

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Pravastatin STADA® 20 mg Filmtabletten  
 Pravastatin STADA® 40 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### *Pravastatin STADA® 20 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 20 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 104,60 mg Lactose-Monohydrat und 1,06 mg Natrium.

### *Pravastatin STADA® 40 mg Filmtabletten*

Jede Filmtablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 207,36 mg Lactose-Monohydrat und 2,12 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtabletten

### *Pravastatin STADA® 20 mg Filmtabletten*

Gelbe, kapselförmige Filmtablette mit Einkerbung und der Markierung „20“ auf einer Seite.

### *Pravastatin STADA® 40 mg Filmtabletten*

Gelbe, kapselförmige Filmtablette mit Einkerbung und der Markierung „40“ auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Hypercholesterinämie*

Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät oder andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

#### *Primäre Prävention*

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Sekundäre Prävention*

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) 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 Organtransplantationen eine immunsuppressi-

ve Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### **Dosierung**

##### *Hypercholesterinämie*

Die empfohlene Dosis beträgt 1-mal täglich 10–40 mg. Ein therapeutischer Effekt zeigt sich innerhalb einer Woche und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 40 mg.

##### *Kardiovaskuläre Prävention*

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

##### *Dosierung nach einer Transplantation*

Nach einer Organtransplantation wird für Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine Anfangsdosis von 20 mg täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Für Kinder (8–13 Jahre) werden 1-mal täglich 10–20 mg empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden.

Für Jugendliche (14–18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10–40 mg pro Tag (zur Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine klinischen Daten für Kinder unter 8 Jahren.

##### Ältere Patienten

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

##### Störungen der Nieren- oder Leberfunktion

Eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag wird für Patienten mit einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Die Dosierung sollte entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

##### *Begleitmedikation*

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

tauscherharz 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-Natrium beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Art der Anwendung**

Pravastatin-Tabletten werden 1-mal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhung der Transaminasespiegel über das 3-Fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4),
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pravastatin wurde bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Eine Therapie ist nicht indiziert, wenn die Hypercholesterinämie aufgrund erhöhter HDL-Cholesterinwerte besteht.

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

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig durch einen Arzt 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 überwacht werden. Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das 3-Fache des oberen Normwertes übersteigen.

Bei der Anwendung von Statinen, darunter Pravastatin, seit Markteinführung wurde über seltene Fälle von Lebersversagen mit tödlichem oder nicht-tödlichem Ausgang berichtet. Beim Auftreten klinischer Symptome von Leberschädigungen und/oder Hyperbilirubinämie oder Ikterus während der Therapie mit Pravastatin ist diese daher sofort zu unterbrechen. Falls keine alternative Ätiologie bestätigt werden kann, sollte die Therapie mit Pravastatin nicht fortgesetzt werden.

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 (Statine) wurde die Anwendung von Pravastatin mit dem Auftreten von **Myalgie, Myopathie** und sehr selten **Rhabdomyolyse** in Verbindung gebracht. Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Creatin-kinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten).

Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel das 5-Fache des oberen Normwertes überschreiten oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahren) tritt eine Rhabdomyolyse, mit oder ohne sekundäre Niereninsuffizienz, auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potentiell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist > das 30- oder 40-Fache des oberen Normwertes) charakterisiert ist und zu einer Myoglobulinurie 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 Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen. Obwohl es für die Verschreibung eines Statins keine muskuläre Kontraindikation gibt, können bestimmte prädisponierende Faktoren, einschließlich fortgeschrittenes Alter (> 65), unkontrollierte Hypothyreose und Niereninsuffizienz, das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und erfordern deshalb eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter einer Statin-Therapie steigen bei gemeinsamer Gabe mit wechselwirkenden Arzneimitteln wie Ciclosporin, Clarithromycin und anderen Makroliden oder Niacin. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Verwendung eines Statins mit Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden 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.

Statine, einschließlich Pravastatin, dürfen nicht gleichzeitig mit einer systemischen Anwendung von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Behandlung angewandt werden. Bei Patienten, bei denen systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Statin-Therapie während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine gleichzeitig erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten angewiesen werden, bei jeglichen Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Die Statin-Therapie kann 7 Tage nach Gabe der letzten Dosis Fusidinsäure wieder begonnen werden.

