

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, MYYNTELUVAN HALTIJOISTA, PAKKAUKSISTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Itävalta	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Belgia	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Belgia	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Tanska	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Tanska	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Tanska	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Suomi	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Suomi	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ranska	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ranska	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Saksa	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Kreikka	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Islanti	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Irlanti	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Irlanti	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9	Selectine	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaar 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Alankomaat	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaar 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Norja	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Norja	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Portugali	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Portugali	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Portugali	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo	Pravacol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Portugali	P-2780 730 Paço de Arcos Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Portugali	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Espanja	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101	Lipemol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kuvitteelliset nimet</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Ruotsi	E-28040 Madrid				
	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Ruotsi	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Tabletit	Suun kautta antoon
Yhdistynyt kuningaskunta	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Tabletit	Suun kautta antoon

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO PRAVACHOLIN JA RINNAKKAISNIMIEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Laatua koskevat kysymykset

Merkittäviä laatuun liittyviä kysymyksiä ei todettu.

Valmisteyhteenvedon farmaseuttiset tiedot harmonisoitiin, paitsi kohdat, jotka on lisättävä jäsenvaltioissa kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä (kohta 6).

Tehokkuutta koskevat kysymykset

EU:n jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa aiemmin esiintyneitä eroja olivat:

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin ehdottamaan EU:n alueen yhteistä näkökantaa ja perustelemaan se tieteellisesti, sillä Pravacholin kansalliset hyväksynnät erosivat seuraavissa kohdissa:

Yksittäinen tai sekamuotoinen hyperkolesterolemia. Tämä käyttöaihe hyväksyttiin kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, Islannissa ja Norjassa. Hyväksytyn käyttöaiheen sanamuoto (ja sen vuoksi myös tarkka merkitys) on kuitenkin hyvin erilainen kansallisesti hyväksytyissä valmisteyhteenvedoissa.

Sepelvaltimotaudin primaariehkäisy. Tämä käyttöaihe hyväksyttiin vain joissakin jäsenvaltioissa, ja joissakin jäsenvaltioissa tiedot on kuvattu ainoastaan kohdassa 5.1 Farmakodynamiikka.

Sepelvaltimotaudin sekundaariehkäisy. Tämä käyttöaihe hyväksyttiin kaikissa EU:n jäsenvaltioissa, Islannissa ja Norjassa. Käyttöaiheen sanamuoto (ja sen vuoksi myös tarkka merkitys) vaihteli kuitenkin jäsenvaltioittain. Lisäksi sepelvaltimotautiin liittyvä käyttöaihe ”*sepelvaltimokovettumien etenemisen hidastaminen ja sydäntapahtumien esiintymisen vähentäminen*” hyväksyttiin erillisiksi käyttöaiheiksi vain muutamassa jäsenvaltiossa.

Lopuksi vain harvat jäsenvaltiot hyväksyivät *elinsiirron jälkeen tapahtuvaa hyperlipidemian hoitoa* koskevan käyttöaiheen. Tämä käyttöaihe rajattiin joissakin jäsenvaltioissa sydämen- tai munuaisensiirron jälkeiseen hoitoon ja joissakin muissa jäsenvaltioissa sydämensiirron jälkeiseen hoitoon.

Primaarinen hyperkolesterolemia tai sekamuotoinen dyslipidemia

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin kilpaileva estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka katalysoi kolesterolisynteesin varhaista, synteesiä hidastavaa vaihetta. Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensinnäkin HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin solunsisäistä kolesterolisynteesiä. Tämä johtaa solun pinnan LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja poistumista.

Toiseksi pravastatiini vähentää LDL-lipoproteiinien tuotantoa estämällä LDL-kolesterolin lähtöaineen, VLDL-kolesterolin, synteesiä maksassa.

Pravastatiininatrium alentaa sekä terveiden ihmisten että hyperkolesterolemiapotilaiden seuraavia lipidiarvoja: kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, apolipoproteiini B, VLDL-kolesteroli ja triglyseridit. HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A:n pitoisuudet suurenevät.

Sepelvaltimotaudin primaariehkäisy

Tämä käyttöaihe perustuu yhden tutkimuksen tuloksiin. Tutkimus oli nimeltään WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study).

WOSCOPS-tutkimus (West of Scotland Coronary Prevention Study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 6595 miespotilasta. Potilaiden ikäjakauma oli 45–64 vuotta, ja heillä oli kohtalainen tai vaikea hyperkolesterolemia (LDL-kolesteroli: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) mutta ei aikaisempaa sydäninfarktia, ja he saivat keskimäärin 4,8 vuoden ajan joko pravastatiinia 40 mg/vrk tai lumevalmistetta ruokavalion lisänä. Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että:

- sepelvaltimotautikuoleman ja ei-fataalin sydäninfarktin vaara pieneni (suhteellisen riskin vähenemä (RRR) oli 31 %; $p = 0,0001$, kun absoluuttinen riski oli 7,9 % lumeryhmässä ja 5,5 % pravastatiiniryhmässä), ja vaikutukset näihin sydän- ja verisuonitapahtumien kumulatiivisiin määriin tulivat esiin jo 6 kuukauden hoidon jälkeen,
- sydän- ja verisuonitapahtumien aiheuttamien kuolemantapausten kokonaismäärä pieneni (RRR 32 %, $p = 0,03$),
- kun riskitekijät otettiin huomioon, myös kokonaiskuolleisuudessa havaittiin 24 prosentin suhteellisen riskin vähenemä ($p = 0,039$) pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä,
- sydämen revaskularisaatioiden (sepelvaltimon ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) suhteellinen riski pieneni 37 % ($p = 0,009$) ja sepelvaltimoiden angiografian suhteellinen riski 31 % ($p = 0,007$).

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä tutkimuksessa ei ollut mukana tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita. Tässä tutkimuksessa pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu hyperkolesterolemiapotilailla, joiden triglyseridiarvo oli yli 6 mmol/l (5,3 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen.

