

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKE
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Österreich	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185	Pravasine	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	B-1170 Bruxelles				
Dänemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Finnland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Frankreich	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Frankreich	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Irland	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9	Selectine	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Niederlande	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

<u>Mitglieds-staat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u> <u>Anschrift</u>	<u>Phantasie-bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Sverige	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Sverige	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Tabletten	Zum Einnehmen
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Tabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PRAVACHOL UND DAMIT VERBUNDENE NAMEN (siehe Anhang I)

Qualitätsaspekte

Es wurden keine relevanten Qualitätsaspekte festgestellt.

Die pharmazeutischen Angaben der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden harmonisiert, mit Ausnahme der Abschnitte, die von den Mitgliedstaaten bei der Implementierung der harmonisierten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf nationaler Ebene eingefügt werden müssen (Abschnitt 6).

Wirksamkeitsaspekte

Die Abweichungen, die zuvor zwischen den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels der EU-Mitgliedstaaten bestanden, umfassten:

Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, eine gemeinsame, innerhalb der EU geltende Linie vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da zwischen den nationalen Genehmigungen im Hinblick auf die Verwendung von Pravechol Unterschiede bestanden:

Isolierte oder gemischte Hypercholesterinämie: Diese Indikation wurde in allen EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen genehmigt. Der Wortlaut (und damit die genaue Bedeutung) des genehmigten Anwendungsgebietes ist jedoch in den verschiedenen national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sehr unterschiedlich.

Primäre Prävention bei koronarer Herzkrankheit: Diese Indikation wurde nur in einigen EU-Mitgliedstaaten als Anwendungsgebiet genehmigt. In anderen Mitgliedstaaten sind die Daten nur unter Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften beschrieben.

Sekundäre Prävention bei koronarer Herzkrankheit: Diese Indikation wurde in allen EU-Mitgliedstaaten, Island und Norwegen genehmigt. Der Wortlaut (und damit die genaue Bedeutung) der Anwendung war jedoch von Mitgliedstaat zu Mitgliedstaat verschieden. Darüber hinaus wurden innerhalb des Anwendungsgebietes „Koronare Herzkrankheit“ die „*Verlangsamung des Fortschreitens der Koronarsklerose und Reduzierung des Auftretens kardialer Ereignisse*“ als eigenständige Indikationen nur in einigen Mitgliedstaaten genehmigt.

Schließlich genehmigten nur einige Mitgliedstaaten ein Anwendungsgebiet bei der *Behandlung von hyperlipidämie im Anschluss an eine Transplantation solider Organe*. Dieses Anwendungsgebiet wurde in einigen dieser Mitgliedstaaten auf eine Behandlung im Anschluss an eine Herz- und Nierentransplantation und in einigen anderen Mitgliedstaaten auf eine Behandlung im Anschluss an eine Herztransplantation beschränkt.

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

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. Zum einen 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 rezeptorvermittelter Katabolismus und eine erhöhte Clearance von zirkulierendem LDL-Cholesterin.

Zum anderen hemmt Pravastatin die Bildung von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL), indem es die Synthese von VLDL-Cholesterin (Lipoproteine sehr niedriger Dichte), der Vorstufe des LDL-Cholesterins, in der Leber hemmt.

Sowohl bei gesunden Personen als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie verringert Pravastatin-Natrium folgende Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyceride, während HDL-Cholesterin (Lipoproteine hoher Dichte) und Apolipoprotein A erhöht werden.

Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit

Dieses Anwendungsgebiet basiert auf den Ergebnissen einer Ergebnisstudie, der WOSCOPS-Studie (the West of Scotland Coronary Prevention Study).

Die WOSCOPS-Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie mit 6 595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155 bis 232 mg/dl [4,0 bis 6,0 mmol/l]) und ohne anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder täglich 40 mg Pravastatin oder Placebo in Verbindung mit einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse:

- eine Verringerung des Mortalitätsrisikos aufgrund einer Koronarerkrankung und des nicht tödlichen Myokardinfarktes (die relative Risikoreduktion [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 kumulativen kardiovaskulären Ereignisraten war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich;
- eine Verringerung der Gesamtanzahl der Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse (RRR 32 %; $p = 0,03$);
- wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde eine 24 %ige RRR der Gesamtsterblichkeit ($p = 0,039$) auch unter den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet;
- eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit myokardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronararterielle Bypass-Chirurgie oder koronare Angioplastie) um 37 % ($p = 0,009$) und von koronaren Angiografien um 31 % ($p = 0,007$).

