

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ,
ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Λεβένση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Βέλγιο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Δανία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Φινλανδία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γαλλία	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiu and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiu and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiu and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισλανδία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ιρλανδία	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Bristol-Myers Squibb B. V. Vijzelmolenvaan 9	Selectine	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Κάτω Χώρες	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Νορβηγία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Πορτογαλία	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Σουηδία	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12	Pravachol	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u> <u>Διεύθυνση</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική</u> <u>μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Σουηδία	Box 15200 S-167 15 Bromma Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Δισκία	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ PRAVACHOL ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΑΦΩΝ ΟΝΟΜΑΣΙΩΝ (Βλέπε Παράρτημα Ι)

Θέματα Ποιότητας

Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικά θέματα ποιότητας.

Τα φαρμακευτικά στοιχεία των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) εναρμονίστηκαν, εκτός από τα τμήματα εκείνα που πρέπει να ενσωματωθούν σε εθνικό επίπεδο από τα κράτη μέλη κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ (τμήμα 6).

Θέματα Αποτελεσματικότητας

Στις παλαιότερες αποκλίσεις μεταξύ των ΠΧΠ των κρατών μελών περιλαμβάνονταν:

Τμήμα 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προτείνει και να τεκμηριώσει επιστημονικά μια κοινή πανευρωπαϊκή προσέγγιση λόγω των αποκλίσεων που παρουσίαζαν οι εθνικές εγκρίσεις για τη χρήση του Pravachol στις ακόλουθες παθήσεις:

Μεμονωμένη ή μικτή υπερχοληστερολαιμία. Η εν λόγω ένδειξη εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία και τη Νορβηγία. Ωστόσο, η διατύπωση (και συνεπώς η ακριβής σημασία) της εγκεκριμένης ένδειξης διαφέρει σημαντικά στις διάφορες περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος που εγκρίθηκαν σε εθνικό επίπεδο.

Πρωτογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Η εν λόγω ένδειξη εγκρίθηκε μόνο σε ορισμένα κράτη μέλη, ενώ σε άλλα τα σχετικά στοιχεία περιγράφονται μόνο στο τμήμα 5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες.

Δευτερογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Η εν λόγω ένδειξη εγκρίθηκε σε όλα τα κράτη μέλη, στην Ισλανδία και τη Νορβηγία. Ωστόσο, η διατύπωση (και συνεπώς η ακριβής σημασία) της ένδειξης διέφερε από το ένα κράτος μέλος στο άλλο. Επιπλέον, η ένδειξη για τη στεφανιαία νόσο “*επιβράδυνση της σκλήρυνσης της στεφανιαίας αρτηρίας και περιορισμός των καρδιακών συμβαμάτων*” εγκρίθηκε μόνο σε ορισμένα εκ των κρατών μελών.

Τέλος, η ένδειξη: *θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας μετά από μεταμόσχευση ολόκληρου οργάνου* εγκρίθηκε μόνο από ορισμένα κράτη μέλη. Μάλιστα, σε ορισμένα εξ αυτών, η εν λόγω ένδειξη περιοριζόταν στη θεραπεία μετά από καρδιακή και νεφρική μεταμόσχευση, ενώ σε άλλα στη θεραπεία μετά από καρδιακή μεταμόσχευση.

Πρωτογενής υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία

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

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

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

Πρωτογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

Η εν λόγω ένδειξη βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study).

Η μελέτη "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" ήταν τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μεταξύ 6.595 αρρένων ασθενών ηλικίας από 45 έως 64 ετών με μέτρια έως σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l] και χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία για μέση διάρκεια 4,8 έτη με ημερήσια δόση 40 mg πραβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου ως συμπληρωματικού της διαίτας. Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη τα αποτελέσματα έδειξαν:

- μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (η μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) ήταν 31%, $p=0,0001$ με απόλυτο κίνδυνο 7,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και 5,5% στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη), ενώ η επίδραση στα αθροιστικά ποσοστά καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατέστη φανερή ήδη από τους 6 μήνες θεραπείας,
- μείωση του συνολικού αριθμού θανάτων από καρδιαγγειακό σύμβαμα (RRR 32%; $p=0,03$),
- όταν οι παράγοντες κινδύνου ελήφθησαν υπόψη, παρατηρήθηκε RRR 24% ($p=0,039$) στη συνολική θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε πραβαστατίνη,
- μείωση του σχετικού κινδύνου υποβολής σε επαναγγείωση του μυοκαρδίου (επέμβαση παρακαμπτηρίου μοσχεύματος της στεφανιαίας αρτηρίας ή στεφανιαία αγγειοπλαστική) κατά 37% ($p=0,009$) και σε στεφανιαία αγγειογραφία κατά 31% ($p=0,007$).

Η ωφέλεια της θεραπείας, βάσει των προαναφερόμενων κριτηρίων, δεν είναι γνωστή σε ασθενείς άνω των 65 ετών και δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Στη μελέτη αυτή, η ωφέλεια της θεραπείας με πραβαστατίνη δεν τεκμηριώθηκε για ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που σχετίζεται με επίπεδο τριγλυκεριδίων υψηλότερο των 6 mmol/l (5,3 g/l) μετά από δίαιτα 8 εβδομάδων.