Siihen, että tällaiset havainnot laajennettiin koskemaan kaikkia hyperkolesterolemiapotilaita, on suhtauduttu varauksellisesti, mikä johtuu 45–74-vuotiaiden skottimiesten ikään suhteutetusta kuolleisuudesta WOSCOPS-tutkimuksen tekoajankohtana eli vuosina 1990 - 1992. Tämä kuolleisuus, 886 tapausta sadastatuhannesta, oli Euroopan korkein, kun vastaava luku Ranskassa oli 330 tapausta / 100 000 ja Belgiassa 542 tapausta / 100 000.

Kun riskianalyysitutkimuksessa käytettiin Belgiaa, kävi ilmi, että vaikka sepelvaltimotautiriski oli korkeampi väestössä, josta WOSCOPS-tutkimuksen skottimiehet oli valittu, havaittu riski ei tutkimuksen valintakriteereitä käytettäessä kuitenkaan poikennut merkittävästi muista maista, kuten Belgiasta. Näiden yleisten havaintojen perusteella pääteltiin, että WOSCOPS-tutkimuksen skottimiehiä koskevia havaintoja voidaan soveltaa myös muiden Euroopan maiden miehiin. Tulosten yleistäminen naisiin oli ongelmallisempaa, sillä belgialaisessa tapaustutkimuksessa ei tutkittu WOSCOPS-tutkimuksessa havaitun suhteellisen riskin vähentymisen soveltuvuutta muihin väestöryhmiin, kuten naisiin. CARE-tutkimuksessa (Cholesterol and Recurrent Events) ja LIPID-tutkimuksessa (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) oli kuitenkin sekä miehiä että naisia.

CPMP hyväksyi pravastatiinin käytön yleistämisen miehiin ja naisiin, joilla oli suuri kardiovaskulaaristen tapahtumien riski, kuten suvussa varhaisessa iässä esiintyvät kardiovaskulaariset tapahtumat, tupakoimisen jatkaminen, jatkuva hypertensio, sokeritauti ja matala HDL-kolesterolitaso. CPMP ei kuitenkaan halunnut sisällyttää mitään viittausta ”sydämen revaskularisaatioihin”, sillä käytetyt tekniikat riippuvat lääketieteellisistä käytännöistä, eikä niitä voida pitää ”kiistattomina tuloksina” toisin kuin kumpakaan muuta kriteeriä: kuolemaan johtava tai muu sydäninfarkti.

Lopuksi kohtaan 4.1 lisättiin ristiviittaus kohtaan 5.1 Farmakodynamiikka, jossa kuvataan WOSCOPS-tutkimuksen metodologiaa ja tärkeimpiä tuloksia, sillä näiden tietojen katsottiin korostavan lääkkeen määrääjille, mitä todellisia etuja kyseisellä statiinilla voidaan saavuttaa tämän käyttöaiheen osalta.

Sepelvaltimotaudin sekundaariehkäisy

Tämä käyttöaihe perustuu kuuden kontrolloidun tutkimuksen tuloksiin: 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 ja LIPID.

CARE-tutkimus (Cholesterol and Recurrent Events study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa selvitettiin pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta sepelvaltimotautikuolemiin ja ei-fataalien sydäninfarktien esiintymiseen. Tutkimus kesti keskimäärin 4,9 vuotta ja siihen osallistui 4159 potilasta, joiden ikäjakauma oli 21–75 vuotta. Kokonaiskolesteroliarvo oli normaali (kokonaiskolesterolin keskiarvo lähtötilanteessa < 240 mg/dl), ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tutkimusta edeltäneiden 3–20 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi:

- sepelvaltimotapahtumien uusiutumista (sepelvaltimotautikuolemia tai ei-fataaleja sydäninfarkteja) 24 % ($p = 0,003$, lume 13,3 %, pravastatiini 10,4 %),
- revaskularisaatioiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) suhteellista riskiä 27 % ($p < 0,001$).

Aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 32 % ($p = 0,032$) ja yhdistetty aivohalvausten ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) suhteellinen riski 27 % ($p = 0,02$).

CARE-tutkimuksen perusteella sekundaariehkäisyä koskevaan käyttöaiheeseen lisättiin sydän- ja serebrovaskulaaristen tapahtumien vähentäminen riskipotilailla, joiden kolesterolitaso on normaali.

LIPID-tutkimus (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study) oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokko-monikeskustutkimus, jossa pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia verrattiin lumehoittoon 9014 potilaan aineistossa. Potilaiden ikäjakauma oli 31–75 vuotta ja hoidon kesto keskimäärin 5,6 vuotta. Seerumin kolesteroliarvot olivat normaalit tai koholla (kokonaiskolesterolin lähtöarvo = 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], kokonaiskolesterolin keskiarvo = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), triglyseridipitoisuudet vaihtelivat ja suurin arvo oli 443 mg/dl [5,0 mmol/l], ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris tutkimusta edeltäneiden 3–36 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sepelvaltimotautikuoleman suhteellista riskiä, 24 % ($p = 0,0004$, kun absoluuttinen riski oli 6,4 % lumeryhmässä ja 5,3 % pravastatiiniryhmässä), sepelvaltimotapahtumien (sepelvaltimotautikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin) suhteellista riskiä, 24 % ($p < 0,0001$), ja kuolemaan johtavan tai muun sydäninfarktin suhteellista riskiä, 29 % ($p < 0,0001$). Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että:

- suhteellisen riskin vähenemä oli kokonaiskuolleisuuden osalta 23 % ($p < 0,0001$) ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta 25 % ($p < 0,0001$),
- sydämen revaskularisaatioiden (sepelvaltimoiden ohitusleikkauksen tai pallolaajennuksen) osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 20 % ($p < 0,0001$),
- aivohalvauksen osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 19 % ($p = 0,048$).