Der Nutzen der Behandlung aufgrund der oben aufgeführten Kriterien ist bei Patienten über 65 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die Studie eingeschlossen wurden. In dieser Studie wurde der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin bei Patienten mit Hypercholesterinämie und einem damit einhergehenden Triglyceridspiegel von mehr als 6 mmol/l (5,3 g/l) nach einer 8-wöchigen Diät nicht nachgewiesen.

Es wurden Vorbehalte in Bezug auf eine Extrapolation solcher Ergebnisse auf alle Patienten mit Hypercholesterinämie zum Ausdruck gebracht, aufgrund der altersangepassten Mortalität unter schottischen Männern von 45 bis 74 Jahren zu der Zeit, als die WOSCOPS durchgeführt wurde, d. h. 1990-1992. Die Mortalität war die höchste in Europa, mit 886 Fällen je 100 000 Patienten, verglichen mit 330 Fällen je 100 000 in Frankreich und 542 Fällen je 100 000 in Belgien.

Bei Verwendung von Belgien als Fallstudie für eine Risikoanalyse wurde gezeigt, dass die männliche schottische Population der WOSCOPS, obwohl sie aus einer Population mit höherem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausgewählt war, sich im Hinblick auf das beobachtete Risiko nicht so sehr von anderen Ländern wie etwa Belgien unterschied, wenn die Auswahlkriterien der Studie angewandt wurden. Auf der Basis dieser Gesamtergebnisse wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die bei schottischen Männern beobachteten WOSCOPS-Ergebnisse auf Männer in anderen europäischen Ländern extrapoliert werden konnten. Die Übertragung dieser Ergebnisse auf Frauen war etwas problematischer, da die belgische Fallstudie die Anwendbarkeit der relativen Risikoreduktion, die in der WOSCOPS-Studie beobachtet wurde, auf andere Populationen wie beispielsweise Frauen nicht untersuchte. CARE-Studien (Cholesterol und rekurrenzierende Ereignisse) und LIPID-Studien (Langzeitintervention mit Pravastatin bei ischämischer Erkrankung) schlossen jedoch sowohl Männer als auch Frauen ein.

Der CPMP stimmte einer allgemeinen Verwendung von Pravastatin bei Männern und Frauen mit hohem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu, wie beispielsweise bei familiärer Anamnese früher kardiovaskulärer Ereignisse, fortgesetztem Rauchen, konstanter Hypertonie, Diabetes mellitus, niedrigen HDL-Cholesterinwerten. Der CPMP wollte jedoch keinen Bezug zu „myokardialen Revaskularisierungsverfahren“ einschließen, da die verwendeten Techniken von der medizinischen Praxis abhängen und nicht als „fester“ Endpunkt im Gegensatz zu den beiden anderen Kriterien angesehen werden können: tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt.

Abschließend wurden ein Kreuzverweis auf Abschnitt 5.1 Pharmakodynamik, der die Methodik beschreibt, und die Hauptergebnisse der WOSCOPS-Studie in Abschnitt 4.1 eingefügt, da man der Auffassung war, dass diese Informationen für die Verordner hervorgehoben werden sollen, damit diese die tatsächlichen Vorteile kennen, die mit diesem Statin bei diesem Anwendungsgebiet erwartet werden können.

Sekundäre Prävention der koronaren Herzkrankheit

Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen von sechs kontrollierten Studien: PLAC I-(Pravastatin, Limitierung der Arteriosklerose in den Koronararterien), PLAC II-(Pravastatin, Lipide und Arteriosklerose in den Karotidarterien), REGRESS- Studie (Statinstudie zur Evaluierung des Regressionswachstums), KAPS-(Kuopio-Studie zur Arterioskleroseprävention), CARE- und LIPID-Studien.

Die CARE-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht tödlichen MI 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) untersuchte, bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

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

Das relative Risiko eines Schlaganfalls war um 32 % ($p = 0,032$) verringert und von Schlaganfällen oder transienten ischämischen Attacken (TIA) kombiniert um 27 % ($p = 0,02$).