Έχουν εκφραστεί επιφυλάξεις σχετικά με την παρέκταση τέτοιων ευρημάτων για όλους τους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, καθώς, κατά τη διεξαγωγή της μελέτης WOSCOPS (1990-1992), η θνησιμότητα προσδιορίστηκε βάσει της ηλικίας σκοτσέζων αντρών 45 έως 74 ετών. Το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σημειώθηκε στην Ευρώπη (886 από τις 100 000 περιπτώσεις), σε σύγκριση με τη Γαλλία (330 από τις 100 000 περιπτώσεις) και το Βέλγιο (542 από τις 100 000 περιπτώσεις).

Το Βέλγιο χρησιμοποιήθηκε ως περιπτωσιολογική μελέτη για την ανάλυση του κινδύνου, από την οποία προέκυψε ότι ο πληθυσμός των σκοτσέζων ανδρών που συμμετείχαν στη μελέτη WOSCOPS, παρόλο που προέρχονταν από πληθυσμό που χαρακτηριζόταν από υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, δεν διέφερε ιδιαίτερα ως προς τον κίνδυνο που είχε παρατηρηθεί στους πληθυσμούς άλλων χωρών, όπως το Βέλγιο, κατά τη χρήση των κριτηρίων επιλογής της μελέτης. Από τις γενικές αυτές διαπιστώσεις συνάχθηκε ότι τα ευρήματα της έρευνας WOSCOPS για τον πληθυσμό σκοτσέζων ανδρών δεν μπορούν να παρεκτείνονται στον ανδρικό πληθυσμό άλλων ευρωπαϊκών χωρών. Η γενίκευση των εν λόγω αποτελεσμάτων για τις γυναίκες παρουσίαζε ακόμη περισσότερα προβλήματα, καθώς η περιπτωσιολογική μελέτη του Βελγίου δεν διερευνούσε εάν η μείωση του σχετικού κινδύνου που σημειώθηκε στη μελέτη WOSCOPS μπορούσε να ισχύει για άλλους πληθυσμούς, όπως τον γυναικείο. Εντούτοις, στις μελέτες CARE (Cholesterol and Recurrent Events) και LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) συμμετείχαν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες.

Η CPMP συμφώνησε αναφορικά με τη γενίκευση της χρήσης της πραβαστατίνης για άντρες και γυναίκες που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, δηλαδή συνεχίζουν να καπνίζουν, έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιακών συμβαμάτων, παρουσιάζουν παρατεταμένη υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης HDL. Εντούτοις, η CPMP δεν δέχτηκε να συμπεριληφθεί καμία αναφορά στη "διαδικασία επαναγγείωσης του μυοκαρδίου", καθώς οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται εξαρτώνται από την ιατρική πρακτική και δεν μπορούν να

θεωρούνται “ισχυρό” τελικό σημείο, σε αντίθεση με τα άλλα δύο κριτήρια: το θανατηφόρο ή το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Τέλος, στο τμήμα 4.1 συμπεριλήφθηκε παραπομπή στο τμήμα 5.1 Φαρμακοδυναμική, όπου περιγράφονται η μεθοδολογία και τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης WOSCOPS, εφόσον κρίθηκε ότι πρέπει να δίδεται έμφαση στις εν λόγω πληροφορίες προκειμένου οι συνταγογράφοι να λαμβάνουν γνώση των πραγματικών ωφελειών που μπορούν να αναμένονται από τη στατίνη στην εν λόγω ένδειξη.

Δευτερογενής πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

Η ένδειξη αυτή βασίζεται στα πορίσματα έξι ελεγχόμενων μελετών: PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries), PLAC II (Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries), REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study), KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study), CARE και LIPID.

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

- το ποσοστό υποτροπιάζοντος στεφανιαίου συμβάματος (θάνατος από στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο EM) κατά 24% ($p = 0,003$, εικονικό φάρμακο 13,3%, πραβαστατίνη 10,4%);
 - τον σχετικό κίνδυνο υποβολής σε διαδικασίες επαναγγείωσης (παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική στεφανιαίων) κατά 27% ($p < 0.001$).
- Ο σχετικός κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου επίσης μειώθηκε κατά 32% ($p = 0,032$), και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (TIA) κατά 27% ($p = 0,02$).

Βάσει της μελέτης CARE, η ένδειξη της δευτερεύουσας πρόληψης επεκτάθηκε ώστε να περιλαμβάνεται η μείωση των καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς που ανήκουν σε ομάδα κινδύνου και έχουν κανονικά επίπεδα χοληστερόλης.

Η μελέτη "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της πραβαστατίνης (40 mg άπαξ ημερησίως) με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας από 31 έως 75 ετών για μέση διάρκεια 5,6 έτη με φυσιολογικά έως αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού (αρχική τιμή χοληστερόλης = 155 έως 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], μέση ολική χοληστερόλη = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) και με διάφορα επίπεδα τριγλυκεριδίων έως και 443 mg/dl [5,0 mmol/l] και με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης τους προηγούμενους 3 έως 36 μήνες. Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά τον σχετικό κίνδυνο θανάτου από CHD κατά 24% ($p = 0,0004$, με απόλυτο κίνδυνο 6,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 5,3% στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη), τον σχετικό κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων (θάνατο από CHD ή μη θανατηφόρο EM) κατά 24% ($p < 0,0001$) και τον σχετικό κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 29% ($p < 0,0001$). Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα έδειξαν:

- μείωση του σχετικού κινδύνου ολικής θνησιμότητας κατά 23% ($p < 0,0001$) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 25% ($p < 0,0001$),
- μείωση του σχετικού κινδύνου υποβολής σε διαδικασίες επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική στεφανιαίων) κατά 20% ($p < 0,0001$),
- μείωση του σχετικού κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 19% ($p = 0,048$).

