



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ**  
**ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

**ΑΘΗΝΑ, 6-5-2005**  
**ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 28047**

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Δ. ΤΣΑΝΤΕ  
Τηλέφωνο: 210-6507200

### **ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ**

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **PRAVASTATIN SODIUM**.

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας ..... των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Την υπ’ αριθμ.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) “Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ”,
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-31/25-2-2005 (Διαδικασία Αμοιβαίας Αναγνώρισης – Τροποποίηση τύπου II Νο. FR/H/0252/001-003/II/001)

### **Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε**

- 1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **PRAVASTATIN SODIUM**, ορίζεται ως εξής:

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ</b>
---

#### **PRAVASTATIN**

Πραβαστατίνη νατριούχος

1. **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**  
Κάθε δισκίο περιέχει πραβαστατίνη νατριούχο.  
Για τα έκδοχα, βλέπε λήμμα 6.1.
3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**  
Δισκίο.
4. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**
  - 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις**

### **Υπερχοληστερολαιμία**

Θεραπεία της πρωτογενούς υπερχοληστερολαιμίας ή της μικτής δυσλιπιδαιμίας ως βοήθημα της δίαιτας, όταν η δίαιτα και άλλες μη φαρμακευτικές αγωγές (π.χ. άσκηση, μείωση βάρους) είναι ανεπαρκείς.

### **Πρωτογενής πρόληψη**

Μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της νοσηρότητας σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία και με υψηλό κίνδυνο ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος, ως βοήθημα στη δίαιτα (βλέπε λήμμα 5.1).

### **Δευτερογενής πρόληψη**

Μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της νοσηρότητας σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη και με φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ως συμπληρωματικό της διόρθωσης άλλων παραγόντων κινδύνου (βλέπε λήμμα 5.1).

### **Μετά από μεταμόσχευση**

Μείωση της μετά την μεταμόσχευση υπερλιπιδαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία μετά από μεταμόσχευση ολόκληρου οργάνου (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.5 και 5.1).

## **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Πριν από την έναρξη θεραπείας με το PRAVACHOL, οι δευτερογενείς αιτίες υπερχοληστερολαιμίας θα πρέπει να αποκλείονται και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλασική δίαιτα μείωσης λιπιδίων που θα πρέπει να συνεχισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το PRAVASTATIN χορηγείται από το στόμα μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση το βράδυ με ή χωρίς τροφή.

**Υπερχοληστερολαιμία:** το προτεινόμενο εύρος δόσης είναι 10-40 mg μια φορά την ημέρα. Η θεραπευτική ανταπόκριση παρατηρείται εντός μιας εβδομάδας και η πλήρης δράση ενός δοσολογικού σχήματος παρατηρείται εντός τεσσάρων εβδομάδων, επομένως θα πρέπει να γίνεται περιοδικός προσδιορισμός των λιπιδίων και η δόση να ρυθμίζεται ανάλογα. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 40 mg.

**Καρδιαγγειακή πρόληψη:** σε όλες τις μελέτες πρόληψης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, η μόνη αρχική δόση και δόση συντήρησης που μελετήθηκε είναι αυτή των 40 mg ημερησίως.

**Δοσολογία μετά από μεταμόσχευση:** μετά τη **μεταμόσχευση οργάνου**, συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία αρχική δόση 20 mg ημερησίως (βλέπε λήμμα 4.5). Με βάση την ανταπόκριση των τιμών των λιπιδίων, η δόση μπορεί να ρυθμισθεί μέχρι και τα 40 mg κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση (βλέπε λήμμα 4.5).

**Παιδιά και έφηβοι (8-18 χρονών) με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία:** το συνιστώμενο εύρος δόσης είναι 10-20 mg μια φορά την ημέρα μεταξύ 8 και 13 χρονών καθώς δόσεις μεγαλύτερες των 20 mg δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό και 10-40 mg την ημέρα μεταξύ 14 και 18 χρονών (για παιδιά και έφηβες με δυνατότητα κυοφορίας, βλέπε λήμμα 4.6, για τα αποτελέσματα της μελέτης βλέπε λήμμα 5.1).

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** δεν είναι απαραίτητο να γίνεται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς αυτούς εκτός εάν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου (βλέπε

λήμμα 4.4).

**Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία:** αρχική δόση των 10 mg την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση των τιμών των λιπιδίων και κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

**Συνυπάρχουσα θεραπεία:** η δράση του PRAVASTATIN για τη μείωση των λιπιδίων στην ολική χοληστερόλη και στην LDL-χοληστερόλη επαυξάνεται όταν συνδυάζεται με μια ρητίνη που δεσμεύει χολικά οξέα (π.χ. χολεστυραμίνη, κολεσιπώλη). Το PRAVASTATIN πρέπει να χορηγείται πριν ή τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά τη ρητίνη (βλέπε λήμμα 4.5).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη με ή χωρίς άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με 20 mg πραβαστατίνης ημερησίως και η ρύθμιση στα 40 mg να γίνεται με προσοχή (βλέπε λήμμα 4.5).

