

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

Jede Tablette enthält 10 mg Pravastatin-Natrium.

PRAVA BASICS 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Pravastatin-Natrium.

PRAVA BASICS 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

PRAVA BASICS 10 mg enthält 62,5 mg Lactose/Tablette.
PRAVA BASICS 20 mg enthält 124,9 mg Lactose/Tablette.
PRAVA BASICS 40 mg enthält 249,8 mg Lactose/Tablette.

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 zwei gleiche Dosen 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 zwei 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 mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

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



Sekundäre Prävention

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

Post-Transplantation

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der erstmaligen Gabe von PRAVA BASICS 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.

Dosierung

Hypercholesterinämie

Die empfohlene Dosis beträgt 10-40 mg Pravastatin 1-mal 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 Tageshöchstosis beträgt 40 mg Pravastatin.

Kardiovaskuläre Prävention

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

Dosierung nach einer Transplantation

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (8-18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Für Kinder (8-13 Jahre) werden 10-20 mg Pravastatin 1-mal 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 Pravastatin pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1).

Für Kinder unter 8 Jahren liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Eine Anfangsdosis von 10 mg Pravastatin 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 auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z.B. Colestyramin, Colestipol). PRAVA BASICS 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 1-mal täglich beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg Pravastatin sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

PRAVA BASICS wird 1-mal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

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



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.

Fusidinsäure

Pravastatin darf nicht zusammen mit systemischen Fusidinsäure-Formulierungen oder innerhalb von 7 Tagen nach Absetzen einer Behandlung mit Fusidinsäure gegeben werden. Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statin-Therapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche Fusidinsäure und Statine in Kombination erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statin-Therapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Pravastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

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 Transaminasewerte 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 3-fache 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 z.B. Schmerzen oder Empfindlichkeit, 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 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).

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



Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter Statin-Therapie steigen bei gemeinsamer Gabe mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Anwendung 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 Muskelenzym Spiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten, die muskuläre Symptome unter Statin-Therapie entwickeln, wie unten beschrieben, empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die CK-Werte ungefähr 5-7 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 Muskelschädigungen verursachen können, wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma, erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität eines Statins oder Fibrats, erblicher Muskelerkrankung beim Patienten oder in der Familienanamnese oder Alkoholmissbrauch sollte man Vorsicht walten lassen. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahren, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sollten nach 5-7 Tagen erneut überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

Während der Behandlung

Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -empfindlichkeit, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter CK-Spiegel ($> 5 \times \text{ULN}$) 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.

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (IMNM)

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.

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, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber). Bei Verdacht auf die Entwicklung einer interstitiellen Lungenerkrankung soll die Therapie mit einem Statin abgebrochen werden.

Diabetes Mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen.

In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

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

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



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.

Fusidinsäure

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

Sofern die systemische Gabe von Fusidinsäure notwendig ist, ist die Behandlung mit PRAVA BASICS während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. **Siehe auch Abschnitt 4.4.**

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).

Vitamin K-Antagonisten

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren kann es bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung von Pravastatin bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin K-Antagonisten (z.B. Warfarin oder anderen Cumarin-Antikoagulantien) behandelt werden, zu einer Erhöhung der International Normalized Ratio (INR) kommen. Wird die Behandlung mit Pravastatin beendet oder die Dosis reduziert, kann es zu einer Verringerung der INR kommen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR notwendig.

Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Arzneimittel

Pravastatin wird nicht in klinisch signifikantem Ausmaß durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, im Gegensatz zu anderen Statinen mit Pravastatin gleichzeitig gegeben werden, ohne signifikante Veränderungen im Plasmaspiegel von Pravastatin zu verursachen. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Arzneimittel nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z.B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9 Hemmer (z.B. Fluconazol). Allerdings sollte bei Patienten, die gleichzeitig Amiodaron einnehmen, insbesondere wenn es sich um ältere Patienten mit multipler Medikation handelt, auf Muskelbeschwerden geachtet werden.

Makrolide

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.

Nelfinavir

Die gleichzeitige Gabe von Pravastatin und Nelfinavir führte zu einer erheblichen Reduktion der Pravastatin-Plasmakonzentrationen. Möglicherweise sind höhere Pravastatin-Dosierungen erforderlich, um eine optimale lipidsenkende Wirkung zu erreichen.

Andere Arzneimittel

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

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



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur dann gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und wenn die Frauen über die möglichen Risiken für eine 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 wird, 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).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Pravastatin wurde in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (n = 10.764) oder Placebo (n = 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8-5,9 Jahre untersucht.