Tämän tutkimuksen perusteella sekundaariehkäisyä koskeva käyttöaihe laajennettiin koskemaan potilaita, joilla on epästabili angina pectoris.

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 75-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä CARE- ja LIPID-tutkimuksiin ei voitu ottaa mukaan tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita.

Tiedot puuttuvat hyperkolesterolemiapotilaista, joiden triglyseridiarvo oli yli 4 mmol/l (3,5 g/l) 4 viikon ruokavalion jälkeen (CARE-tutkimus) tai yli 5 mmol/l (4,45 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen (LIPID-tutkimus), joten pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu tämäntyyppisten potilaiden hoidossa.

CPMP käsitteli tarkemmin seuraavia kysymyksiä:

- *Sydämen revaskularisaatioiden tarve (CARE, LIPID)*

CARE-tutkimuksessa pravastatiinihoito vähensi merkitsevästi sepelvaltimotapahtumien uusiutumista (sepelvaltimotautikuolemia tai ei-fataaleja sydäninfarkteja) 24 % ($p = 0,003$), ja sydämen ohitusleikkausten määrä väheni 14,1 % pravastatiiniryhmässä, kun lumeryhmän arvo (sepelvaltimon ohitusleikkaukset tai pallolaajennukset) oli 18,8 %. LIPID-tutkimuksessa pravastatiiniryhmässä havaittiin 13 %:n vähenemä sydämen revaskularisaatioissa (sepelvaltimon ohitusleikkauksissa tai pallolaajennuksissa), ja lumeryhmän arvo oli 15,7 %.

CPMP ei kuitenkaan halunnut mainita ”sydämen revaskularisaatiota” primaariehkäisyn käyttöaiheessa, sillä revaskularisaation vaikutukset riippuvat lääketieteellisistä käytännöistä, ja niitä tulee pitää sydänlihasinfarktin riskin vähentämisen seurauksena.

- *Aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö*

CARE-tutkimuksen *post-hoc*-analyysina komitean erillinen elin analysoi erikseen ohimeneviä aivohalvauksia (AIT) ja AVC:itä sekundaarisina kriteereinä. Tämän tutkimuksen väestön ei katsottu edustavan väestöä, jolla on suuri aivohalvausten riski (hypertensiopotilaiden vallitsevuus 43 %, kun vallitsevuus riskiväestössä on 60 %). LIPID-tutkimuksen aivohalvauksia ja ei-hemorragisia aivohalvauksia analysoitiin myös sekundaarisina kriteereinä.

- *Sairaalahoitojen vähentäminen*

WOSCOPS-tutkimuksessa tutkittiin pravastatiinihoidon vaikutuksia sairaalahoitojen määrään (sekä yleisyyteen että kestoon). Pravastatiinihoito ei vaikuttanut sairaalahoitoon ottamiseen minkään ei-kardiovaskulaarisen luokan osalta suhteessa lumeryhmään. Pravastatiiniryhmässä kardiovaskulaarisista syistä (1234 tai 28 % kokonaismäärästä) johtuvat sairaalahoidot vähenivät kuitenkin merkittävästi eli 10,8 % (95 % CI [4-17.4], $p = 0,01$). LIPID-tutkimuksessa tehtiin samankaltainen analyysi (sairaalassaolopäivät ja sairaalahoitojen määrä). Koska kyseessä oli kuitenkin sekundaariehkäisyn väestö, kardiovaskulaarisista syistä johtuvia sairaalahoitoja oli enemmän. Pravastatiiniryhmässä sairaalassaolopäiviä oli 12516 vähemmän ja sairaalahoitoon ottamisia 1075 vähemmän. Sairaalassaolopäivien keskiarvo sataa henkilövuotta kohti lumeryhmän seurannassa oli 349 päivää ja pravastatiiniryhmässä 296 päivää (15 %:n vähenemä; $p < 0,001$). Tämä ei itse asiassa johtunut pravastatiiniryhmän lyhyemmistä vaan yleisimmistä sairaalahoidoista, sillä sairaalahoitoon ottamisen keskiarvo (kaksi) oli sama molemmissa ryhmissä.

Elinsiirrot

Hyperlipidemia on yleinen transplantaation jälkeinen haitta, joka voi hoitamattomana johtaa kuolemaan ja/tai graftin menettämiseen kiihtyneen ateroskleroosin tai yleisen vaskulaarisen kuolleisuuden tai sairastavuuden vuoksi.

Transplantaation jälkeisen hyperlipidemian (PTHL) hoidosta on tullut potilashallinnan tärkein kysymys siirännäisväestön keskuudessa sen jälkeen, kun immuunivasteen heikentämishoito on vähentänyt merkittävästi akuutteja hylkimistapauksia. PTHL kehittyy tyypillisesti 3 - 6 kuukautta transplantaation jälkeen. Se on erityisen aterogeeninen yhdistelmä kohonnutta LDL- ja VLDL-kolesterolitasoa. Ilmaantuvuus on erityisen korkea sydänsiirrepotilailla (80 %), jotka tarvitsivat siirteen ateroskleroottisen sydänsairauden vuoksi. PTHL on kuitenkin erillinen kliininen kokonaisuus, joka liittyy kalsineuriini-inhibiittoreihin, kuten syklosporiiniin, sekä muihin hylkimisreaktion ehkäisijöihin, kuten sirolimuusiin. Koska pravastatiinialtistus lisääntyy vain vähän syklosporiinin yhteydessä, se vaikuttaa PTHL:n varhaiseen hallintaan sopivalta statiinilta.