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα.
- Ενεργός ηπατική νόσος περιλαμβάνουσα ανεξήγητα εμμένουσες υψηλές τιμές των τρανσαμινασών του ορού πάνω από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλέπε λήμμα 4.4).
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε λήμμα 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πραβαστατίνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Η θεραπεία δεν είναι η αρμόζουσα όταν η υπερχοληστερολαιμία οφείλεται στην αύξηση της HDL-χοληστερόλης.

Όπως και για άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, ο συνδυασμός πραβαστατίνης με φιμπράτες δεν συνιστάται.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε παιδιά πριν από την ήβη, η σχέση οφέλους/κινδύνου της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά από το γιατρό.

**Ηπατικές διαταραχές:** όπως και με άλλους παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια, έχει παρατηρηθεί μέτρια αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών έχουν επιστρέψει στην αρχική τους τιμή χωρίς να χρειασθεί η διακοπή της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν οι αυξήσεις στην αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) και στην ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ξεπεράσουν κατά τρεις φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο και εμμένουν.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η πραβαστατίνη χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου ή μεγάλη πρόσληψη αλκοόλης.

**Μυϊκές διαταραχές:** όπως και με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA (στατίνες), η πραβαστατίνη έχει σχετισθεί με εμφάνιση μυαλγίας, μυοπάθειας, και πολύ σπάνια με ραβδομύλυση. Η μυοπάθεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όποιον ασθενή βρίσκεται σε θεραπεία με στατίνη και παρουσιάσει ανεξήγητα μυϊκά συμπτώματα όπως πόνος ή ευαισθησία, μυϊκή αδυναμία ή μυϊκές κράμπες. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (βλέπε παρακάτω). Η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά όταν τα επίπεδα της CK είναι > 5 x ανώτατα φυσιολογικά όρια (ULN) ή όταν υπάρχουν σοβαρά κλινικά συμπτώματα. Πολύ σπάνια (σε περίπου 1 περίπτωση ανά 100.000 έτη ασθενών), παρουσιάζεται ραβδομύλυση με ή χωρίς

δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια.

Η ραβδομύλωση είναι μια οξεία δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση των σκελετικών μυών που μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η οποία χαρακτηρίζεται από μαζική καταστροφή των μυών σχετιζόμενη με μείζονα αύξηση της CK (συνήθως > 30 ή 40 x ULN) που οδηγεί σε μυοσφαιρινουρία.

Ο κίνδυνος μυοπάθειας με τις στατίνες φαίνεται να είναι εξαρτώμενος από την έκθεση σε αυτές και γι' αυτό μπορεί να ποικίλει με τα συγκεκριμένα φάρμακα (λόγω της λιποφιλίας και φαρμακοκινητικών διαφορών), περιλαμβανομένης και της δόσης τους και της δυνατότητας αλληλεπίδρασής τους με άλλα φάρμακα. Αν και δεν υπάρχει μυϊκή αντένδειξη για τη συνταγογράφηση μιας στατίνης ορισμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μυϊκής τοξικότητας και επομένως να δικαιολογήσουν την προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου και την ιδιαίτερη κλινική παρακολούθηση. Στους ασθενείς αυτούς, ενδείκνυται η μέτρηση της CK πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνη (βλέπε παρακάτω).

Ο κίνδυνος και η σοβαρότητα των μυϊκών διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνη αυξάνεται με τη συγχορήγηση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν. Η χρήση φιμπράτων μόνων τους σχετίζεται σποραδικά με μυοπάθεια. Η ταυτόχρονη χρήση μιας στατίνης με φιμπράτες, θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται. Η συγχορήγηση στατινών και νικοτινικού οξέος, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Μια αύξηση στην επίπτωση της μυοπάθειας έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς που ελάμβαναν άλλες στατίνες σε συνδυασμό με αναστολείς του μεταβολισμού του κυτοχρώματος P450. Αυτό μπορεί να προκληθεί από φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που δεν έχουν τεκμηριωθεί για την πραβαστατίνη (βλέπε λήμμα 4.5). Όταν τα μυϊκά συμπτώματα σχετίζονται με τη θεραπεία με στατίνη, συνήθως υποχωρούν μετά τη διακοπή της.