Basierend auf der CARE-Studie wurde das Anwendungsgebiet der sekundären Prävention um die Reduktion kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten mit normalen Cholesterinwerten erweitert.

In der LIPID-Studie, einer multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9 014 Patienten (31 bis 75 Jahre), die innerhalb der vorausgegangenen 3 bis 36 Monate einen MI oder instabile Angina pectoris hatten, 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]). Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch 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 tödlichen 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:

- eine Verringerung des relativen Risikos im Hinblick auf die Gesamtmortalität um 23 % ($p < 0,0001$) und der kardiovaskulären Mortalität um 25 % ($p < 0,0001$);
- eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsverfahren (koronararterieller Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20 % ($p < 0,0001$);

- eine Verringerung des relativen Risikos im Hinblick auf einen Schlaganfall um 19 % ($p = 0,048$).

Basierend auf dieser Studie wurde das Anwendungsgebiet sekundäre Prävention um Patienten mit instabiler Angina pectoris erweitert.

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

Mangels Daten von 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 (CARE) bzw. 8 (LIPID) Wochen wurde der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

Einige Punkte wurden vom CPMP ebenfalls eingehender diskutiert:

- *Notwendigkeit einer myokardialen Revaskularisation (CARE, LIPID)*

In der CARE-Studie führte die Behandlung mit Pravastatin zu einer signifikanten Reduzierung der Häufigkeit eines wiederkehrenden koronaren Ereignisses (Tod durch KHK oder nicht tödlicher MI) um 24 % ($p = 0,003$) und war mit einem Rückgang der Häufigkeit koronarer Bypass-Chirurgie um 14,1 % in der Pravastatin-Gruppe im Vergleich zu 18,8 % in der Placebo-Gruppe (koronarer Bypass oder Angioplastie) verbunden. In der LIPID-Studie wurde ein Rückgang der myokardialen Revaskularisation (Bypass oder Angioplastie) um 13 % in der Pravastatin-Gruppe beobachtet, verglichen mit 15,7 % in der Placebo-Gruppe.

Der CPMP weigerte sich jedoch, im Fall der primären Prävention „myokardiale Revaskularisation“ im Abschnitt Anwendungsgebiet aufzuführen, da die Effekte der Revaskularisation von der medizinischen Praxis abhängen und als Folge der Reduzierung des Myokardinfarkt-Risikos angesehen werden sollten.

- *Schlaganfall, transiente ischämische Attacke*

Eine separate Analyse von AIT (transienten Schlaganfällen) und AVC als sekundäre Kriterien wurde von einem speziellen Ausschuss als *Post-hoc*-Analyse in der CARE-Studie durchgeführt. In dieser Studie wurde die Population nicht als repräsentativ für eine Population mit hohem Schlaganfallrisiko angesehen (Prävalenz von 43 % der Patienten mit Hypertonie, verglichen mit einer Häufigkeit von 60 % in einer Risikopopulation). In der LIPID-Studie wurde außerdem eine Analyse von Schlaganfällen und nicht-hämorrhagischen Schlaganfällen als sekundäre Kriterien durchgeführt.

- *Reduzierung der Anzahl stationärer Aufnahmen*

Die Auswirkungen der Behandlung mit Pravastatin auf die Anzahl stationärer Aufnahmen (sowohl in Bezug auf Häufigkeit als auch Dauer) wurden in der WOSCOPS-Studie untersucht. Die Behandlung mit Pravastatin hatte im Vergleich mit der Placebo-Gruppe keine Auswirkung auf die stationären Aufnahmen für eine der nicht-kardiovaskulären Kategorien. Für kardiovaskuläre Fälle (1 234 oder 28 % der gesamten Fälle) zeigte sich jedoch eine signifikante Reduktion der Aufnahmen um 10,8 % (95 % CI [4 bis 17,4], $p = 0,01$) in der Pravastatin-Gruppe. Eine ähnliche Analyse wurde in der LIPID-Studie durchgeführt (Krankenhaustage und Anzahl stationärer Aufnahmen). Da es sich jedoch um eine Population der sekundären Prävention handelte, gab es mehr Aufnahmen für kardiovaskuläre Fälle. In der Pravastatin-Gruppe gab es 12 516 weniger Krankenhaustage und 1 075 weniger Aufnahmen. Die durchschnittliche Anzahl der Krankenhaustage pro 100 Personenjahre Nachsorge betrug in der Placebo-Gruppe 349 Tage, verglichen mit 296 Tagen in der Pravastatin-Gruppe (eine 15 %ige Reduktion; $p < 0,001$). Tatsächlich war dies nicht auf kürzere, sondern häufigere Aufnahmen in der Pravastatin-Gruppe zurückzuführen, da die mittlere Anzahl von Aufnahmen (zwei) in beiden Gruppen gleich war.