Βάσει της εν λόγω μελέτης, η ένδειξη της δευτερογενούς πρόληψης επεκτάθηκε προκειμένου να περιλαμβάνονται ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.

Βάσει των παραπάνω κριτηρίων, η ωφέλεια της θεραπείας δεν είναι γνωστή για ασθενείς άνω των 75 ετών, οι οποίοι δεν μπορούσαν να περιληφθούν στις μελέτες CARE και LIPID.

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

Επίσης, η CPMP επικεντρώθηκε σε ορισμένα ζητήματα:

- *Ανάγκη για επαναγγείωση του μυοκαρδίου (CARE, LIPID)*

Στη μελέτη CARE, η θεραπεία με πραβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του ποσοστού υποτροπιάζοντος στεφανιαίου συμβάματος (θάνατος από στεφανιαία νόσο ή μη θανατηφόρο ΕΜ) κατά 24% ($p = 0,003$) και συσχετίστηκε με μείωση του ποσοστού στεφανιαίας παρακαμπτήριας εγχείρισης κατά 14,1% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη, σε σύγκριση με μείωση της τάξεως του 18,8% στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (στεφανιαία παρακαμπτήρια εγχείριση ή αγγειοπλαστική). Στη μελέτη LIPID παρατηρήθηκε μείωση κατά 13% των περιπτώσεων επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (παρακαμπτήρια εγχείριση ή αγγειοπλαστική) στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη, σε σύγκριση με μείωση της τάξεως του 15,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ωστόσο, σε ό,τι αφορά την πρωτογενή πρόληψη, η CPMP διαφώνησε ως προς την αναφορά “επαναγγείωση του μυοκαρδίου” στο τμήμα των ενδείξεων, καθώς οι επιδράσεις της επαναγγείωσης εξαρτώνται από την ιατρική πρακτική και θα πρέπει να θεωρούνται συνέπεια του περιορισμού του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου.

- *Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο*

Ειδική επιτροπή πραγματοποίησε χωριστή ανάλυση για τα AIT (παροδικά ισχαιμικά επεισόδια) και AVC (αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) ως δευτερεύοντα κριτήρια, στο πλαίσιο *post-hoc* ανάλυσης της μελέτης CARE. Ο πληθυσμός της εν λόγω μελέτης δεν θεωρήθηκε αντιπροσωπευτικός του πληθυσμού υψηλού κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ποσοστό 43% αντιστοιχούσε σε ασθενείς με υπέρταση, έναντι αντίστοιχου ποσοστού 60% στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου). Στη μελέτη LIPID πραγματοποιήθηκε, επίσης, ανάλυση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των μη αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων ως δευτερεύοντα κριτήρια.

- *Μείωση του ποσοστού νοσηλείας*

Η επίδραση της θεραπείας με πραβαστατίνη στο ποσοστό νοσηλείας (τόσο σε συχνότητα όσο και σε διάρκεια) εξετάστηκε στο πλαίσιο της μελέτης WOSCOPS. Σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, η θεραπεία με πραβαστατίνη δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στον αριθμό των νοσοκομειακών εισαγωγών για τις μη καρδιαγγειακές κατηγορίες. Ωστόσο, σε ό,τι αφορά τα καρδιαγγειακά αίτια (1.234 ή 28% επί του συνόλου), σημειώθηκε σημαντική πτώση των εισαγωγών κατά 10,8% (95% CI [4-17,4], $p = 0,01$) στην ομάδα της πραβαστατίνης. Παραπλήσια ανάλυση διενεργήθηκε στο πλαίσιο της μελέτης LIPID (ημέρες νοσηλείας και αριθμός εισαγωγών). Εντούτοις, καθώς επρόκειτο για πληθυσμό δευτερεύουσας πρόληψης, ο αριθμός των εισαγωγών για καρδιαγγειακά αίτια ήταν μεγαλύτερος. Στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη, παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού ημερών νοσηλείας κατά 12516 ημέρες, καθώς επίσης και εισαγωγές μειωμένες κατά 1075. Ο μέσος όρος ημερών νοσηλείας ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 349 ημέρες σε σχέση με τις 296 ημέρες για την ομάδα της πραβαστατίνης (μείωση κατά 15%, $p < 0,001$). Το γεγονός αυτό δεν οφείλεται στη μικρότερη διάρκεια, αλλά στη μεγαλύτερη συχνότητα των εισαγωγών από την ομάδα της πραβαστατίνης, καθώς ο μέσος αριθμός εισαγωγών (δύο) ήταν ίδιος και για τις δύο ομάδες.