#### Μέτρηση της κινάσης της κρεατίνης και ερμηνεία:

Η παρακολούθηση ρουτίνας της κινάσης της κρεατίνης (CK) ή τα επίπεδα άλλων μυϊκών ενζύμων, δεν συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες. Ωστόσο, η μέτρηση της CK συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με στατίνη σε ασθενείς με ειδικούς προδιαθεσικούς παράγοντες και σε ασθενείς που αναπτύσσουν μυϊκά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνη, όπως περιγράφεται παρακάτω. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα κατά την έναρξη της θεραπείας (> 5 x ULN), τα επίπεδα της CK θα πρέπει να επαναπροσδιορισθούν περίπου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα. Όταν μετρούνται, τα επίπεδα της CK θα πρέπει να ερμηνεύονται μέσα στο πλαίσιο άλλων δυνητικών παραγόντων που μπορεί να προκαλέσουν παροδική μυϊκή κάκωση, όπως επίπονη εξάσκηση ή μυϊκό τραύμα.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας: θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως νεφρική δυσλειτουργία, υποθυρεοειδισμό, προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη, προσωπικό ή οικογενές ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών, ή κατάχρηση οινόπνευματος. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα της CK πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η μέτρηση της CK θα πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας ατόμων μεγαλύτερων των 70 ετών ιδιαίτερα παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων σε αυτή την κατηγορία του πληθυσμού. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 x ULN) κατά την έναρξη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινήσει και τα αποτελέσματα θα πρέπει να επαναπροσδιορισθούν μετά από 5-7 ημέρες. Τα επίπεδα της CK κατά την έναρξη της

θεραπείας μπορεί επίσης να φανούν χρήσιμα σαν αναφορά σε περίπτωση μεταγενέστερης αύξησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με στατίνη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας: θα πρέπει να συστηθεί στους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως ανεξήγητο μυϊκό πόνο, ευαισθησία, αδυναμία ή κράμπες. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CK. Εάν ανιχνευτεί φανερά αυξημένο επίπεδο CK ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακοπεί. Η διακοπή της θεραπείας θα πρέπει επίσης να εξετάζεται εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινή ταλαιπωρία, ακόμη και αν η αύξηση της CK παραμένει  $\leq 5 \times \text{ULN}$ . Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επιστρέψουν στα φυσιολογικά, τότε η επανέναρξη της θεραπείας με στατίνη μπορεί να εξετασθεί σε χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση. Εάν σε τέτοιον ασθενή υπάρχει υποψία κληρονομικής μυϊκής νόσου, δεν συνιστάται η επανέναρξη της θεραπείας με στατίνη.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

**Φιμπράτες:** η χρήση φιμπράτων μόνων τους σχετίζεται σποραδικά με μυοπάθεια. Αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης και της ραβδομυόλυσης, έχουν αναφερθεί όταν συγχորηθούνται φιμπράτες με άλλες στατίνες. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες δεν μπορούν να αποκλεισθούν με την πραβαστατίνη, επομένως η ταυτόχρονη χρήση πραβαστατίνης και φιμπράτων (π.χ. γεμφιβροζίλη, φαινοφιβράτη) θα πρέπει γενικώς να αποφεύγεται (βλέπε λήμμα 4.4). Εάν ο συνδυασμός αυτός θεωρηθεί απαραίτητος, απαιτείται προσεκτική κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση της CK των ασθενών στους οποίους χορηγείται τέτοια αγωγή.

**Χολεστυραμίνη/Κολεστιπόλη:** ταυτόχρονη χορήγηση είχε ως αποτέλεσμα την κατά 40 έως 50% μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της πραβαστατίνης. Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική μείωση της βιοδιαθεσιμότητας ή της θεραπευτικής δράσης της, όταν η πραβαστατίνη χορηγήθηκε μια ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά τη χολεστυραμίνη ή μια ώρα πριν την κολεστιπόλη (βλέπε λήμμα 4.2).

**Κυκλοσπορίνη:** ταυτόχρονη χορήγηση πραβαστατίνης και κυκλοσπορίνης οδηγεί σε κατά 4 περίπου φορές αύξηση της συστηματικής έκθεσης της πραβαστατίνης. Σε ορισμένους ασθενείς ωστόσο, η αύξηση της έκθεσης της πραβαστατίνης μπορεί να είναι μεγαλύτερη. Συνιστάται η κλινική και βιοχημική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αυτό το συνδυασμό (βλέπε λήμμα 4.2).

**Βαρφαρίνη και άλλα από του στόματος αντιπηκτικά:** οι παράμετροι βιοδιαθεσιμότητας στη σταθερή κατάσταση για την πραβαστατίνη δεν άλλαξαν μετά τη χορήγηση με βαρφαρίνη. Χρόνια λήψη των δύο προϊόντων δεν προκάλεσε αλλαγές στην αντιπηκτική δράση της βαρφαρίνης.