In Ausnahmefällen, wenn eine länger dauernde systemische Behandlung mit Fusidinsäure erforderlich ist, z.B. für die Behandlung von schweren Infektionen, sollte die Notwendigkeit für eine gleichzeitige Gabe von Pravastatin und Fusidinsäure nur nach Einzelfallabwägung und unter strenger, medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Pravastatin und Colchicin wurde über Fälle von Myopathie, darunter Rhabdomyolyse, berichtet. Die gemeinsame Verschreibung von Pravastatin und Colchicin sollte daher mit der gebotenen Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

**Messungen und Interpretation der CK-Werte**

Eine routinemäßige Überwachung der Creatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzymspiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter einer 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 (> das 5-Fache des oberen Normwertes), 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 potentieller 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 nach Anwendung eines Statins oder Fibrats, hereditäre Muskeler-

krankung 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 (> das 5-Fache des oberen Normwertes), sollte die Behandlung nicht begonnen und die Ergebnisse sollten nach 5–7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Falle eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

**Während der Behandlung**

Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter (> das 5-Fache des oberen Normwertes) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes ≤ dem 5-Fachen des oberen Normwertes 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 hereditäre Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht empfohlen.

**Interstitielle Lungenkrankheit**

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie 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 adäquate 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 > 30kg/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

**Pravastatin STADA® enthält Lactose und Natrium**

Lactose: Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pravastatin STADA® nicht einnehmen.

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Fibrate

Die Anwendung von Fibraten allein ist vereinzelt mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko für Muskelbezogene unerwünschte Ereignisse, einschließlich einer Rhabdomyolyse wurde berichtet, wenn Fibrate zusammen mit anderen Statinen angewendet wurden. Da solche unerwünschten Ereignisse mit Pravastatin nicht ausgeschlossen werden können, sollte die kombinierte Anwendung von Pravastatin und Fibraten (z.B. Gemfibrozil, Fenofibrat) im Allgemeinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss bei diesen Patienten eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.

Colestyramin/Colestipol

Bei gleichzeitiger Anwendung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40–50% 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 auch, kann die Therapieeinleitung bzw. Dosissteigerung von Pravastatin bei Patienten, die gleichzeitig Vitamin-K-Antagonisten erhalten (z.B. Warfarin oder andere Coumarin-haltige Antikoagulantien), zu einem Anstieg der International Normalised Ratio (INR) führen. Ein Absenken der INR ist durch Abbruch der Pravastatin-Therapie oder Dosisverringerung möglich. In derartigen Situationen ist die sachgerechte Beobachtung der INR erforderlich.

Makrolide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden und Statinen haben Makrolide das Potential, die Statin-Exposition zu erhöhen. Pravastatin sollte mit Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) vorsichtig angewendet werden aufgrund eines potentiell erhöhten Risikos für

Myopathien. In einer von zwei Interaktionsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (70%) und  $C_{max}$  (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.

Warfarin und andere orale Antikoagulantien

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

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, welche diese Kombination erhielten. Sofern die Behandlung mit systemisch verabreichter Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Pravastatin-Behandlung während der Dauer der Fusidinsäure-Behandlung unterbrochen werden (Siehe auch Abschnitt 4.4).

Colchicin

Vorsicht bei der Anwendung: Infolge des erhöhten Risikos des Auftretens von Myopathien/Rhabdomyolyse wird eine klinische und biologische Überwachung, insbesondere bei der Einleitung einer gleichzeitigen Therapie von Pravastatin und Colchicin, empfohlen.

Nicotinsäure

Bei gleichzeitiger Anwendung von Statinen mit Nikotinsäure ist das Risiko des Auftretens von Muskeltoxizitäten erhöht. In einer klinischen Studie zeigten chinesische Patienten nach gleichzeitiger Einnahme von Nikotinsäure und Laropirant mit Simvastatin im Vergleich zu Kaukasierern eine höhere Inzidenz an Myopathie und Rhabdomyolyse.

Rifampicin

Bei einer Interaktionsstudie von Pravastatin mit Rifampicin wurde eine fast dreifache Zunahme der Pravastatin-AUC und der  $-C_{max}$  beobachtet. Daher sollte die gleichzeitige Verabreichung von Pravastatin und Rifampicin mit der gebotenen Vorsicht erfolgen. Eine Interaktion ist nicht zu erwarten, wenn die Einzelverabreichungen beider Arzneimittel um mindestens zwei Stunden zeitversetzt erfolgen.

Lenalidomid

Bei einer Kombination von Statinen mit Lenalidomid besteht ein erhöhtes Rhabdomyolyse-Risiko. Eine verstärkte klinische und biologische Überwachung ist daher geboten, insbesondere in den ersten Behandlungswochen.