- *Sydämensiirto*

Yhdessä tutkimuksessa tutkittiin sydämensiirtoja (Kobashigawa-tutkimus). Tässä avoimessa tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin kaksi viikkoa transplantaation jälkeen saamaan joko 20 mg:n pravastatiiniannoksen tai lumelääkkeen; jos pravastatiinin siedettävyyttä oli hyvä, annos nostettiin 4 viikon kuluttua 40 mg:aan (47 potilaalla), minkä lisäksi annettiin immunosuppressiohoitoa

syklosporiinilla, prednisonilla ja atsatiopriinillä. Kahden kuukauden kuluttua kaikki potilaat saivat 40 mg:n pravastatiiniannoksia.

Tulokset osoittivat, että 12 kuukautta transplantaation jälkeen SD-kolesterolin keskitaso (+/-) oli matalampi pravastatiiniryhmässä kuin kontrolliryhmässä (193 ± 36 vs. 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), sydämen hylkiminen ja siihen liittyvät hemodynaamiset häiriöt olivat harvinaisempia (3 vs. 14 potilasta, $p=0,005$), elossaoloaste nousi (94 % vs. 78 %, $p=0,025$) ja sepelvaltimoiden vaskulopatiat siirtosydämessä vähenivät angiografian ja ruumiinavauslöydösten perusteella (3 vs. 10 potilasta, $p=0,049$). Lisäksi tutkimuspotilaiden aliryhmässä tehty ultraäänimittaukset lähtötasolla ja vuosi transplantaation jälkeen osoittivat, että intiman enimmäispaksuus oli kasvanut pravastatiiniryhmässä vähemmän ($0,11 \pm 0,09$ mm vs. $0,23 \pm 0,16$ mm kontrolliryhmässä; $p=0,002$).

Eloonjäänti oli yksi tavoitteista, ja intrakoronaarisen ultraäänitutkimuksen tulokset tulkittiin sokeasti. Tulokset osoittivat, että jollei pravastatiini muuttanut sydämen hylkimisen ilmaantuvuutta yleensä, se vähensi hylkimisastetta ja siihen liittyviä hemodynaamisia häiriöitä, mikä paransi elossaololukua.

Lisäksi tästä tutkimuksesta tehtiin viiden vuoden seuranta. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 71 % lumelääkepotilaista vaihdettiin pravastatiinihoidon piiriin tutkimuksen ensimmäisten tulosten perusteella. Viiden vuoden elossaololuku on yhä korkeampi pravastatiiniryhmässä, siinä on enemmän poikkeamia kuin ensimmäisenä vuonna ja plakin intima-alue oli merkittävästi vähentynyt suhteessa potilaan lähtötasoon (katso seuraava taulukko). Pravastatiinin turvallisuusprofiili vastasi lumelääkkeen profiilia.

	5 vuoden		Delta IVUS (lähtötaso - 5 vuotta)		
	elossaolo	TCAD:n poistuminen ja/tai kuolema	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Pravastatiini-ryhmä	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Kontrolliryhmä	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* $P<0,05$; IVUS intravaskulaarinen ultraääni; IA intima-alue; II intima-indeksi; LA lumenalue/ TCAD = siirteen sepelvaltimosairaus

Yhteenvedon voidaan todeta, että pravastatiinin käyttö pian sydänsiirron jälkeen näyttää vaikuttavan jatkuvan suotuisasti elossaoloon, hylkimiseen ja TCAD:n kehittymiseen 5 vuotta transplantaation jälkeen. Laaja siirtymä kontrolliryhmästä pravastatiiniin viittaa siihen, että pravastatiinin varhainen käyttö on merkittävää hyvän tuloksen kannalta.

- Munuaisensiirto

Vain yksi tutkimus (Katznelson *and al.*) tehtiin tämän käyttöaiheen osalta. Tässä prospektiivisessä, sokkouttamattomassa tutkimuksessa, joka tehtiin 48 peräkkäiselle, kuolleilta luovuttajilta munuaisiirteeseen saaneelle potilaalle (samankaltainen malli kuin sydämensiirtopotilailla), joka toinen potilas satunnaistettiin saamaan 20 mg:n päiväannos pravastatiinia ($n=24$) ja joka toinen lumelääkettä (kontrolliryhmä; $n=24$). Kaikki potilaat saivat immunosuppressiohoitoa syklosporiinilla ja prednisonilla. Tulokset osoittivat, että varhain pravastatiinihoitoa saaneilla munuaisensiirtopotilailla esiintyy harvemmin akuutteja hylkimisiä ja ekstrarenaalisia vaskulaarisia komplikaatioita.

- Maksansiirto

Yhtään tutkimusta ei toimitettu maksansiirron jälkeisen käyttöaiheen tueksi. Lisäksi maksansiirron jälkeisestä hyperlipidemian hallinnasta on niukasti tietoa lääketieteellisissä julkaisuissa.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Pravacholia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi 4.1. Käyttöaiheet:

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esim. liikunta, painon lasku) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen ruokavalioon yhdistettynä kohtalaista tai vaikeaa hyperkolesterolemiaa sairastavilla potilailla, joilla on suuri ensimmäisen sydän- tai verisuonitapahtuman vaara (ks. kohta 5.1).

Sekundaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen, yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen, potilailla, joilla on aikaisemmin todettu sydäninfarkti tai epästabiili angina pectoris ja joiden kolesterolipitoisuus on normaali tai koholla (ks. kohta 5.1).

Transplantaation jälkeen

Transplantaation jälkeisen hyperlipidemian vähentäminen potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa elinsiirron jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

Jäsenvaltiot ovat hyväksyneet eri annostussuosituksot aloitusannoksen, vuorokausiannoksen, iäkkäiden potilaiden ja kohtalaisen munuaisten tai maksan vajaatoiminnan osalta.