**Προϊόντα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450:** η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από το σύστημα του κυτοχρώματος P450. Γι' αυτό τα προϊόντα που μεταβολίζονται από, ή αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 μπορεί να προστεθούν σε ένα σταθερό σχήμα πραβαστατίνης χωρίς την πρόκληση σημαντικών αλλαγών των επιπέδων πραβαστατίνης στο αίμα, όπως έχει παρατηρηθεί με άλλες στατίνες. Η απουσία σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με την πραβαστατίνη έχει ειδικά παρουσιασθεί για αρκετά

προϊόντα, ιδιαίτερα γι' αυτά που είναι υποστρώματα/αναστολείς του CYP3A4, π.χ. διλιαζέμη, βεραπαμίλη, ιπρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς της πρωτεάσης, χυμός γκρέϊπ φρουτ, και αναστολείς του CYP2C9, (π.χ. φλουκοναζόλη).

Σε δύο άλλες μελέτες αλληλεπίδρασης με πραβαστατίνη και ερυθρομυκίνη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της AUC (70%) και της  $C_{max}$  (121%) της πραβαστατίνης. Σε μια παρόμοια μελέτη με κλαριθρομυκίνη, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αύξηση της AUC (110%) και της  $C_{max}$  (127%). Αν και οι αλλαγές αυτές ήταν μικρές, θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν συνδυάζονται η πραβαστατίνη με ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη.

**Άλλα προϊόντα:** σε μελέτες αλληλεπίδρασης καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα δεν παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε πραβαστατίνη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, αντιόξινα (όταν χορηγούνται μια ώρα πριν από την πραβαστατίνη), νικοτινικό οξύ ή probucol.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

**Κύηση:** η πραβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα να κυοφορήσουν μόνο όταν τέτοιες ασθενείς είναι απίθανο να συλλάβουν και έχουν πληροφορηθεί για τον πιθανό κίνδυνο. Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε έφηβες με δυνατότητα κυοφορίας ώστε να διασφαλισθεί η σωστή κατανόηση του πιθανού κινδύνου που σχετίζεται με τη θεραπεία πραβαστατίνης κατά τη διάρκεια της κύησης. Εάν μια ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή μείνει έγκυος, ο γιατρός θα πρέπει να ενημερωθεί αμέσως και η πραβαστατίνη να διακοπεί λόγω του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

**Γαλουχία:** μια μικρή ποσότητα πραβαστατίνης απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα, γι' αυτό η πραβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε λήμμα 4.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η πραβαστατίνη έχει αμελητέα ή καθόλου επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, όταν οδηγείτε οχήματα ή χρησιμοποιείτε μηχανές, θα πρέπει να λαμβάνετε υπόψη σας ότι μπορεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας να εμφανισθεί ζάλη.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών έχουν καταταγεί σύμφωνα με τα ακόλουθα: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

**Κλινικές μελέτες:** το PRAVASTATIN έχει μελετηθεί στα 40 mg σε επτά τυχαιοποιημένες διπλά-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που περιελάμβαναν περισσότερους από 21.000 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν πραβαστατίνη ( $n = 10.764$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n = 10.719$ ), που αντιπροσωπεύουν περισσότερα από 47.000 χρόνια ασθενών έκθεσης στην πραβαστατίνη. Περισσότεροι από 19.000 ασθενείς παρακολούθηθηκαν κατά μέση τιμή για 4,8-5,9 έτη.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί. Καμία από αυτές δεν συνέβη σε ποσοστό μεγαλύτερο του 0,3% στην ομάδα της πραβαστατίνης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχή ύπνου, αϋπνία

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές: διαταραχή της όρασης (περιλαμβανομένων θάμβους οράσεως και διπλωπίας)

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Όχι συχνές: δυσπεψία/αίσθημα καύσου, κοιλιακό άλγος, ναυτία/έμετος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Όχι συχνές: κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, ανωμαλία του τριχωτού της κεφαλής/τριχοφυΐας (περιλαμβανομένης της αλωπεκίας)

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Όχι συχνές: ανώμαλη ούρηση (περιλαμβανομένων δυσουρίας, συχνουρίας, νυκτουρίας)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές

Όχι συχνές: κόπωση

**Συμβάματα ιδιαίτερης κλινικής σημασίας**

Σκελετικοί μύες: έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές, επιπτώσεις στους σκελετικούς μύες, όπως π.χ. μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης αρθραλγίας, μυϊκές κράμπες, μυαλγία, μυϊκή αδυναμία και αυξημένα επίπεδα CK. Το ποσοστό της μυαλγίας (1,4% για την πραβαστατίνη έναντι 1,4% για το εικονικό φάρμακο) και της μυϊκής αδυναμίας (0,1% για την πραβαστατίνη έναντι < 0,1% για το εικονικό φάρμακο) καθώς και η συχνότητα εμφάνισης του επιπέδου της CK > 3 x ULN και > 10 x ULN στις CARE, WOSCOPS και LIPID ήταν παρόμοιο με αυτό για το εικονικό φάρμακο (1,6% για την πραβαστατίνη έναντι 1,6% για το εικονικό φάρμακο και 1,0% για την πραβαστατίνη έναντι 1,0% για το εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα) (βλέπε λήμμα 4.4).