Transplantation solider Organe

Hyperlipidämie ist eine häufige Komplikation nach Transplantationen und kann unbehandelt zum Tode und/oder Verlust des Transplantats durch beschleunigte Atherosklerose oder generalisierte vaskuläre Morbidität und Mortalität führen.

Die Behandlung der post-transplantären Hyperlipidämie (PTHL) bei der Transplantatpopulation ist zum primären Schwerpunkt in der Versorgung der Patienten geworden, da Verbesserungen in der Immunsuppressionstherapie die akuten Abstoßungsepisoden signifikant reduziert haben. Die PTHL entwickelt sich typischerweise 3-6 Monate nach der Transplantation. Sie ist eine überwiegend atherogene Mischung erhöhter Werte von LDL- und VLDL-Cholesterin. Sie kommt besonders häufig bei Herztransplantationspatienten vor (80 %), die ein Transplantat wegen atherosklerotischer Herzerkrankungen des eigenen Herzens benötigten. Die PTHL ist jedoch ein eigenständiger klinischer Befund, der mit der Verwendung von Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin und anderen Mediatoren des Abstoßungsvorgangs wie Sirolimus verbunden ist. Da Pravastatin in Gegenwart von Cyclosporin nur einen mäßigen Anstieg seiner Exposition zeigt, scheint es das richtige Statin für die initiale Behandlung von PTHL zu sein.

- *Herztransplantation*

Eine Studie wurde über Herztransplantationen durchgeführt (Kobashigawa-Studie). In dieser offenen Studie erhielten die Patienten innerhalb von zwei Wochen nach Transplantation randomisiert entweder eine 20 mg Pravastatin-Dosis oder Placebo; die Pravastatin-Dosis wurde bei guter Verträglichkeit nach 4 Wochen auf 40 mg erhöht (47 Patienten), zusätzlich zur immunsuppressiven Behandlung mit Cyclosporin, Prednison und Azathioprin. Nach zwei Monaten waren alle Patienten bei einer Pravastatin-Dosis von 40 mg.

Die Ergebnisse zeigten, dass 12 Monate nach der Transplantation die Pravastatin-Gruppe niedrigere durchschnittliche (+/-) SD Cholesterinwerte als die Kontrollgruppe aufwies (193 ± 36 gegenüber 248 ± 49 mg/dL, $p < 0,001$), es weniger häufig zur Abstoßung des Herzens, begleitet von hämodynamischer Beeinträchtigung (3 gegenüber 14 Patienten, $p = 0,005$) kam, und dass sie eine höhere Überlebensrate (94 % gegenüber 78 %, $p = 0,025$) und eine geringere Häufigkeit koronarer Vaskulopathien im Transplantat, bestimmt durch Angiografie und Autopsie (3 gegenüber 10 Patienten, $p = 0,049$), aufwies. Außerdem ergaben bei einer Untergruppe der in die Studie aufgenommenen Patienten intrakoronare Ultraschallmessungen in der Ausgangssituation und ein Jahr nach Transplantation in der Pravastatin-Gruppe eine geringere Zunahme der maximalen Intima-Dicke, $0,11 \pm 0,09$ mm gegenüber $0,23 \pm 0,16$ mm in der Kontrollgruppe; $p = 0,002$).

Das Überleben war ein objektiver Endpunkt, und die Ergebnisse der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung wurden blind ausgewertet. Diese Ergebnisse zeigten, dass Pravastatin, wenngleich es auch nicht die Inzidenz einer Herzabstoßung insgesamt veränderte, die von hämodynamischen Störungen begleitete Abstoßungshäufigkeit verringerte und so die Überlebensrate verbesserte.