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin perustelemaan tieteellisesti jäsenvaltioiden poikkeavat tiedot ja perustelemaan ehdotettu yhteinen sanamuoto, erityisesti se, joka koskee terapeutista vuorokausiannosta.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Pravacholia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen katsottiin seuraava sopivimmaksi harmonisoiduksi tekstiksi kohtaan 4.2 Annostus:

4.2 Annostus ja antotapa

Sekundaariset hyperkolesterolemian syyt on suljettava pois ennen <(TRADENAME)>-hoidon aloittamista ja potilaiden on aloitettava tavanomainen lipidiarvoja alentava ruokavalio, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

<(TRADENAME)> otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Hyperkolesterolemia: Suositeltu annostus on 10–40 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaste tulee esiin viikon kuluessa ja tietyn annoksen maksimivaikutus saavutetaan neljässä viikossa, joten lipidimäärityksiä on tehtävä säännöllisin välein ja annostus on sovitettava niistä saatujen tulosten mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on 40 mg.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy: Kaikissa ehkäisevästä hoidosta tehdyissä sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimuksissa ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg vuorokaudessa.

Annostus elimensiirron jälkeen: Immunosuppressiivista hoitoa saavien potilaiden suositeltu aloitusannos **elimensiirron** jälkeen on 20 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Lipidivasteesta riippuen annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa (ks. kohta 4.5).

Lapset: Tutkimustulokset hoidon tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ovat vähäisiä, joten <(TRADENAME)>-hoitoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

lääkkää potilaat: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ikäryhmässä, ellei potilaalla ole altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4 Lihassairaudet).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai merkittävä maksan vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annostusta on muutettava lipidivasteen mukaan ja lääketieteellisessä valvonnassa.

Muu samanaikainen hoito: <(TRADENAME)>-valmisteen kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä vaikutus tehostuu, kun se yhdistetään sappihappoja sitovaan resiiniin (esim. kolestyramiiniin tai kolestipoliin). <(TRADENAME)> annetaan joko tuntia ennen resiiniä tai viimeistään neljä tuntia resiinin jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaille, jotka saavat siklosporiinia yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai yksinään, annetaan pravastatiinia aluksi 20 mg kerran vuorokaudessa, ja annos titrataan varovaisuutta noudattaen 40 mg:aan (ks. kohta 4.5).

- Turvallisuutta koskevat kysymykset

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään ja perustelemaan tieteellisesti yhteinen EU:n laajuinen kanta, koska vasta-aiheita koskevan tekstin katsottiin eroavan suuresti eri jäsenvaltioissa, erityisesti koskien seuraavia:

- käyttö lapsilla
- vaikea munuaisten vajaatoiminta
- maksasairaus
- raskaus
- imetys
- myopatia.

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Pravacholia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.3 Vasta-aiheet. Harmonisoidun valmisteyhteenvedon teksti ei eroa siinä määrin tämänhetkisestä hyväksytystä valmisteyhteenvedosta, että se muuttaisi merkittävästi kliinistä käytäntöä.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Aktiivinen maksasairaus, myös selittämätön pitkäkestoinen seerumin aminotransferaasiarvojen nousu yli 3-kertaisiksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

Kohta 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja Pravacholia EU:n alueella koskevien kliinisten käytäntöjen arvioinnin jälkeen hyväksyttiin sopivin harmonisoitu teksti kohtaan 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet (ks. liite III). Harmonisoidun valmisteyhteenvedon tämä kohta ei eroa siinä määrin tämänhetkisestä hyväksytystä valmisteyhteenvedosta, että se muuttaisi merkittävästi kliinistä käytäntöä.

Valmisteyhteenvedon kaikki muut kohdat harmonisoitiin lähetekäsittelyssä (paitsi Hallinnolliset kysymykset, ks. alh.).

Lopuksi CPMP tuli siihen tulokseen, että kaikista esityksistä voi olla hyötyä, kun potilaita hoidetaan hyväksyttyjen käyttöaiheiden osalta.

- Hallinnolliset kysymykset

Valmisteyhteenvedon muut kohdat, joita ei harmonisoitu ja jotka on lisättävä jäsenvaltioissa kansallisesti harmonisoidun valmisteyhteenvedon toteuttamisen yhteydessä, ovat seuraavat: myyntilupa, myyntiluvan numero, myyntiluvan myöntämis-/uudistamispäivämäärä, tekstin muuttamispäivämäärä.

Hyöty/riskinäkökohdat

Myyntiluvan haltijan toimittaman dokumentaation ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella CPMP katsoi, että Pravacholin hyöty/riskisuhde on suotuisa käytettäessä sitä seuraavissa yhteyksissä:

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoito ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esim. liikunta, painon lasku) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen ruokavalioon yhdistettynä kohtalaista tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla, joilla on suuri ensimmäisen sydän- tai verisuonitapahtuman vaara (ks. kohta 5.1).

Sekundaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentäminen, yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen, potilailla, joilla on aikaisemmin todettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris ja joiden kolesterolipitoisuus on normaali tai koholla (ks. kohta 5.1).

Transplantaation jälkeen

Transplantaation jälkeisen hyperlipidemian vähentäminen potilailla, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa elinsiirron jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedojen harmonisointia
- myyntiluvan haltijoiden ehdottamat valmisteyhteenvedot on arvioitu toimitetun dokumentaation ja komitean tieteellisen keskustelun pohjalta

CPMP suositteli niiden valmisteiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenvedot on Pravacholia ja rinnakkaisnimiä koskevan lausunnon liitteessä III (ks. liite I). Käsittelyn alussa todetut mielipide-erot on ratkaistu.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

HUOMIOITAVAA: OHEINEN VALMISTEYHTEENVETO OLI TÄTÄ TUTKIMUSPYYNTÖÄ KOSKEVAN KOMISSION PÄÄTÖKSEN LIITTEENÄ. TEKSTI OLI AJANTASAINEN PÄÄTÖKSENTEKOHEDELLÄ.