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

Systemorgan- klasse	Häufig (≥ 1/100 - < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Nervensys- tems		Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit			
Augenerkran- kungen		Sehstörungen (einschließlich verschwommen- es Sehen und Doppeltsehen)			
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts		Dyspepsie/Sod- brennen, abdo- minale Schmer- zen, Übelkeit/ Erbrechen, Ver- stopfung, Durch- fall, Flatulenz			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Juckreiz, Aus- schlag, Urtikaria, Abnormalitäten des Haaransat- zes/der Haare (einschließlich Alopezie)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Miktionsstörun- gen (einschließ- lich Dysurie,			

Fachinformation

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



Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
		Häufigkeit, Nyk- turie)			
Erkrankungen der Ge- schlechtsor- gane und der Brustdrüse		sexuelle Dys- funktion			
Allgemeine Er- krankungen		Müdigkeit			

Ereignisse von besonderem klinischem Interesse

Skelettmuskulatur

In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z.B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1 % Pravastatin vs. $< 0,1$ % Placebo) und die Inzidenz von CK Spiegeln > 3 x ULN bzw. > 10 x ULN in 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 placebokontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (> 3 x ULN) in einer ähnlichen Häufigkeit ($\leq 1,2$ %) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

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

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ - $<$ $1/1000$)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen des Immunsys- tems				Überempfindlich- keitsreaktionen (Anaphylaxie, Angioödem, Lu- pus erythemato- des-ähnliches Syndrom)	
Erkrankungen des Nervensys- tems				periphere Poly- neuropathie, ins- besondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Paräs- thesie	
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts				Pankreatitis	
Leber- und Gal- lenerkrankun- gen				Gelbsucht, He- patitis, fulmi- nante Lebernek- rose	

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



Systemorgan- klasse	Häufig (≥ 1/100 - < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 - < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 - < 1/1000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Da- ten nicht ab- schätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes			Lichtempfindlich- keitsreaktion		Dermatomyositis
Skelettmuskula- tur- und Binde- gewebs- und Knochenerkran- kungen				Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myo- globinurie asso- ziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4), Myositis, Po- lymyositis Vereinzelte Fälle von Sehnen- erkrankungen, manchmal durch Ruptur kompli- ziert.	Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet

- Albträume
- Gedächtnisverlust
- Depression
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie).
- Muskuloskeletale Erkrankungen: Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern sind die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Lipidsenkende Mittel/Cholesterin- und Triglycerid-senkende Mittel/HMG-CoA-Reduktasehemmer

ATC-Code: C10AA03

Wirkungsmechanismus

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert und seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht entfaltet. 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 Rezeptor-vermittelter Abbau von LDL-Cholesterin bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut.

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

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

Klinische Wirksamkeit

Primäre Prävention

Die „West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)“ war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 6.595 männlichen 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 (MI). 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 (Koronararterien-Bypass-Operation oder koronare Angioplastie) um 37 % ($p = 0,009$) und des Risikos der Notwendigkeit von koronaren Angiographien um 31 % ($p = 0,007$).

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

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

Sekundäre Prävention

In der „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)“-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg 1-mal 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 10 mg Tabletten
PRAVA BASICS 20 mg Tabletten
PRAVA BASICS 40 mg 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 (Koronararterien-Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20 % ($p < 0,0001$);
- Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19 % ($p = 0,048$).

Die „Cholesterol and Recurrent Events (CARE)“-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg 1-mal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen Myokardinfarkt untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein Myokardinfarkt aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

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

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

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

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

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

Herz- und Nierentransplantation

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

- nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 97$) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20-40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, verbesserte die Überlebensrate nach einem Jahr ($p = 0,025$) und senkte das Risiko koronarer Vaskulopathie im verpflanzten Organ, was durch Angiographie und Autopsie nachgewiesen wurde ($p = 0,049$).
- nach einer Nierentransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, nicht-kontrollierten nicht-randomisierten Studie ($n = 48$) von 4 Monaten Dauer untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin und Prednison behandelt. Bei Patienten nach einer Nierentransplantation verringerte Pravastatin signifikant sowohl das Auftreten multipler Abstoßungsreaktionen als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen, und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednisolon und Muromonab-CD3.

Pädiatrische Population

Eine doppelblinde, placebokontrollierte 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 (Bereich 151 bis 405 mg/dl) in der Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl (Bereich 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.

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



Die Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie war in den beiden Altersgruppen vergleichbar. Die mittleren LDL-Cholesterin-Spiegel am Ende der Studie waren 186 mg/dl (Bereich 67 bis 363 mg/dl) in der Pravastatin-Gruppe und 236 mg/dl (Bereich 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-Stadien beobachtet. Die Power der Studie, einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufzudecken, war gering.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral angewendet. Es wird rasch resorbiert; maximale Serumspiegel 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.

Metabolismus und Elimination

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine.

Nach oraler Anwendung werden 20 % der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5 bis 2 Stunden.

Nach intravenöser Gabe werden 47 % der Dosis über die Nieren und 53 % über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3 Alpha-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat 1/10 bis 1/40 der HMG-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 geringer Niereninsuffizienz wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Schwere und mäßige Niereninsuffizienz kann jedoch zu zweifachem Anstieg der systemischen Exposition von Pravastatin sowie seiner Metaboliten führen.

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



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 beim 50-fachen der maximalen therapeutischen Dosierung oder höher 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.

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 ≥ 1 -fachen (AUC) maximalen pädiatrischen und erwachsenen Dosis von 40 mg entsprachen. Bei Pravastatin-Spiegeln von ungefähr der ≥ 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 ≥ 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 Spermieigenschaften 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

Lactose
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 kaltgeformtem 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, 50 und 100 Tabletten.

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



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
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info@basics.de
Internet: www.sunpharma.com/germany

8. ZULASSUNGSNUMMERN

59321.00.00
59321.01.00
59321.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.06.2004/26.09.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V06-00