Es wurde außerdem nach 5 Jahren eine Folgeuntersuchung zu dieser Studie durchgeführt. Basierend auf den ersten Ergebnissen der Studie wechselten nach dem ersten Jahr der Untersuchung 71 % der mit Placebo behandelten Patienten zu einer Behandlung mit Pravastatin. Die Überlebensrate nach fünf Jahren ist in der Pravastatin-Gruppe weiterhin höher, wobei die Divergenz der Überlebensrate im Vergleich zum ersten Jahr höher war; der Intima-Bereich der Plaque war signifikant verringert, verglichen mit der Baseline der Patienten (siehe nachfolgende Tabelle). Das Sicherheitsprofil von Pravastatin war ähnlich dem des Placebos.

	5 Jahre		Delta IVUS (Baseline bis 5 Jahre)		
	Überleben	Frei von TCAD und/oder Tod	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Pravastatin-Gruppe	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Kontrollgruppe	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* P < 0,05; IVUS intravaskulärer Ultraschall; IA Intima-Bereich; II Intima-Index; LA Lumenbereich/ TCAD = Transplantat-Koronararterienkrankung

Zusammenfassend hat die Anwendung von Pravastatin kurz nach einer Herztransplantation offensichtlich andauernde vorteilhafte Auswirkungen auf Überlebensrate, Abstoßung und Entwicklung von TCAD 5 Jahre nach einer Transplantation. Der von der Kontrollgruppe zahlreich vollzogene Übergang zu Pravastatin legt nahe, dass die frühe Anwendung von Pravastatin offenbar wichtig für ein gutes Ergebnis ist.

- Nierentransplantation

Es wurde nur eine Studie (Katznelson *et al.*) für dieses Anwendungsgebiet durchgeführt. Im Rahmen dieser vergleichenden, nichtblinden Studie an 48 Patienten, denen Leichennieren transplantiert worden waren (ähnlich aufgebaut wie bei den Herztransplantatpatienten) erhielten die randomisierten Patienten abwechselnd entweder eine tägliche Pravastatin-Dosis von 20 mg (n = 24) oder Placebo (Kontrollgruppe; n = 24). Alle Patienten wurden mit Cyclosporin und Prednison immunsupprimiert. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Nierentransplantatpatienten, die früh mit Pravastatin behandelt wurden, eine geringere Tendenz zu akuter Abstoßung und extrarenalen Gefäßkomplikationen besteht.

- Lebertransplantation

Es wurde keine Studie zur Unterstützung der Indikation nach Lebertransplantation vorgelegt. Außerdem ist die Behandlung der Hyperlipidämie nach Lebertransplantation in der Literatur sehr wenig dokumentiert.

Nach Beurteilung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und einer Beurteilung der derzeit in den EU-Staaten verbreiteten klinischen Praktiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Pravachol wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete angesehen:

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 milder oder schwerer Hypercholesterinämie mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und 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).

Abschnitt 4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Von den Mitgliedstaaten wurden unterschiedliche Dosisempfehlungen hinsichtlich Initialdosis, Tagesdosis, Dosierung bei älteren Patienten und während leichter renaler und hepatischer Störungen genehmigt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde aufgefordert, die zwischen den Mitgliedstaaten abweichenden Informationen wissenschaftlich zu belegen und einen gemeinsamen Wortlaut vorzuschlagen, insbesondere hinsichtlich des therapeutischen Bereichs der Tagesdosis.

Nach Beurteilung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und einer Bewertung der derzeit in den EU-Staaten verbreiteten klinischen Praktiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Pravachol wurde der folgende Wortlaut als geeignetster harmonisierter Text für Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung erachtet:

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Vor der erstmaligen Verabreichung von <(TRADENAME)> sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie ausgeschlossen und Patienten auf eine standardmäßige lipidsenkende Diät gesetzt werden, die während der Behandlung beizubehalten ist.

<(TRADENAME)> wird einmal täglich peroral verabreicht, vorzugsweise abends, mit oder ohne Nahrungsaufnahme.

Hypercholesterinämie: Der empfohlene Dosisbereich beträgt 10 bis 40 mg einmal täglich. Die therapeutische Reaktion zeigt sich innerhalb einer Woche und die volle Wirkung einer verabreichten Dosis innerhalb von vier Wochen; deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchstosis beträgt 40 mg.

Kardiovaskuläre Prävention: In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzig untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg pro Tag.

Dosierung nach einer Transplantation: Nach einer **Organtransplantation** wird bei Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitt 4.5), eine Anfangsdosis von 20 mg pro Tag empfohlen.