TEKSTIÄ EI TÄMÄN JÄLKEEN PÄIVITETÄ EMEAN TOIMESTA EIKÄ SE SEN VUOKSI VÄLTÄMÄTTÄ VASTAA TÄMÄNHETKISTÄ TEKSTIÄ.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<(PRAVACHOL AND ASSOCIATED NAMES)> <(STRENGTH)> mg tabletti
[Ks. Liite I.Täydennetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää <(STRENGTH)> mg pravastatiininatriumia.
[Ks. Liite I.Täydennetään kansallisesti]
Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

4. KLIINiset Tiedot

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Primaarisen hyperkolesterolemian tai sekamuotoisen dyslipidemian hoitoon ruokavalioon yhdistettynä, kun ruokavalio ja muut lääkkeettömät hoitomuodot (esimerkiksi liikunta, laihdutus) eivät ole tuottaneet riittävää hoitovastetta.

Primaariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentämiseen ruokavalioon yhdistettynä, kun potilaalla on keskivaikkea tai vaikea hyperkolesterolemia ja suuri ensimmäisen sydän- tai verisuonitapahtuman vaara (ks. kohta 5.1).

Sekundariehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman kuolleisuuden ja sairastuvuuden vähentämiseen yhdistettynä muiden riskitekijöiden korjaamiseen, kun potilaalla on ollut sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris ja hänen verensä kolesterolipitoisuus on normaali tai koholla (ks. kohta 5.1).

Transplantaation jälkeen

Hyperlipidemian vähentämiseen transplantaation jälkeen, kun potilas saa immunosuppressiivista hoitoa (ks. kohdat 4.2, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Sekundaariset hyperkolesterolemian syyt on suljettava pois ennen <(TRADENAME)>-hoidon aloittamista, ja potilaiden on aloitettava tavanomainen lipidipitoisuuksia alentava ruokavalio, jota on jatkettava myös hoidon aikana.

<(TRADENAME)> otetaan suun kautta kerran päivässä, mieluiten illalla, joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Hyperkolesterolemia: suositeltu annos on 10–40 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaste tulee esiin viikon kuluessa ja kunkin annoksen maksimivaikutus saavutetaan neljässä viikossa. Siksi lipidipitoisuudet on määritettävä säännöllisin välein ja annos on sovitettava niistä saatujen tulosten mukaan. Suurin annos on 40 mg/vrk.

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy: kaikissa ehkäisevästä hoidosta tehdyissä sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimuksissa ainoa tutkittu aloitus- ja ylläpitoannos oli 40 mg vuorokaudessa.

Annostus elinsiirron jälkeen: immunosuppressiivista hoitoa saaville potilaille suositeltu aloitusannos **elinsiirron** jälkeen on 20 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.5). Lipidivastetta seuraten annos voidaan nostaa enintään 40 mg:aan lääkärin tarkassa valvonnassa (ks. kohta 4.5).

Lapset: tutkimustulokset hoidon tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa ovat vähäisiä, joten <(TRADENAME)>-hoitoa ei suositella tälle ikäryhmälle.

lääkkäät potilaat: annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä ikäryhmässä, ellei potilaalla ole altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta: jos potilaalla on melko vaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta tai merkittävä maksan vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annosta on muutettava lipidivasteen mukaan ja lääketieteellisessä valvonnassa.

Muu samanaikainen hoito: <(TRADENAME)>-valmisteen kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävä vaikutus tehostuu, kun se yhdistetään sappihappoja sitovaan resiiniin (esim. kolestyramiiniin tai kolestipoliin). <(TRADENAME)> annetaan joko tuntia ennen resiiniä tai viimeistään neljä tuntia resiinin jälkeen (ks. kohta 4.5).

Potilaille, jotka saavat siklosporiinia yhdessä muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden kanssa tai yksinään, annetaan pravastatiinia aluksi 20 mg kerran vuorokaudessa, ja annos titrataan varovasti 40 mg:aan (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Aktiivinen maksasairaus, myös selittämätön, pitkäkestoinen seerumin aminotransferaasiarvojen nousu yli 3-kertaisiksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna (ks. kohta 4.4).
- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pravastatiinia ei ole tutkittu homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian hoidossa. Hoito ei sovellu potilaille, joiden hyperkolesterolemia johtuu suuresta HDL-kolesterolipitoisuudesta. Pravastatiinia, kuten muitakaan HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ei pitäisi antaa yhdessä fibraattien kanssa.

Maksasairaudet: kohtalaista maksan aminotransferaasiarvojen nousua on esiintynyt, kuten muitakin lipidipitoisuutta pienentäviä lääkkeitä käytettäessä. Useimmissa tapauksissa maksan aminotransferaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle eikä hoidon keskeyttäminen ole ollut tarpeen. Erityistä huomiota on kiinnitettävä potilaisiin, joiden aminotransferaasiarvot ovat nousseet, ja hoito on keskeytettävä, jos alaniiniaminotransferaasiarvo (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) ovat kolminkertaiset normaalialueen ylärajaan verrattuna ja pysyvät korkeina.

Varovaisuutta on noudatettava, jos pravastatiinia annetaan potilaille, joilla on aikaisemmin ollut maksasairaus tai jotka käyttävät runsaasti alkoholia.

Lihassairaudet: pravastatiinin, kuten muidenkin HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien), käyttöön on liittynyt myalgiaa, myopatiaa ja, hyvin harvoin, rabdomyolyyysiä. Myopatia on aina otettava huomioon, jos potilaalla esiintyy statiinihoidon aikana selittämättömiä lihasoireita, kuten kipua tai aristusta, lihasheikkoutta tai lihaskouristuksia. Tällaisissa tapauksissa on määritettävä kreatiinkiniasiarvo (CK) (ks. jäljempänä). Statiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti, jos kreatiinkiniasiarvo on yli 5-kertainen normaalialueen ylärajaan verrattuna ($> 5 \times \text{ULN}$) tai jos potilaalla on vaikeita kliinisiä oireita. Rabdomyolyyysiä, johon voi liittyä myös sekundaarista munuaisten vajaatoimintaa, esiintyy hyvin harvoin (noin 1 tapaus 100 000 potilasvuotta kohti).