Επιδράσεις στο ήπαρ: έχουν αναφερθεί αυξήσεις των τρανσαμινασών ορού. Στις τρεις μακροχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες CARE, WOSCOPS και LIPID, χαρακτηριστικές ανωμαλίες της ALT και της AST (> 3 x ULN) παρατηρήθηκαν με παρόμοια συχνότητα (≤ 1,2%) και στις δύο ομάδες θεραπείας.

**Μετά την κυκλοφορία**

Επιπλέον των παραπάνω, τα παρακάτω ανεπιθύμητα συμβάματα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία της πραβαστατίνης:

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: περιφερική πολυνευροπάθεια, ιδιαίτερος εάν χρησιμοποιείται για μεγάλο χρονικό διάστημα, παραισθησία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας: αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, σύνδρομο

προσομοιάζον προς ερυθματώδη λύκο

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ σπάνιες: ίκτερος, ηπατίτιδα, κεραυνοβόλος ηπατική νέκρωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ σπάνιες: ραβδομύωση, που μπορεί να σχετισθεί με οξεία νεφρική ανεπάρκεια δευτερογενώς ως προς μυοσφαιρινουρία, μυοπάθεια (βλέπε λήμμα 4.4).

Μεμονωμένες περιπτώσεις διαταραχών τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μέχρι στιγμής υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με υπερδοσολογία πραβαστατίνης. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται συμπτωματικά και να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** παράγοντες που μειώνουν τα λιπίδια του ορού/μειωτικά χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων/αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, κωδικός ATC: C10AA03.

#### **Μηχανισμός δράσης:**

Η πραβαστατίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγής του 3-υδρόξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού-συνενζύμου A (HMG-CoA), του ενζύμου που καταλύει το πρώτο, καθοριστικό της ταχύτητας, στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και επιτυγχάνει την υπολιπιδαιμική της δράση με δύο τρόπους. Πρώτον, με την αναστρέψιμη και ειδική ανταγωνιστική αναστολή της αναγωγής HMG-CoA, επιτυγχάνει μέτρια μείωση της σύνθεσης ενδοκυτταρικής χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των υποδοχέων της LDL-χοληστερόλης στην επιφάνεια των κυττάρων και τον ενισχυμένο καταβολισμό, μέσω των υποδοχέων και κάθαρση της LDL-χοληστερόλης της κυκλοφορίας.

Δεύτερον, η πραβαστατίνη παρεμποδίζει την παραγωγή LDL παρεμποδίζοντας την ηπατική σύνθεση της VLDL-χοληστερόλης, δηλαδή την πρόδρομο ουσία της LDL-χοληστερόλης.

Τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η νατριούχος πραβαστατίνη μειώνει τις ακόλουθες τιμές λιπιδίων: ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, απολιποπρωτεΐνη B, VLDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, ενώ η HDL-χοληστερόλη και η απολιποπρωτεΐνη A, αυξάνονται.

#### **Κλινική αποτελεσματικότητα:**

##### *Πρωτογενής πρόληψη*

Η μελέτη "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" ήταν τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μεταξύ 6.595 αρρένων ασθενών ηλικίας από 45 έως 64 ετών με μέτρια έως σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l] και χωρίς ιστορικό



εμφράγματος του μυοκαρδίου, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία για μέση διάρκεια 4,8 έτη με ημερήσια δόση 40 mg πραβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου ως συμπληρωματικού της διαίτας. Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη τα αποτελέσματα έδειξαν:

- μια μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (η μείωση του σχετικού κινδύνου RRR ήταν 31%,  $p = 0,0001$  με απόλυτο κίνδυνο 7,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και 5,5% στους ασθενείς που χορηγήθηκε πραβαστατίνη), η δράση σε αυτούς τους αθροιστικούς ρυθμούς καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι φανερή ήδη από τους 6 μήνες θεραπείας,
- μια μείωση στο συνολικό αριθμό θανάτων από καρδιαγγειακό σύμβαμα (RRR 32%,  $p = 0,03$ ),
- όταν οι παράγοντες κινδύνου ελήφθησαν υπόψη, παρατηρήθηκε RRR 24% ( $p = 0,039$ ) στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε πραβαστατίνη,
- μια μείωση του σχετικού κινδύνου υποβολής σε διαδικασία επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (επέμβαση παρακαμπτηρίου μοσχεύματος της στεφανιαίας αρτηρίας ή στεφανιαία αγγειοπλαστική) κατά 37% ( $p = 0,009$ ) και στεφανιαίας αγγειογραφίας κατά 31% ( $p = 0,007$ ).