Abhängig von der Reaktion der Lipid-Parameter kann die Dosis unter strenger medizinischer Überwachung auf bis zu 40 mg pro Tag erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder: Die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist begrenzt; deshalb wird die Anwendung von <(TRADENAME)> für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

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

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 <(TRADENAME)> auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit gallensäurebindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). <(TRADENAME)> sollte entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Ciclosporin (allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln) einnehmen, sollten die Behandlung mit 20 mg Pravastatin einmal täglich beginnen, und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

- Sicherheitsaspekte

Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war aufgefordert, eine für alle EU-Staaten geltende Fassung vorzuschlagen und wissenschaftlich zu begründen, da der Text der Gegenanzeigen zwischen den Mitgliedstaaten in erheblichem Umfang differierte, insbesondere im Hinblick auf:

- die Verwendung bei Kindern,
- schwere Niereninsuffizienz,
- Lebererkrankungen,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit,
- Myopathie.

Nach Beurteilung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und einer Bewertung der gegenwärtigen in der EU verbreiteten klinischen Praktiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Pravachol wurde der folgende Text als geeignetste vereinheitlichte Fassung für Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen angesehen, wobei der Text in der vereinheitlichten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht so stark von den gegenwärtig genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels abweicht, dass er die klinischen Praktiken signifikant verändern würde:

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe.
- Akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhungen der Serum-Transaminasespiegel über das 3-fache des oberen Normwertes (ULN) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Abschnitt 4.4. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach Beurteilung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Dokumentation und einer Bewertung der gegenwärtigen EU-weiten klinischen Praktiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Pravachol wurde der folgende Text als geeignetste vereinheitlichte Fassung für Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung genehmigt (siehe Anhang III). Der Text in der vereinheitlichten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels weicht nicht so stark von den gegenwärtig zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels ab, dass er die klinischen Praktiken signifikant verändern würde.

Alle anderen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden im Ergebnis des Verfahrens vereinheitlicht (mit Ausnahme des unten aufgeführten Abschnitts Administrative Aspekte).

Abschließend stellte der CPMP fest, dass alle vorgelegten Unterlagen hilfreich für die Behandlung der Patienten bei den genehmigten Anwendungsgebieten sein können.

- Administrative Aspekte

Folgende Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden nicht vereinheitlicht und müssen bei der Integration der vereinheitlichten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels national durch die Mitgliedstaaten eingefügt werden: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Nummer der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Datum der Erstzulassung/Zulassungsverlängerung, Datum der Textüberarbeitung.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Aufgrund der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses gelangte der CPMP zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Pravachol für die Anwendung bei folgenden Indikationen günstig ist:

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 milder oder schwerer Hypercholesterinämie mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und 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).

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Vereinheitlichung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels;
- die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftliche Diskussion im Ausschuss bewertet;

empfiehlt der CPMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen des Arzneimittels, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Anhang III des Gutachtens des CPMP zu Pravachol und damit verbundenen Namen (siehe Anhang I) dargestellt ist. Die zu Beginn des Verfahrens festgestellten Abweichungen wurden behoben.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**ANMERKUNG: DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE
ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES
WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER
AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<(PRAVACHOL AND ASSOCIATED NAMES)> <(STRENGTH)> mg Tabletten
[See Annex I. To be implemented nationally]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält <(STRENGTH)> mg Pravastatin-Natrium.
[See Annex I. To be implemented nationally]
Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

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 einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und 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, Art und Dauer der Anwendung

Vor der erstmaligen Gabe von <(TRADENAME)> 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.

<(TRADENAME)> wird einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

Hypercholesterinämie: Die empfohlene Dosis beträgt 10-40 mg einmal täglich. Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 40 mg.

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

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

Kinder: Die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten unter 18 Jahren ist begrenzt; deshalb wird die Anwendung von <(TRADENAME)> für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

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

Patienten, die Ciclosporin allein oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln einnehmen, sollten die Behandlung mit 20 mg Pravastatin einmal täglich beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe.
- 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 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.

Leberfunktionsstörungen: Wie auch bei anderen lipidsenkenden Stoffen wurde ein moderater Anstieg der Transaminasespiegel beobachtet. In den meisten Fällen gingen die Transaminase-Werte wieder auf ihren Ausgangswert zurück, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste. Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, müssen besonders beobachtet und die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das Dreifache des oberen Normwertes übersteigen.