Μεταμόσχευση ολόκληρου οργάνου

Η υπερλιπιδαιμία συνιστά μια από τις κυριότερες ανησυχίες μετά από μεταμόσχευση και, εάν δεν θεραπευθεί, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο και/ή απώλεια του μοσχεύματος ως αποτέλεσμα επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης ή γενικευμένης αγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η θεραπεία της υπερλιπιδαιμίας μετά από μεταμόσχευση (PTHL) στους λήπτες έχει αναχθεί σε ζήτημα μείζονος σημασίας ως προς τη διαχείριση των ασθενών, καθώς με την πρόοδο στον τομέα της ανοσοκατασταλτικής αγωγής έχει περιοριστεί ο αριθμός των οξέων απορριπτικών επεισοδίων. Η υπερλιπιδαιμία PTHL συνήθως αναπτύσσεται εντός 3-6 μηνών από τη μεταμόσχευση. Πρόκειται για έναν ιδιαίτερα αθηρογενετικό συνδυασμό υψηλών επιπέδων LDL-χοληστερόλης και VLDL-χοληστερόλης. Προσβάλλει σε μεγάλο ποσοστό τους λήπτες καρδιακού μοσχεύματος (80%), οι οποίοι χρειάζονταν τη μεταμόσχευση λόγω αθηροκληρωτικής καρδιοπάθειας. Ωστόσο, η PTHL είναι μια ξεχωριστή κλινική κατάσταση, η οποία σχετίζεται με τη χρήση αναστολέων καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη, και άλλων ουσιών που ευνοούν τη διαδικασία απόρριψης, όπως η ραπαμυκίνη (sirolimus). Καθώς η πραβαστατίνη σημειώνει περιορισμένη αύξηση παρουσία της κυκλοσπορίνης, φαίνεται ότι συνιστά τη σωστή στατίνη για την αρχική διαχείριση της PTHL.

- *Μεταμόσχευση καρδιάς*

Εκπονήθηκε μελέτη για την καρδιακή μεταμόσχευση (μελέτη Kobashigawa). Στην εν λόγω ανοιχτή μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, εντός διαστήματος δύο εβδομάδων από τη μεταμόσχευση, για να τους χορηγηθεί δόση 20 mg πραβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου. Επιπροσθέτως της ανοσοκατασταλτικής αγωγής με κυκλοσπορίνη, πρεδνιζόνη και αζαθιοπρίνη, η δόση πραβαστατίνης αυξήθηκε στα 40 mg στους ασθενείς στους οποίους ήταν καλά ανεκτή για διάστημα 4 εβδομάδων (47 ασθενείς). Μετά το πέρας δύο μηνών, άρχισε να χορηγείται δόση 40 mg πραβαστατίνης σε όλους τους ασθενείς.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 12 μήνες μετά από τη μεταμόσχευση, στην ομάδα της πραβαστατίνης σημειώθηκαν κατά μέσο όρο (+/-) χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης SD σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (193 ± 36 έναντι 248 ± 49 mg/dL, $p < 0,001$), σπανιότερα περιστατικά απόρριψης της καρδιάς σε συνδυασμό με αιμοδυναμική καταστολή (3 έναντι 14 ασθενών, $p = 0,005$), καλύτερα ποσοστά επιβίωσης (94 % έναντι 78 %, $p = 0,025$) και μειωμένος κίνδυνος στεφανιαίας αγγειοπάθειας στο μόσχευμα όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία και αυτοψία (3 έναντι 10 ασθενών, $p = 0,049$). Επιπλέον, σε μια υποομάδα ασθενών, ενδοστεφανιαίες υπερηχητικές μετρήσεις κατά το αρχικό στάδιο και ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση υπέδειξαν μικρότερη εξέλιξη στην ομάδα πραβαστατίνης σε ό,τι αφορά το ανώτατο πάχος του έσω χιτώνα, $0,11 \pm 0,09$ mm έναντι $0,23 \pm 0,16$ mm στην ομάδα ελέγχου, $p = 0,002$).

Η επιβίωση αποτελούσε αντικειμενικό τελικό σημείο και δεν δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στα ευρήματα του ενδοστεφανιαίου υπερηχογραφήματος. Τα εν λόγω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι παρόλο που η πραβαστατίνη δεν επηρέασε το συνολικό ποσοστό καρδιακών απορριπτικών επεισοδίων, μείωσε το ποσοστό απορρίψεων που συνδυάζεται με αιμοδυναμική καταστολή, ευνοώντας έτσι τα ποσοστά επιβίωσης.

Επιπλέον, διενεργήθηκε πενταετής μελέτη παρακολούθησης. Μετά το πέρας του πρώτου έτους, σε ποσοστό 71% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο άρχισε να χορηγείται πραβαστατίνη, βάσει των πρώτων αποτελεσμάτων της μελέτης. Η επιβίωση εντός διαστήματος πέντε ετών συνεχίζει να σημειώνει μεγαλύτερα ποσοστά στην ομάδα πραβαστατίνης και διαφέρει αισθητά σε σχέση με την επιβίωση κατά το πρώτο έτος, ενώ η πλάκα στον έσω χιτώνα μειώθηκε σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές τιμές (βλ. τον πίνακα που ακολουθεί). Η εικόνα της ασφάλειας για την πραβαστατίνη ήταν παραπλήσια με εκείνη του εικονικού φαρμάκου.