Η ωφέλεια της θεραπείας με τα προαναφερόμενα κριτήρια δεν είναι γνωστή σε ασθενείς άνω των 65 ετών, που δεν μπορούσαν να περιληφθούν στη μελέτη.

Λόγω της απουσίας δεδομένων για ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που σχετίζεται με επίπεδο τριγλυκεριδίων υψηλότερο των 6 mmol/L (5,3 g/L) μετά από διαίτα 8 εβδομάδων, στη μελέτη αυτή, η ωφέλεια της θεραπείας με πραβαστατίνη δεν τεκμηριώθηκε σε αυτή την κατηγορία ασθενών.

#### *Δευτερογενής πρόληψη*

Η μελέτη "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της πραβαστατίνης (40 mg μια φορά την ημέρα) με εικονικό φάρμακο σε 9014 ασθενείς ηλικίας από 31 έως 75 χρονών για μέση διάρκεια 5,6 έτη με φυσιολογικά έως αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού (αρχική τιμή χοληστερόλης = 155 έως 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], μέση ολική χοληστερόλη = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) και με διάφορα επίπεδα τριγλυκεριδίων μέχρι και έως 443 mg/dl [5,0 mmol/l] και με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης τους προηγούμενους 3 έως 36 μήνες.

Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου από CHD κατά 24% ( $p = 0,0004$ , με απόλυτο κίνδυνο 6,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 5,3% στους ασθενείς που χορηγήθηκε πραβαστατίνη), το σχετικό κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων (είτε θάνατο από CHD ή μη θανατηφόρο ΕΜ) κατά 24% ( $p < 0,0001$ ) και το σχετικό κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 29% ( $p < 0,0001$ ). Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα έδειξαν:

- μια μείωση του σχετικού κινδύνου ολικής θνησιμότητας κατά 23% ( $p < 0,0001$ ) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 25% ( $p < 0,0001$ ),
- μια μείωση του σχετικού κινδύνου υποβολής σε διαδικασίες επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική στεφανιαίων) κατά 20% ( $p < 0,0001$ ),
- μια μείωση του σχετικού κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 19%

( $p < 0,048$ ).

Η μελέτη "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" ήταν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της πραβαστατίνης (40 mg μια φορά την ημέρα) στο θάνατο από στεφανιαία νόσο και το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου για κατά μέσο όρο 4,9 έτη σε 4.159 ασθενείς ηλικίας από 21 έως 75 ετών, με φυσιολογικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης (αρχική μέση ολική χοληστερόλη  $< 240\text{mg/dl}$ ), που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου τους προηγούμενους 3 έως 20 μήνες. Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά:

- το ποσοστό υποτροπιάζοντος στεφανιαίου συμβάματος (είτε θάνατος από στεφανιαία νόσο είτε μη θανατηφόρο EM) κατά 24% ( $p = 0,003$ , εικονικό φάρμακο 13,3%, πραβαστατίνη 10,4%),
- το σχετικό κίνδυνο υποβολής σε διαδικασίες επαναγγείωσης (παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική στεφανιαίων) κατά 27% ( $p < 0,001$ ).

Ο σχετικός κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επίσης μειώθηκε κατά 32% ( $p = 0,032$ ), και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA) μαζί κατά 27% ( $p = 0,02$ ).

Η ωφέλεια από τη θεραπεία με τα παραπάνω κριτήρια δεν είναι γνωστή για ασθενείς πάνω από 75 ετών, που δεν μπορούσαν να περιληφθούν στις μελέτες CARE και LIPID.

Λόγω της απουσίας δεδομένων για ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που σχετίζεται με επίπεδο τριγλυκεριδίων μεγαλύτερο των 4 mmol/L (3,5 g/L) ή περισσότερο από 5 mmol/l (4,45 g/l) μετά από δίαιτα 4 έως 8 εβδομάδων, στις μελέτες CARE και LIPID αντίστοιχα, η ωφέλεια της θεραπείας με πραβαστατίνη δεν έχει τεκμηριωθεί για αυτόν τον τύπο ασθενούς.