Pravastatin sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht angewendet werden.

Störungen der Muskulatur: Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) wurde die Anwendung von Pravastatin mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten

Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Creatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel $> 5 \times \text{ULN}$ liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahren) tritt eine Rhabdomyolyse, mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz, auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist > 30 oder $40 \times \text{ULN}$) 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 das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und rechtfertigen deshalb eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).

Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter Statin-Therapie steigt bei gemeinsamer Gabe mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Verwendung eines Statins mit Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden werden. Die gemeinsame Anwendung von Statinen und Nikotinsäure sollte mit Vorsicht durchgeführt werden. Verstärktes Auftreten von Myopathien wurde auch bei Patienten beschrieben, die andere Statine in Kombination mit Inhibitoren des Cytochrom P450-Stoffwechsels einnahmen. Dies kann aus pharmakokinetischen Wechselwirkungen resultieren, die für Pravastatin nicht dokumentiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Muskuläre Symptome im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie gehen normalerweise zurück, wenn die Statin-Therapie unterbrochen wird.

Messung und Interpretation der Creatinkinase-Werte:

Eine routinemäßige Überwachung der Creatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzymspiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten, die muskuläre Symptome unter Statin-Therapie entwickeln, wie unten beschrieben, empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die CK-Werte ungefähr 5 bis 7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel sollte im Kontext anderer potenzieller Faktoren, die vorübergehende Muskelstörungen verursachen können, wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma, erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn: Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität eines Statins oder Fibrats, erblicher Muskelerkrankung beim Patienten oder in der Familienanamnese oder Alkoholmissbrauch sollte man Vorsicht walten lassen. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahren, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sollten nach 5-7 Tagen 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, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und

tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes $\leq 5 \times \text{ULN}$ bleibt. Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Spiegel zum Normalwert zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Statin-Therapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht empfohlen.

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

Colestyramin/Colestipol: Bei gleichzeitiger Anwendung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40 bis 50% verringert. Es gab keine klinisch signifikante Verringerung der Bioverfügbarkeit oder der therapeutischen Wirksamkeit, wenn Pravastatin eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colestyramin oder eine Stunde vor Colestipol gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin: Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4-fachen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Pravastatin. Bei einigen Patienten kann der Anstieg der Verfügbarkeit jedoch höher sein. Die klinische und biochemische Überwachung von Patienten, die diese Kombination erhalten, wird daher empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Produkte: Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom P450 System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom P450 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 Produkte nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z. B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9 Hemmer (z.B. Fluconazol).

In einer von zwei Interaktionsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (70%) und der $C_{\max}$ (121%) von Pravastatin beobachtet. In einer ähnlichen Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110%) und der $C_{\max}$ (127%) beobachtet. Obwohl diese Veränderungen geringfügig waren, sollte Pravastatin zusammen mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht gegeben werden.

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft: Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und wenn die Frauen über die möglichen Risiken einer Schwangerschaft informiert wurden. Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger ist, muss der Arzt

unverzüglich informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema eingeteilt: 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 ($< 1/10.000$).

Klinische Studien: <(TRADENAME)> wurde in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (N = 10.764) oder Placebo (N = 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8-5,9 Jahre untersucht.

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

Störungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit

Störungen des Auges:

Gelegentlich: Seh-Störungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppelsehen)

Gastrointestinale Störungen:

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

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

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

Störungen der Nieren und Harnwege:

Gelegentlich: Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie)

Störungen der Geschlechtsorgane und der Brust:

Gelegentlich: sexuelle Dysfunktion

Allgemeine Störungen:

Gelegentlich: Müdigkeit

Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Skelettmuskulatur: In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z.B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4% Pravastatin vs. 1,4% Placebo) und Muskelschwäche (0,1% Pravastatin vs. $< 0,1\%$ Placebo) und die Inzidenz von CK Spiegel $> 3 \times \text{ULN}$ bzw. $> 10 \times \text{ULN}$ in CARE, WOSCOPS und LIPID waren

vergleichbar zu Placebo (1,6% Pravastatin vs. 1,6% Placebo bzw. 1,0% Pravastatin vs. 1,0% Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber: Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei Placebo-kontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST ($> 3 \times \text{ULN}$) 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:

Störungen des Nervensystems:

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

Störungen des Immunsystems:

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

Gastrointestinale Störungen:

Sehr selten: Pankreatitis

Störungen der Leber und Galle:

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose

Störungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes:

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

Vereinzelte Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert.

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: 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 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 Triglyzeride, während HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A erhöht werden.

Klinische Wirksamkeit:

Primäre Prävention

Die "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) und ohne anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse folgendes:

- eine Verringerung des Risikos der koronaren Mortalität und des nicht-tödlichen Myokardinfarktes (die Relative Risiko Reduktion [RRR] war 31%; $p = 0,0001$, das absolute Risiko war 7,9% in der Placebo-Gruppe und 5,5% bei den mit Pravastatin behandelten Patienten); der Einfluss auf diese kumulativen kardiovaskulären Ereignisraten war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich;
- eine Verringerung der Gesamtanzahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse (RRR 32%; $p = 0,03$);
- wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde auch eine 24%-ige RRR der Gesamtsterblichkeit ($p = 0,039$) unter den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet;
- eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit kardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder koronare Angioplastie) um 37% ($p = 0,009$) und des Risikos der Notwendigkeit von koronaren Angiographien um 31% ($p = 0,007$).

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

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

Sekundäre Prävention

In der "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)"-Studie, einer multi-zentrischen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9014 Patienten im Alter von 31 bis 75 Jahre über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangs-Gesamtcholesterin = 155 bis 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) und variable Triglyceridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]) und hatten innerhalb der vorausgegangenen 3 bis 36 Monate einen Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch KHK um 24% ($p = 0,0004$; das absolute Risiko war 6,4% in der Placebo-Gruppe und 5,3% bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht tödlichen MI) um 24% ($p < 0,0001$) und das relative 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 kardio-vaskulären Mortalität um 25% ($p < 0,0001$);

- Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsmassnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20% ($p < 0,0001$);
- Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19% ($p = 0,048$).

Die "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)"-Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen Myokardinfarkt untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4159 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein Myokardinfarkt aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

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

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

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

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

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

Herz- und Nierentransplantation

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

- nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 97$) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20-40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, verbesserte die Überlebensrate nach einem Jahr ($p = 0,025$) und senkte das Risiko koronarer 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Pravastatin wird in der aktiven Form oral angewendet. Es wird rasch resorbiert; maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Gabe werden durchschnittlich 34% absorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 17%.

Das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit, aber die cholesterinsenkende Wirkung von Pravastatin ist unabhängig davon, ob es mit oder ohne Nahrung eingenommen wird.

Nach der Resorption werden 66% des Pravastatins bei der ersten Passage von der Leber extrahiert, dem primären Wirkort von Pravastatin und der primären Lokalisation der Cholesterinsynthese und LDL-Cholesterin Clearance. *In vitro* Studien belegten, dass Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen.

Angesichts dieses erheblichen first-pass-Effektes durch die Leber sind die Plasmaspiegel von Pravastatin nur von untergeordneter Bedeutung für die Vorhersage der lipidsenkenden Wirkung. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu der eingenommenen Dosis.

Verteilung:

Ungefähr 50% des im Kreislauf befindlichen Pravastatins ist an Plasmaproteine gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg.

Geringe Mengen von Pravastatin wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

Stoffwechsel und Elimination:

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

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

Nach intravenöser Gabe werden 47% der Dosis über die Nieren und 53% über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3 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:

Leberversagen: die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seiner Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirrhose um ungefähr 50% im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion erhöht.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Studien nach wiederholter Gabe zeigten, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelerkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann. Schwerwiegende Effekte zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die über dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Dosierung lagen (bezogen auf mg/kg).

In Studien zur genetischen Toxikologie *in vitro* und *in vivo* ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes 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 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. In Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (die 125-fache therapeutische Dosierung bezogen auf mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

[To be implemented nationally]

6.2 Inkompatibilitäten

[To be implemented nationally]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[To be implemented nationally]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[To be implemented nationally]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

[To be implemented nationally]

6.6 Hinweise für die Handhabung

[To be implemented nationally]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[To be implemented nationally]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[To be implemented nationally]

9. DATUM DER ZULASSUNG/ZULASSUNGSVERLÄNGERUNG

[To be implemented nationally]

10. STAND DER INFORMATION