Rabdomyolyysi on akuutti ja joskus kuolemaan johtava luustolihashen sairaus, joka voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana. Sille on tyypillistä massiivinen lihasten tuhoutuminen ja siihen liittyvä huomattava kreatiinikinaasiarvon kohoaminen (yleensä > 30 tai $40 \times \text{ULN}$), joka johtaa myoglobinuriaan.

Statiineihin liittyvä myopatian riski näyttää riippuvan altistuksesta ja voi siten olla erilainen eri lääkkeillä (lipofiilisyyden ja farmakokinetiikan erojen takia) ja riippuu siis myös lääkkeiden annoksesta ja eri lääkkeiden erilaisesta alttiudesta yhteisvaikutuksiin muiden lääkkeiden kanssa. Vaikka statiinien käytölle ei ole lihaksiin liittyviä vasta-aiheita, tietyt altistavat tekijät saattavat lisätä lihastoksisuuden vaaraa, ja tuolloin riski-hyötysuhteen huolellinen arvioiminen ja erityisen huolellinen kliininen seuranta on tarpeen. Näiden potilaiden kreatiinikinaasiarvo on määritettävä ennen statiinihoidon aloittamista (ks. jäljempänä).

Lihassairauksien riski ja vaikeusaste lisääntyvät, jos statiinit yhdistetään sellaisiin lääkkeisiin, joiden kanssa niillä on yhteisvaikutuksia. Pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Statiinien ja fibraattien yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää. Statiinien ja nikotiinihapon yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta. Myopatian on havaittu lisääntyneen myös silloin, kun potilaat ovat saaneet muita statiineja yhdessä sytokromi-P450-entsyymien toimintaa estävien aineiden kanssa. Tämä voi johtua farmakokineettisistä yhteisvaikutuksista, joita ei ole todettu pravastatiinia käytettäessä (ks. kohta 4.5). Statiinihoitoon liittyvät lihasoireet häviävät yleensä statiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Kreatiinikinaasimääritys ja tulosten tulkinta:

Rutiininomaista kreatiinikinaasin (CK) tai muiden lihasentsyymiarvojen seurantaa ei suositella oireettomille potilaille statiinihoidon aikana. Kreatiinikinaasiarvon tarkistamista suositellaan kuitenkin ennen hoidon aloittamista, mikäli potilaalla on erityisiä altistavia tekijöitä tai jos statiinihoidon aikana kehittyä jäljempänä kuvattuja lihasoireita. Jos kreatiinikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), määritys on uusittava 5–7 päivän kuluttua tuloksen varmistamiseksi.

Kreatiinikinaasiarvon tulkinnassa on otettava huomioon mahdolliset muut ohimeneviä lihasvaurioita aiheuttavat tekijät, kuten voimakas rasitus tai lihasvammat.

Ennen hoidon aloittamista: varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on altistavia tekijöitä, kuten munuaisten vajaatoiminta, hypotyreoosi, jo aiemmin ilmenneitä, lihaksiin kohdistuvia haittoja statiini- tai fibraattihoitoon aikana, periytyviä lihassairauksia potilaalla itsellään tai hänen sukuanamneesissaan tai alkoholin väärinkäyttöä. Näissä tapauksissa kreatiinikinaasi on määritettävä ennen hoidon aloittamista. Kreatiinikinaasimääritystä on harkittava ennen hoidon aloittamista myös yli 70-vuotiailta potilailta, varsinkin jos potilaalla on altistavia tekijöitä. Jos kreatiinikinaasin lähtöarvo on merkitsevästi koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), hoitoa ei pidä aloittaa, ja tulos on tarkistettava 5–7 päivän kuluttua. Kreatiinikinaasin lähtöarvo voi olla hyödyllinen myös vertailuarvona, mikäli arvo nousee myöhemmin statiinihoidon aikana.

Hoidon aikana: potilaita on kehoitettava ilmoittamaan heti selittämättömistä lihaskivuista, aristuksesta, heikkoudesta tai lihaskouristuksista. Tällaisissa tapauksissa kreatiinikinaasiarvo on määritettävä. Jos arvo on huomattavasti koholla ($> 5 \times \text{ULN}$), statiinihoito on keskeytettävä. Hoidon keskeyttämistä on harkittava myös silloin, jos lihasoireet ovat vaikeita ja vaivaavat potilasta päivittäin, vaikka kreatiinikinaasiarvo olisikin $\leq 5 \times \text{ULN}$. Jos oireet häviävät ja kreatiinikinaasi palautuu normaalitasolle, voidaan harkita statiinihoidon aloittamista uudelleen pienimmällä annoksella ja tarkassa valvonnassa. Jos tällaisella potilaalla epäillään perinnöllistä lihassairautta, statiinihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Fibraatit: pelkkään fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatiaa. Lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten riskin, myös rabdomyolyyisin, on todettu lisääntyneen, kun fibraatteja on annettu yhtäaikaan muiden statiinien kanssa. Näitä haittavaikutuksia ei voida sulkea pois pravastatiinia käytettäessä, ja siksi pravastatiinin ja fibraattien (esim. gemfibrosiilin, fenofibraatin) yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää (ks. kohta 4.4). Jos tällainen yhdistelmähoito katsotaan välttämättömäksi, potilaan kliinisen tilan ja kreatiinikinaasiarvon huolellinen seuranta on välttämätöntä.

Kolestyramiini/kolestipoli: samanaikainen anto pienensi pravastatiinin hyötyosuutta 40–50%. Kun pravastatiinia annettiin tuntia ennen kolestyramiinia tai neljä tuntia sen jälkeen tai tuntia ennen kolestipolia, hyötyosuus ja terapeutinen teho eivät heikentyneet kliinisesti merkitsevästi (ks. kohta 4.2).