Στις μελέτες CARE και LIPID, περίπου το 80% των ασθενών έλαβαν ΑΣΟ ως μέρος του θεραπευτικού σχήματος.

#### *Μεταμόσχευση καρδιάς και νεφρού*

Η αποτελεσματικότητα της πραβαστατίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία ακολουθεί:

- Η μεταμόσχευση καρδιάς αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ( $n = 97$ ). Στους ασθενείς χορηγήθηκε συγχρόνως πραβαστατίνη (20 - 40 mg) ή τίποτα και ένα καθιερωμένο ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα κυκλοσπορίνης, πρεδνισόνης και αζαθειοπρίνης. Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά το ρυθμό της καρδιακής απόρριψης λόγω αιμοδυναμικής καταστολής στον ένα χρόνο, βελτίωσε την επιβίωση ενός έτους ( $p = 0,025$ ) και μείωσε τον κίνδυνο στεφανιαίας αγγειοπάθειας στο μόσχευμα όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία και αυτοψία ( $p = 0,049$ ).
- Η μεταμόσχευση νεφρού αξιολογήθηκε σε μια προοπτική μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη ( $n = 48$ ) διάρκειας 4 μηνών. Οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα είτε πραβαστατίνη (20 mg) ή τίποτα και ένα καθιερωμένο ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα κυκλοσπορίνης και πρεδνισόνης. Σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, η πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά

τόσο τις περιπτώσεις των πολλαπλών απορριπτικών επεισοδίων όσο και τις περιπτώσεις οξέων απορριπτικών επεισοδίων που έχουν αποδειχθεί με βιοψία, και τη χρήση παλμικών ενέσεων τόσο πρεδνισολόνης όσο και Muromonab-CD3.

### Παιδιά και έφηβοι (8-18 χρονών)

Μια διπλή-τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 214 παιδιατρικούς ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία πραγματοποιήθηκε για περισσότερο από 2 χρόνια. Τα παιδιά (8-13 χρονών) διαχωρίστηκαν τυχαία και έλαβαν το εικονικό φάρμακο (n=63) ή 20 mg πραβαστατίνης την ημέρα (n=65) και οι έφηβοι (14-18 χρονών) διαχωρίστηκαν τυχαία και έλαβαν το εικονικό φάρμακο (n=45) ή 40 mg πραβαστατίνης την ημέρα (n=41).

Συμμετοχή στη μελέτη απαιτούσε τον ένα γονέα είτε με κλινική ή μοριακή διάγνωση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Η μέση αρχική τιμή LDL-C ήταν 239 mg/dl (6,2 mmol/l) και 237 mg/dl (6,1 mmol/l) στην ομάδα της πραβαστατίνης (εύρος: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) και του εικονικού φαρμάκου (εύρος: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]), αντίστοιχα. Από την ανάλυση των συγκεντρωτικών δεδομένων υπήρξε σημαντική μέση ποσοστιαία μείωση της LDL-C κατά -22,9% και της ολικής χοληστερόλης (-17,2%) τόσο στα παιδιά όσο και στους εφήβους, παρόμοια με την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με 20 mg πραβαστατίνης σε ενήλικες.

Το αποτέλεσμα της θεραπείας με πραβαστατίνη στις δύο ηλικιακές ομάδες ήταν παρόμοιο. Η μέση επιτευχθείσα LDL-C ήταν 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (εύρος: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) στην ομάδα της πραβαστατίνης σε σχέση με 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (εύρος: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε καμία από τις ενδοκρινικές παραμέτρους που παρακολούθηθηκαν [ACTH, κορτιζόλη, DHEAS, FSH, LH, TSH, οιστραδιόλη (κορίτσια) ή τεστοστερόνη (αγόρια)] συγκριτικά με αυτές των ασθενών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάπτυξης, αλλαγές ορχικού όγκου ή διαφορές στην επίδοση Tanner σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Η δυνατότητα της μελέτης αυτής να διαπιστώσει διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων θεραπείας ήταν μικρή.

Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας με πραβαστατίνη στην παιδική ηλικία για την μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά την ενηλικίωση δεν έχει αποδειχθεί

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση:**

Η πραβαστατίνη χορηγείται από του στόματος, με τη δραστική μορφή της. Απορροφάται γρήγορα και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 1 έως 1,5 ώρα μετά τη λήψη. Η μέση απορρόφηση για λήψη από του στόματος, ανέρχεται στο 34%, και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα στο 17%.

Η παρουσία τροφής στο γαστρεντερικό σωλήνα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας, αλλά η υπολιπιδαιμική δράση της πραβαστατίνης είναι η ίδια είτε χορηγείται με είτε χωρίς τροφή.