5 έτη			Delta IVUS (αρχικό στάδιο έως 5 έτη)		
	επιβίωση	Άνευ TCAD και/ή κατάληξη	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Ομάδα	83%	64%	0,42*	0,06	-3,14
πραβαστατίνης					
Ομάδα ελέγχου	62%	55%	1,36	0,11	-3,49

* P<0,05; IVUS ενδοστεφανιαίο υπερηχογράφημα; IA έκταση εσώτερου χιτώνα; II δείκτης εσώτερου χιτώνα ; LA αγγειακή έκταση / TCAD = transplant coronary artery disease (στεφανιαία νόσος μοσχεύματος)

Συμπερασματικά, η χρήση πραβαστατίνης σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την καρδιακή μεταμόσχευση φαίνεται ότι δρα ευεργετικά όσον αφορά την επιβίωση, την απόρριψη και την εκδήλωση TCAD 5 χρόνια μετά από τη μεταμόσχευση. Η εκτεταμένη μετάβαση της ομάδας ελέγχου στη χρήση προβαστατίνης υποδηλώνει ότι η πρόωμη χρήση πραβαστατίνης είναι σημαντική προκειμένου να διασφαλίζονται καλά αποτελέσματα.

- Νεφρική μεταμόσχευση

Μόνο μία μελέτη (Katznelson *and al.*) διενεργήθηκε αναφορικά με την εν λόγω ένδειξη. Στην εν λόγω προοπτική μη τυφλή μελέτη, που διενεργήθηκε σε 48 λήπτες πτωματικών νεφρικών μοσχευμάτων (σχεδιασμός παρόμοιος με εκείνον των ληπτών καρδιακών μοσχευμάτων), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και τους χορηγήθηκε διαδοχικά ημερήσια δόση 20 mg πραβαστατίνης (n=24) ή εικονικό φάρμακο (ομάδα ελέγχου, n=24). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοσοκατασταλτική αγωγή με κυκλοσπορίνη και πρεδνιζόνη. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι στους ασθενείς νεφρικών μοσχευμάτων στους οποίους χορηγείται πραβαστατίνη, υπάρχει μικρότερη τάση για οξύ απορριπτικό επεισόδιο και επιπρόσθετες νεφρικές αγγειακές επιπλοκές.

- Ηπατική μεταμόσχευση

Δεν παρουσιάστηκε καμία μελέτη προς επίρρωση της ένδειξης που αφορά στο διάστημα που έπεται μιας ηπατικής μεταμόσχευσης. Επιπλέον, η διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας ύστερα από μεταμόσχευση ήπατος δεν τεκμηριώνεται επαρκώς στη βιβλιογραφία.

Κατόπιν εξέτασης των εγγράφων τεκμηρίωσης που προσκόμισε ο ΚΑΚ και αξιολόγησης των τρεχουσών κλινικών πρακτικών στην ΕΕ αναφορικά με τη χρήση του Pravachol, κρίθηκε ότι η ακόλουθη διατύπωση είναι η πλέον αρμόζουσα για το εναρμονισμένο κείμενο των ενδείξεων του Τμήματος 4.1:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Πρωτογενής πρόληψη

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

Δευτερογενής πρόληψη

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

Μετά από μεταμόσχευση

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

Τμήμα 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα κράτη μέλη έχουν εγκρίνει διαφορετικές συστάσεις σε ό,τι αφορά τη δόση έναρξης, την ημερήσια δόση, τη χορήγηση σε ηλικιωμένους και τη δοσολογία σε περίπτωση μέτριας νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας.

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει επιστημονικά τις αποκλίνουσες πληροφορίες που παρέχονται στα κράτη μέλη και να αιτιολογήσει μια προτεινόμενη κοινή διατύπωση, ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά το εύρος της ημερήσιας θεραπευτικής δόσης.

Μετά από εξέταση των εγγράφων τεκμηρίωσης που προσκόμισε ο ΚΑΚ καθώς και των τρεχουσών κλινικών πρακτικών στην ΕΕ αναφορικά με τη χρήση του Pravachol, κρίθηκε ότι η ακόλουθη διατύπωση είναι η πλέον αρμόζουσα για το εναρμονισμένο κείμενο του Τμήματος 4.2 Δοσολογία:

4.2 Δοσολογία και μέθοδος χορήγησης

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

Το <(TRADENAME)> χορηγείται από το στόμα μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση το βράδυ με ή χωρίς τροφή.

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

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

Δοσολογία μετά από μεταμόσχευση: μετά τη μεταμόσχευση οργάνου, συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή αρχική δόση 20 mg ημερησίως (βλέπε τμήμα 4.5).

Με βάση την ανταπόκριση των τιμών των λιπιδίων, η δόση μπορεί να ρυθμισθεί μέχρι και τα 40 mg κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση (βλέπε τμήμα 4.5).

Παιδιά: η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας με ασθενείς μικρότερους των 18 ετών είναι περιορισμένη. Γι' αυτό η χρήση του <(TRADENAME)> δεν συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: δεν είναι απαραίτητο να γίνεται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς αυτούς εκτός εάν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου (βλέπε τμήμα 4.4 Μυϊκές διαταραχές).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία: αρχική δόση των 10 mg την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με σημαντική ηπατική δυσλειτουργία. Η δόση θα πρέπει

να ρυθμίζεται σύμφωνα με την ανταπόκριση των τιμών των λιπιδίων και κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

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

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

- Θέματα ασφάλειας

Τμήμα 4.3 Αντενδείξεις

Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να προτείνει και να τεκμηριώσει επιστημονικά μια κοινή πανευρωπαϊκή προσέγγιση, δεδομένου ότι το κείμενο των αντενδείξεων θεωρήθηκε ότι διέφερε σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των κρατών μελών, ιδιαίτερα αναφορικά με:

- τη χρήση σε παιδιά
- την οξεία ηπατική δυσλειτουργία
- την ηπατική νόσο
- την κύηση
- τη γαλουχία
- τη μυοπάθεια.

Ύστερα από εξέταση των εγγράφων τεκμηρίωσης που παρουσίασε ο ΚΑΚ και την αξιολόγηση των τρεχουσών κλινικών πρακτικών στην ΕΕ αναφορικά με τη χρήση του Pravachol, κρίθηκε ότι η ακόλουθη διατύπωση είναι η πλέον αρμόζουσα για το εναρμονισμένο κείμενο του Τμήματος 4.3 Αντενδείξεις. Οι διαφορές μεταξύ του κειμένου της εναρμονισμένης ΠΧΠ και των τρεχουσών εγκεκριμένων ΠΧΠ δεν είναι τόσο σημαντικές ώστε να επηρεάσουν ιδιαίτερα τις κλινικές πρακτικές:

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα.
- Ενεργή ηπατική νόσος περιλαμβάνουσα ανεξήγητα εμμένουσες υψηλές τιμές της υψηλής τιμής της τρανσαμινάσης του ορού που υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλέπε τμήμα 4.4).
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε τμήμα 4.6).

Τμήμα 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ύστερα από εξέταση των εγγράφων τεκμηρίωσης που παρουσίασε ο ΚΑΚ και την αξιολόγηση των τρεχουσών κλινικών πρακτικών στην ΕΕ αναφορικά με τη χρήση του Pravachol, εγκρίθηκε η ακόλουθη διατύπωση για το εναρμονισμένο κείμενο του Τμήματος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση (Βλέπε Παράρτημα ΙΙΙ). Οι διαφορές μεταξύ του κειμένου της εναρμονισμένης ΠΧΠ και των τρεχουσών εγκεκριμένων ΠΧΠ δεν είναι τόσο σημαντικές ώστε να επηρεάσουν ιδιαίτερα τις κλινικές πρακτικές.

Όλα τα υπόλοιπα τμήματα της ΠΧΠ εναρμονίστηκαν κατόπιν της παραπεμπτικής διαδικασίας (εκτός από τα Διοικητικά Θέματα, βλ. παρακάτω).

Τέλος, η CPMP έκρινε ότι τα στοιχεία που προσκομίστηκαν μπορούν να αποδειχτούν χρήσιμα για τη θεραπεία των ασθενών που εμπίπτουν στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

- Διοικητικά θέματα

Άλλα τμήματα της ΠΧΠ που δεν εναρμονίστηκαν και πρέπει να καθιερωθούν από τα κράτη μέλη σε εθνικό επίπεδο κατά την υιοθέτηση της εναρμονισμένης ΠΧΠ είναι τα ακόλουθα: ΚΑΚ, αριθμός άδειας κυκλοφορίας, ημερομηνία πρώτης έγκρισης/ανανέωσης της άδειας, ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου.

Σχέση ωφέλειας/κινδύνου

Βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπέβαλε ο ΚΑΚ και της επιστημονικής συζήτησης στους κόλπους της επιτροπής, η CPMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του Pravachol είναι θετική όσον αφορά τα εξής:

Υπερχοληστερολαιμία

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

Πρωτογενής πρόληψη

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

Δευτερογενής πρόληψη

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

Μετά από μεταμόσχευση

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

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- σκοπός της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, αξιολογήθηκε βάσει των τεκμηριωτικών εγγράφων που υπεβλήθησαν και της επιστημονικής συζήτησης στο πλαίσιο της επιτροπής,

η CPMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνωμοδότησης της CPMP για το Pravachol και τις συναφείς ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι). Οι κυριότερες αποκλίσεις που είχαν διαπιστωθεί κατά την έναρξη της διαδικασίας παραπομπής έχουν διευθετηθεί.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΤΟ ΠΑΡΟΝ SPC (ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ) ΑΠΟΤΕΛΟΥΣΕ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΠΑΡΑΠΕΜΠΤΙΚΟ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΗΣΙΑ. ΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΗΤΑΝ ΤΟΤΕ ΕΓΚΥΡΑ.

ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΚΤΟΤΕ ΕΛΕΓΧΘΕΙ Η ΕΝΗΜΕΡΩΘΕΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΩΣ ΠΙΘΑΝΑ ΝΑ ΜΗΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΕΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΤΑ ΤΡΕΧΟΝΤΑ ΚΕΙΜΕΝΑ.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει <(STRENGTH)> mg πραβαστατίνη νατριούχο.
[See Annex I. To be implemented nationally]
Για τα έκδοχα, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπερχοληστερολαιμία

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

Πρωτογενής πρόληψη

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

Δευτερογενής πρόληψη

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

Μετά από μεταμόσχευση

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν από την έναρξη θεραπείας με το <(TRADENAME)>, οι δευτερογενείς αιτίες υπερχοληστερολαιμίας θα πρέπει να αποκλείονται και οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε κλασική διαίτα μείωσης-λιπιδίων που θα πρέπει να συνεχισθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Το <(TRADENAME)> χορηγείται από το στόμα μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση το βράδυ με ή χωρίς τροφή.