Durch Cytochrom-P450 verstoffwechselte Produkte

Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, zusätzlich zu einer stabil eingestellten Pravastatin-Therapie verabreicht werden, ohne dass die Pravastatin-Plasmaspiegel signifikant beeinflusst werden, wie dies bei anderen Statinen der Fall ist. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Produkte nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4 wie z.B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9-Inhibitoren (z.B. Fluconazol).

Andere Arzneimittel

In Interaktionsstudien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, wenn Pravastatin zusammen mit Acetylsalicylsäure, Antazida (wenn die Gabe eine Stunde vor Pravastatin erfolgte), Nikotinsäure oder Probucol gegeben wurde.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und die Frauen über die möglichen Risiken informiert wurden. Besondere Vorsicht ist bei heranwachsenden Frauen im gebärfähigen Alter erforderlich, damit sichergestellt wird, dass sie die potentiellen 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 potentiellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

*Stillzeit*

Pravastatin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden, deshalb ist Pravastatin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Klinische Studien

Pravastatin-Tabletten wurden in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (N = 10.764) oder Placebo (N = 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8–5,9 Jahre untersucht. Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden berichtet; keine davon trat in der Pravastatin-Gruppe um mehr als 0,3% häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, wie Schlaflosigkeit und Alpträume.

**Augenerkrankungen**

Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen).

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Gelegentlich: Dyspepsie/Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

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

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

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

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Gelegentlich: Störung der Sexualfunktion.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Gelegentlich: Müdigkeit (Fatigue).

Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

**Skelettmuskulatur**

In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z.B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Myalgie (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 der CARE-Studie (*Cholesterol And Recurrent Events*), WOSCOPS-Studie (*West Of Scotland Coronary Prevention Study*) und in der LIPID-Studie (*Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease*) waren vergleichbar zu Placebo (1,6% Pravastatin vs. 1,6% Placebo bzw. 1,0% Pravastatin vs. 1,0% Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

**Auswirkungen auf die Leber**

Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei Placebo-kontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der

ALT und AST (> das 3-Fache des oberen Normwertes) in einer ähnlichen Häufigkeit (≤1,2%) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

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

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr selten: Periphere Polyneuropathie, insbesondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Parästhesien.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr selten: Pankreatitis.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose.

Nicht bekannt: Leberversagen mit tödlichem und nicht-tödlichem Ausgang.

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion.

Sehr selten: Dermatomyositis.

Nicht bekannt: Ausschlag, einschließlich eines lichenoiden Hautausschlags.

**Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Sehr selten: Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobininurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4), Myositis, Polymyositis.

Gelegentlich: Sehnenstörungen, besonders Sehnenentzündung, manchmal durch Ruptur kompliziert.

Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).

Klasseneffekte:

- Alpträume,
- Gedächtnisverlust,
- Depression,
- Einzelfälle einer interstitiellen Lungenerkrankung, insbesondere bei Langzeittherapie (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/m<sup>2</sup>, erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

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](http://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.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer  
 ATC-Code: C10AA03

Wirkungsmechanismus

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert und seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht entfaltet. Erstens bewirkt es aufgrund der reversiblen und spezifischen kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese intrazellulären Cholesterins. Daraus resultiert ein Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und ein verstärkter Abbau von LDL-C bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut.

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

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

Klinische Wirksamkeit

**Primäre Prävention**

WOSCOPS war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6.595 männlichen Patienten im Alter von 45–64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) und ohne anamnestic bekanntem 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 MI (die Relative Risiko Reduktion [RRR] betrug 31%; p = 0,0001 das absolute Risiko betrug 7,9% in der Placebo-Gruppe und 5,5% bei den mit Pravastatin behandelten Patienten); der Einfluss auf diese kumulative kardiovaskuläre Ereignisrate war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich.
- Eine Verringerung der Gesamtzahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse (RRR 32%; p = 0,03).
- Wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde auch eine 24%ige RRR der Gesamtsterblichkeit (n = 0,039) unter

den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet.

- Eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit kardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronare Bypassoperation 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 angeführten 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 LIPID-Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg 1-mal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9.014 Patienten im Alter von 31–75 Jahren über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangs-Gesamtcholesterin = 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), variable Triglyceridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]) und hatten innerhalb der vorausgegangenen 3–36 Monate einen MI oder instabile Angina pectoris. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für den Tod durch koronare Herzkrankheit (KHK) um 24% (p = 0,0004, das absolute Risiko betrug 6,4% in der Placebo-Gruppe und 5,3% bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht-tödlicher MI) um 24% (p < 0,0001) und das relative Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen MI um 29% (p < 0,0001). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse folgendes:

- Verringerung des relativen Risikos der Gesamtmortalität um 23% (p < 0,0001) und der kardiovaskulären Mortalität um 25% (p < 0,0001);
- Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20% (p < 0,0001);
- Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19% (p = 0,048).