Μετά την απορρόφηση, το 66% της πραβαστατίνης υφίσταται μεταβολισμό πρώτης δόσου από το ήπαρ, που είναι ο κύριος τόπος δράσης της και ο κύριος τόπος της σύνθεσης της χοληστερόλης και κάθαρσης της LDL-χοληστερόλης. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η πραβαστατίνη μεταφέρεται στα ηπατοκύτταρα με σημαντικά λιγότερη

πρόσληψη από άλλα κύτταρα.

Δεδομένης της εκτεταμένης πρώτης διόδου μέσω του ήπατος, η εκτίμηση της υπολιπιδαιμικής δράσης της με βάση τις συγκεντρώσεις της πραβαστατίνης στο πλάσμα, είναι περιορισμένης αξίας.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι ανάλογες προς τις δόσεις που χορηγούνται.

#### **Κατανομή:**

Το 50% περίπου, της πραβαστατίνης στην κυκλοφορία, είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος.

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,5 l/kg.

Μια μικρή ποσότητα της πραβαστατίνης περνάει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

#### **Μεταβολισμός και απέκκριση:**

Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά από το κυτόχρωμα P450 ούτε φαίνεται να αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης αλλά υπόστρωμα για άλλες πρωτεΐνες μεταφοράς.

Μετά την από του στόματος χορήγηση, 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 70% στα κόπρανα. Ο χρόνος ημιζωής για την απέκκριση από το πλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης πραβαστατίνης είναι 1,5 έως 2 ώρες.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, το 47% της δόσης αποβάλλεται μέσω της νεφρικής απέκκρισης και 53% μέσω χοληφόρου απέκκρισης και βιομετασχηματισμού. Το κυριότερο προϊόν αποικοδόμησης της πραβαστατίνης είναι ο 3-α-υδροξυ-ισομερής μεταβολίτης. Ο μεταβολίτης αυτός έχει το ένα δέκατο μέχρι το ένα τεσσαρακοστό της δραστηριότητας της μητρικής ουσίας, σαν αναστολέας της αναγωγάσης HMG-CoA.

Η συστηματική κάθαρση της πραβαστατίνης είναι 0,81 l/h/kg και η νεφρική κάθαρση 0,38 l/h/kg, ενδεικτική σωληναριακής έκκρισης.

#### **Πληθυσμοί σε κίνδυνο:**

Παιδιατρικοί ασθενείς: οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC για τους παιδιατρικούς ασθενείς στο σύνολο των ηλικιών και στα δύο φύλα ήταν παρόμοιες με τις τιμές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες μετά από του στόματος δόση 20 mg.

Ηπατική ανεπάρκεια: η συστηματική έκθεση στην πραβαστατίνη και τους μεταβολίτες, ασθενών με αλκοολική κίρρωση ενισχύεται κατά περίπου 50% σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία: καμία σημαντική τροποποίηση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, σοβαρή ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε διπλάσια αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην πραβαστατίνη και τους μεταβολίτες.

#### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας για την ασφάλεια, την επαναλαμβανόμενη τοξικότητα και την τοξικότητα στην αναπαραγωγή, δεν υπάρχουν άλλοι κίνδυνοι για τον ασθενή από αυτούς που αναμένονται εξαιτίας του φαρμακολογικού μηχανισμού δράσης.

Μελέτες με επαναλαμβανόμενη δόση δείχνουν ότι η πραβαστατίνη μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και μυοπάθεια διαφόρων βαθμών. Σε γενικές γραμμές, ουσιαστικές ενέργειες σε αυτούς τους ιστούς ήταν ορατές σε δόσεις 50 φορές ή μεγαλύτερες της μέγιστης ανθρώπινης δόσης mg/kg.

Γενετικές τοξικολογικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* δεν έδειξαν κανένα τεκμήριο μεταλλαξιογόνου δυναμικού.

Μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε ποντικούς, με χορήγηση πραβαστατίνης δείχνει ότι σε δόσεις των 250 και 500 mg/kg/ημέρα ( $\geq 310$  φορές τη μέγιστη ανθρώπινη δόση mg/kg), στατιστικά σημαντικές αυξήσεις των κρουσμάτων ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε άρρενες και θήλειες, και αδενώματα των πνευμόνων μόνο στα θήλεα. Μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους δείχνει ότι σε δόση 100 mg/kg/ημέρα (= 125 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης ανθρώπινης δόσης mg/kg δόσης), παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στα κρούσματα ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων μόνο στους άρρενες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

### **6.2 Ασυμβατότητες**

*Δεν έχει αναφερθεί κάποια γνωστή ασυμβατότητα*

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού**

*Δεν χρειάζονται ειδικές οδηγίες για τη χρήση ή το χειρισμό του φαρμάκου*

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*