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

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

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

Παιδιά: η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας με ασθενείς μικρότερους των 18 ετών είναι περιορισμένη. Γι' αυτό η χρήση του <(TRADENAME)> δεν συνιστάται στους ασθενείς αυτούς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς: δεν είναι απαραίτητο να γίνεται ρύθμιση της δόσης στους ασθενείς αυτούς εκτός εάν υπάρχουν προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Συνυπάρχουσα θεραπεία: η δράση του <(TRADENAME)> για τη μείωση των λιπιδίων στην ολική χοληστερόλη και στην LDL-χοληστερόλη επαυξάνεται όταν συνδυάζεται με μια ρητίνη που δεσμεύει χολικά οξέα (π.χ. χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη). Το <(TRADENAME)> πρέπει να χορηγείται πριν ή τουλάχιστον τέσσερις ώρες μετά τη ρητίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη με ή χωρίς άλλα ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με 20 mg πραβαστατίνης ημερησίως και η τιτλοποίηση στα 40 mg να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπραιευσθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα.
- Ενεργή ηπατική νόσος περιλαμβάνουσα ανεξήγητα εμμένουσες υψηλές τιμές της υψηλής τιμής της τρανσαμινάσης του ορού πάνω από 3 φορές το επάνω φυσιολογικό όριο (ULN) (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

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

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

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

Μυϊκές διαταραχές: όπως και με άλλους αναστολείς της Αναγωγής HMG-CoA (στατίνες), η πραβαστατίνη έχει σχετισθεί με εμφάνιση μυαλγίας, μυοπάθειας, και πολύ σπάνια με ραβδομυόλυση. Η μυοπάθεια θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε όποιον ασθενή βρίσκεται σε θεραπεία με στατίνη και παρουσιάσει ανεξήγητα μυϊκά συμπτώματα όπως πόνος ή ευαισθησία, μυϊκή αδυναμία ή μυϊκές κράμπες. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (βλέπε παρακάτω). Η θεραπεία με στατίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά όταν τα επίπεδα της CK είναι $> 5 \times \text{ULN}$ ή όταν υπάρχουν σοβαρά κλινικά συμπτώματα. Πολύ σπάνια (σε περίπου 1 περίπτωση ανά 100.000 έτη ασθενών), παρουσιάζεται ραβδομυόλυση με ή χωρίς δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια. Η ραβδομυόλυση είναι μια οξεία δυνητικά θανατηφόρος κατάσταση των σκελετικών μυών που μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η οποία χαρακτηρίζεται από μαζική καταστροφή των μυών σχετιζόμενη με μείζονα αύξηση της CK (συνήθως > 30 ή $40 \times \text{ULN}$) που οδηγεί σε μυοσφαιρινουρία.

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

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

Μέτρηση της κινάσης της κρεατίνης και ερμηνεία:

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

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

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

Προϊόντα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα P450: η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται σε κλινικά σημαντικό βαθμό από το σύστημα του κυτοχρώματος P450. Γι' αυτό τα προϊόντα που μεταβολίζονται από, ή αναστολείς του συστήματος του κυτοχρώματος P450 μπορεί να προστεθούν σε ένα σταθερό σχήμα πραβαστατίνης χωρίς την πρόκληση σημαντικών αλλαγών των επιπέδων πραβαστατίνης στο αίμα, όπως έχει παρατηρηθεί με άλλες στατίνες. Η απουσία σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων με την πραβαστατίνη έχει ειδικά παρουσιασθεί για αρκετά προϊόντα, ιδιαίτερα γι' αυτά που είναι υποστρώματα/αναστολείς του CYP3A4, π.χ. διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, αναστολείς της πρωτεάσης, χυμός γκρέϊπ φρουτ, και αναστολείς του CYP2C9, (π.χ. φλουκοναζόλη).

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

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: η πραβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα να κυοφορήσουν μόνο όταν οι ασθενείς αυτές είναι απίθανο να συλλάβουν και έχουν πληροφορηθεί για τον πιθανό κίνδυνο. Εάν μια ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή μείνει έγκυος, ο γιατρός θα πρέπει να ενημερωθεί αμέσως και η πραβαστατίνη να διακοπεί λόγω του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

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

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

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Όχι συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχή ύπνου, αϋπνία

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές: διαταραχή της όρασης (περιλαμβανομένων θαμπής όρασης και διπλωπίας)

Γαστρεντερικές διαταραχές:

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

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

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

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

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

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

Όχι συχνές: σεξουαλική δυσλειτουργία

Γενικές διαταραχές

Όχι συχνές: κόπωση

Συμβάματα ιδιαίτερης κλινικής σημασίας

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

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

Μετά την κυκλοφορία

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

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνιες: αντιδράσεις υπερευαισθησίας: αναφυλαξία, αγγειοοίδημα, σύνδρομο προσομοιάζον προς ερυθματώδη λύκο

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ σπάνιες: ίκτερος, ηπατίτιδα, κεραυνοβόλος ηπατική νέκρωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

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

Μεμονωμένες περιπτώσεις διαταραχών τένοντα, μερικές φορές με επιπλοκή ρήξης.

4.9 Υπερδοσολογία

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης:

Η πραβαστατίνη είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας της αναγωγής του 3-υδρόξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού-συνενζύμου A (HMG-CoA), του ενζύμου που καταλύει το πρώιμο,

καθοριστικό της ταχύτητας, στάδιο της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, και επιτυγχάνει την υπολιπιδαιμική της δράση με δύο τρόπους. Πρώτον, με την αναστρέψιμη και ειδική ανταγωνιστική αναστολή της αναγωγάσης HMG-CoA, επιτυγχάνει μέτρια μείωση της σύνθεσης ενδοκυτταρικής χοληστερόλης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των υποδοχέων της LDL-χοληστερόλης στην επιφάνεια των κυττάρων και τον ενισχυμένο καταβολισμό, μέσω των υποδοχέων και κάθαρση της LDL-χοληστερόλης της κυκλοφορίας.

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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα:

Πρωτογενής πρόληψη

Η μελέτη "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" ήταν τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μεταξύ 6.595 αρρένων ασθενών ηλικίας από 45 έως 64 ετών με μέτρια έως σοβαρή υπερχοληστερολαιμία (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l] και χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία για μέση διάρκεια 4,8 έτη με ημερήσια δόση 40 mg πραβαστατίνης ή εικονικού φαρμάκου ως συμπληρωματικού της διαίτας. Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη τα αποτελέσματα έδειξαν:

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

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

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

Δευτερογενής πρόληψη

Η μελέτη "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που συνέκρινε τα αποτελέσματα της πραβαστατίνης (40 mg μια φορά την ημέρα) με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας από 31 έως 75 χρονών για μέση διάρκεια 5,6 έτη με φυσιολογικά έως αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού (αρχική τιμή χοληστερόλης = 155 έως 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], μέση ολική χοληστερόλη = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) και με διάφορα επίπεδα τριγλυκεριδίων μέχρι και έως 443 mg/dl [5,0 mmol/l] και με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης τους προηγούμενους 3 έως 36 μήνες. Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά το σχετικό κίνδυνο θανάτου από CHD κατά 24% ($p = 0,0004$, με απόλυτο κίνδυνο 6,4% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 5,3% στους ασθενείς που χορηγήθηκε πραβαστατίνη), το σχετικό κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων (είτε θάνατο από CHD ή μη θανατηφόρο EM) κατά 24% ($p < 0,0001$) και το σχετικό κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 29% ($p < 0,0001$). Στους ασθενείς που έλαβαν πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα έδειξαν:

- μια μείωση του σχετικού κινδύνου ολικής θνησιμότητας κατά 23% ($p < 0,0001$) και καρδιαγγειακής θνησιμότητας κατά 25% ($p < 0,0001$),
- μια μείωση του σχετικού κινδύνου υποβολής σε διαδικασίες επαναγγείωσης του μυοκαρδίου (παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίας αρτηρίας ή διαδερμική διαλυτική αγγειοπλαστική στεφανιαίων) κατά 20% ($p < 0,0001$),
- μια μείωση του σχετικού κινδύνου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 19% ($p < 0,048$).

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

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

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

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

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

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

Μεταμόσχευση καρδιάς και νεφρού

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

- Η μεταμόσχευση καρδιάς αξιολογήθηκε σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη ($n = 97$). Στους ασθενείς χορηγήθηκε συγχρόνως πραβαστατίνη (20 - 40 mg) ή τίποτα και ένα καθιερωμένο ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα κυκλοσπορίνης, πρεδνισόνης και αζαθειοπρίνης. Η θεραπεία με πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά το ρυθμό της καρδιακής απόρριψης λόγω αιμοδυναμικής καταστολής στον ένα χρόνο, βελτίωσε την επιβίωση ενός έτους ($p = 0,025$) και μείωσε τον κίνδυνο στεφανιαίας αγγειοπάθειας στο μόσχευμα όπως διαπιστώθηκε με αγγειογραφία και αυτοψία ($p = 0,049$).
- Η μεταμόσχευση νεφρού αξιολογήθηκε σε μια προοπτική μη ελεγχόμενη, μη τυχαιοποιημένη μελέτη ($n = 48$) διάρκειας 4 μηνών. Οι ασθενείς έλαβαν ταυτόχρονα είτε πραβαστατίνη (20 mg) ή τίποτα και ένα καθιερωμένο ανοσοκατασταλτικό θεραπευτικό σχήμα κυκλοσπορίνης και πρεδνισόνης. Σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, η πραβαστατίνη μείωσε σημαντικά τόσο τις περιπτώσεις των πολλαπλών απορριπτικών επεισοδίων όσο και τις περιπτώσεις οξέων απορριπτικών επεισοδίων που έχουν αποδειχθεί με βιοψία, και τη χρήση παλμικών ενέσεων τόσο πρεδνισολόνης όσο και Muromonab-CD3.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

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

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

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

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

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

Κατανομή:

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

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

Μια μικρή ποσότητα της πραβαστατίνης περνάει στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Μεταβολισμός και απέκκριση:

Η πραβαστατίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά από το κυτόχρωμα P450 ούτε φαίνεται να αποτελεί υπόστρωμα ή αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης αλλά υπόστρωμα για άλλες πρωτεΐνες μεταφοράς. Μετά την από του στόματος χορήγηση, 20% της αρχικής δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και 70% στα κόπρανα. Ο χρόνος ημιζωής για την απέκκριση από το πλάσμα της από του στόματος χορηγούμενης πραβαστατίνης είναι 1,5 έως 2 ώρες.

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

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

Πληθυσμοί σε κίνδυνο:

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[To be implemented nationally]

6.2 Ασυμβατότητες

[To be implemented nationally]

6.3 Διάρκεια ζωής

[To be implemented nationally]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

[To be implemented nationally]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

[To be implemented nationally]

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

[To be implemented nationally]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be implemented nationally]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be implemented nationally]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[To be implemented nationally]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