Die CARE-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (1-mal täglich 40 mg) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen MI, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 Patienten im Alter von 21–75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorangegangenen 3–20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

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

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

Der Nutzen der Behandlung bezüglich der oben genannten Parameter 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 Abstoßreaktionen als auch das Auftreten von durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßreaktionen, und die Verwendung von Bolusinjektionen mit Prednison und Muromonab-CD3.

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

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

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

Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9% und von Gesamtcholesterin um 17,2%. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin bei Erwachsenen.

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

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

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral angewendet. Es wird rasch resorbiert; maximale Blutspiegel werden zwischen 1 bis 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, jedoch 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-C-Clearance. *In-vitro*-Studien belegen, dass

Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen. Angesichts dieses erheblichen *First-pass*-Effekts in der Leber sind die Plasmaspiegel von Pravastatin nur von untergeordneter Bedeutung für die Prognose der lipidsenkenden Wirkung. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu der eingenommenen Dosis.

#### Verteilung

Ungefähr 50% des im Kreislauf befindlichen Pravastatins ist an Plasmaproteine gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg. Geringe Mengen von Pravastatin wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

#### Biotransformation und Elimination

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine. Nach oraler Anwendung werden 20% der Anfangsdosis über den Urin und 70% über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5–2 Stunden. Nach intravenöser Gabe werden 47% der Dosis über die Nieren und 53% über die Galle metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3-Alpha-Hydroxy-Isomer. Dieser Metabolit besitzt  $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{40}$  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.

##### Leberinsuffizienz

Die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seinen Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirrhose um ungefähr 50% im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion erhöht.

##### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Schwere und mäßige Niereninsuffizienz kann jedoch zu einem 2-fachen Anstieg der systemischen Exposition von Pravastatin sowie seiner Metaboliten führen.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität zeigten keine anderen Risiken für die Patienten, als jene, die auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus beruhen.

Studien mit wiederholter Gabe zeigten, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelerkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann. Schwerwiegende Effekte auf diese Gewebe zeigten sich im Allgemeinen aber erst bei Dosierungen, die beim

50-Fachen der maximalen therapeutischen Dosierung (bezogen auf mg/kg) oder höher lagen.

*In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur genetischen Toxikologie zeigten keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

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 mindestens dem 310-Fachen der beim Menschen angewendeten Maximaldosis) gegeben wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzell-Karzinomen bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet. Bei diesen Dosierungen traten bei weiblichen Tieren auch signifikant vermehrt Lungenadenome auf. In Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (die 125-fache maximale 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  $\geq 1$ -fachen (AUC) maximalen pädiatrischen und erwachsenen Dosis von 40 mg entsprachen. Bei Pravastatin-Spiegeln von ungefähr der  $\geq 2$ -fachen (AUC) 40 mg Humandosis, wurden neurologisch bedingte Verhaltensänderungen beobachtet (erhöhte Schreckreaktion und vermehrte Fehler im Lernverhalten im Wasserlabyrinth). Keine Verdünnung des Corpus callosum wurde bei Ratten nach Verabreichung von  $\geq 250$  mg/kg/Tag Pravastatin beobachtet, bei welchen die Behandlung mit Tag 35 nach der Geburt begann und über 3 Monate ging, was eine höhere Empfindlichkeit in jüngeren Ratten andeutet. Die Ursache und die Signifikanz der Verdünnung des Corpus callosum und der neurologisch bedingten Verhaltensänderungen in jugendlichen Ratten sind unbekannt.

Veränderte 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

###### Tablettenkern

Schweres, basisches Magnesiumcarbonat  
Mikrokristalline Cellulose  
Copovidon  
Croscarmellose-Natrium  
Lactose-Monohydrat  
Macrogol 8000  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172)

###### Tablettenüberzug

Opadry clear YS-5-7044, bestehend aus:  
Hyprolose

Hypromellose  
Macrogol 400  
Macrogol 3350

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen.  
Originalpackung mit 100 Filmtabletten.

##### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

#### 7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888  
Internet: www.stadapharm.de

#### 8. Zulassungsnummern

68643.00.00  
68644.00.00

#### 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
11.06.2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28.01.2009

#### 10. Stand der Information

Januar 2019

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin