5 do 2 godzin.

Po podaniu dożylnym 47% dawki jest wydalane przez nerki, a 53% przez wydalanie z żółcią i w wyniku biotransformacji. Głównym produktem rozkładu prawastatyny jest 3-alfa-hydroksyizomeryczny metabolit. Metabolit ten wykazuje od jednej dziesiątej do jednej czterdziestej aktywności macierzystego związku – inhibitora reduktazy HMG-CoA.

Ogólnoustrojowy klirens prawastatyny wynosi 0,81 l/h/kg a klirens nerkowy wynosi 0,38 l/h/kg, co wskazuje na wydzielanie kanalikowe.

Populacje zwiększonego ryzyka:

Pediatria: średnie wartości C_{max} i AUC dla prawastatyny u dzieci i niemowląt zsumowane dla dzieci w różnym wieku i o różnej płci były zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych po leczeniu dawkami doustnymi 20 mg.

Zaburzenia czynności wątroby: ogólnoustrojowe narażenie na prawastatynę i jej metabolity u pacjentów z alkoholową marskością wątroby w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby jest większe o okolo 50%.

Zaburzenia czynności nerek: nie zaobserwowano znaczących zmian u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek. Jednak ciężka i umiarkowana niewydolność nerek może prowadzić do dwukrotnego wzrostu ogólnoustrojowego narażenia na prawastatynę i jej metabolity.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazują żadnego innego ryzyka dla pacjenta oprócz tego, które wynika z farmakologicznego mechanizmu działania.

Badania z wielokrotnym podaniem leku wykazują, że prawastatyna może wywoływać różnego stopnia hepatotoksyczność i miopatię; ogółem, istotne działanie na te tkanki było widoczne dopiero przy dawce przewyższającej 50-krotnie lub więcej maksymalną dawkę u ludzi wyrażoną w mg/kg mc.

Badania *in vitro* i *in vivo* nad genotoksycznością nie wykazały działania mutagennego.

Trwające 2 lata badanie nad działaniem rakotwórczym prawastatyny prowadzone na myszach wykazuje, że dawki 250 i 500 mg/kg mc. na dobę (≥ 310 razy wyższe niż maksymalna dawka u ludzi wyrażona w mg/kg mc.) powodują statystycznie istotne zwiększenie występowania raka wątrobowokomórkowego u samców i samic, i gruczolaka płuc tylko u samic. Badania rakotwórczości u szczurów trwające 2 lata wykazują, że przy dawce 100 mg/kg mc. na dobę (125 razy wyższa niż maksymalna dawka podawana u ludzi wyrażona w mg/kg mc.) występuje statystycznie znaczący wzrost występowania raka wątrobowokomórkowego wyłącznie u samców.

W przypadku podawania młodym szczurom (w wieku od 4 do 80 dni po urodzeniu), w dawce 5 do 45 mg/kg/dobę, obserwowano ścieńczenie ciała modelowego przy stężeniu prawastatyny w surowicy stanowiącym okolo ≥ 1 -krotność (AUC) maksymalnej dawki stosowanej u dzieci i młodzieży, wynoszącej 40 mg. Przy stężeniu prawastatyny stanowiącym okolo ≥ 2 -krotność (AUC) dawki 40 mg stosowanej u ludzi, obserwowano zmiany neurobehawioralne (wzrost reakcji zaskoczenia i zwiększoną liczbę błędów w uczeniu się w labiryncie wodnym). Nie obserwowano ścieńczenia ciała modelowego u szczurów otrzymujących prawastatynę (≥ 250 mg/kg/dobę) począwszy od 35 dnia po urodzeniu przez 3 miesiące, co wskazuje na zwiększoną wrażliwość u szczurów młodszych. Przyczyna i znaczenie ścieńczenia ciała modelowego i efektów neurobehawioralnych u młodych szczurów są nieznanne. Zmianę punktów końcowych dotyczących nasienia i obniżoną płodność obserwowano u samców w przypadku dawki stanowiącej 335-krotność (AUC) dawki stosowanej u ludzi.

Poziom narażenia, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian w zakresie punktów końcowych dotyczących rozmnażania stanowił 1-krotność (samce) i 2-krotność (samice) dawki 40 mg stosowanej u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza bezwodna,
Sodu stearylofumarat
Tlenek żelaza żółty (E 172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania blistrowe składające się z formowanych na zimno wielowarstwowych blistrów (struktura od zewnętrznej do wewnętrznej strony): poliamid orientowany / folia aluminiowa / twarda folia z chlorku poliwinylu) ze spodnią częścią z folii aluminiowej zgrzewanej na gorąco i pokrytej lakierem uszczelniającym. Listki blistrowe są pakowane w tekturowe pudełka.

Pudełka zawierają 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie opakowania muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg: Pozwolenie nr 14148

40 mg: Pozwolenie nr 14149

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

05.10.2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.04.2016