Siklosporiini: jos pravastatiinia ja siklosporiinia annetaan samanaikaisesti, systeeminen pravastatiinialtistus suurenee noin 4-kertaiseksi. Joidenkin potilaiden elimistössä pravastatiinialtistus saattaa kuitenkin lisääntyä vielä enemmän. Potilaan kliininen ja biokemiallinen seuranta on aiheellista, mikäli tällaista yhdistelmähoitoa annetaan (ks. kohta 4.2).

Varfariini ja muut oraaliset antikoagulantit: vakaan tilan (steady state) aikana pravastatiinin hyötyosuutta mittaavat parametrit eivät muuttuneet varfariinin antamisen jälkeen. Näiden kahden lääkeaineen pitkäaikainen käyttö ei muuttanut varfariinin antikoagulanttivaikutusta.

Sytokromi-P450-entsyymin välityksellä metaboloituvat valmisteet: pravastatiini ei metaboloitu kliinisesti merkittävässä määrin sytokromi-P450-järjestelmän kautta. Siksi sytokromi-P450-entsyymin välityksellä metaboloituvia tai sen toimintaa estäviä valmisteita voidaan lisätä stabiiliin pravastatiinihoito-ohjelmaan, eikä plasman pravastatiinipitoisuus muutu merkittävästi, toisin kuin muiden statiinien yhteydessä on todettu. Merkitsevien farmakokineettisten yhteisvaikutusten puuttuminen pravastatiinin kanssa on osoitettu spesifisesti useilla valmisteilla, varsinkin CYP3A4-entsyymin substraateilla/estäjillä, kuten diltiatseemilla, verapamiililla, itrakonatsolilla, ketokonatsolilla, proteaasinestäjillä, greippimehulla, ja CYP2C9:n estäjillä (esim. flukonatsolilla).

Toisessa kahdesta pravastatiinin ja erytromysiinin interaktiotutkimuksesta havaittiin merkitsevää suurenemista pravastatiinin AUC-arvossa (70%) ja C_{max} -arvossa (121%). Vastaavassa klaritromysiinillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä AUC-arvon (110%) ja C_{max} -arvon (127%) nousu. Vaikka nämä muutokset olivat vähäisiä, varovaisuutta on noudatettava, mikäli pravastatiinia annetaan yhtäaikaan erytromysiinin tai klaritromysiinin kanssa.

Muut valmisteet: interaktiotutkimuksissa hyötyosuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja, kun pravastatiinia annettiin yhdessä asetyylisalisyylihapon, antasidien (jotka annettiin tuntia ennen pravastatiinia), nikotiinihapon tai probukolin kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: pravastatiinia ei saa antaa raskauden aikana, ja sitä voidaan antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille vain, jos raskaus on epätodennäköinen ja potilaalle on kerrottu mahdollisista riskeistä. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, hänen on ilmoitettava siitä heti lääkärille ja pravastatiinihoito on keskeytettävä, koska se voi aiheuttaa vaaraa sikiölle.

Imetys: pieniä määriä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon, joten pravastatiinia ei saa antaa imettämisen aikana (ks. kohta 4.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pravastatiini ei vaikuta tai sillä on vain merkityksetön vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Ajettaessa tai koneita käytettäessä on kuitenkin syytä ottaa huomioon, että hoidon aikana saattaa esiintyä huimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Kliiniset tutkimukset: <(TRADENAME)>-valmistetta on tutkittu 40 mg annoksina seitsemässä satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa yli 21 000 potilasta sai pravastatiinia (N = 10 764) tai lumevalmistetta (N = 10 719), ja pravastatiinialtistus kesti yhteensä yli 47 000 potilasvuotta. Yli 19 000 potilaan tilaa seurattiin keskimäärin 4,8–5,9 vuotta (mediaani).

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin. Minkään haittavaikutuksen esiintymistiheys ei ollut pravastatiiniryhmässä 0,3% suurempi kuin lumeryhmässä.

Hermosto:

Melko harvinaiset: heitehuimaus, päänsärky, unihäiriöt, unettomuus

Silmät:

Melko harvinaiset: näköhäiriöt (mm. näön hämärtyminen ja kaksoiskuvien näkeminen)

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinaiset: ruonsulatushäiriöt/närästys, vatsakipu, pahoinvointi/oksentelu, ummetus, ripuli, ilmavaivat

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinaiset: kutina, ihottuma, nokkosihottuma, päänahan/hiusten muutokset (myös hiustenlähtö)

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinaiset: virtsaamishäiriöt (mm. dysuria, tiheä virtsaamistarve, nokturia)

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: sukupuolitoimintojen häiriöt

Yleisoireet:

Melko harvinaiset: väsymys

Kliinisesti tärkeät tapahtumat

Luustolihakset: kliinisissä tutkimuksissa on todettu luustolihaksiin kohdistuvia vaikutuksia, kuten lihas- ja luukipua ja nivelkipua, lihaskouristuksia, lihassärkyä, lihasheikkoutta ja kreatiinikinaasiarvojen nousua. CARE, WOSCOPS ja LIPID -tutkimuksissa pravastatiini- ja lumeryhmissä todettiin samassa määrin myalgiaa (pravastatiini 1,4%, lume 1,4%) ja lihasheikkoutta (pravastatiini 0,1%, lume < 0,1%) ja kohonneita kreatiinikinaasiarvoja (> 3 x ULN: pravastatiini 1,6%, lume 1,6%; ja > 10 x ULN: pravastatiini 1,0%, lume 1,0%) (ks. kohta 4.4).

Maksavaikutukset: seerumin aminotransferaasiarvojen kohoamista on raportoitu. Kolmessa pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (CARE, WOSCOPS ja LIPID) huomattavia ALAT- ja ASAT-arvojen muutoksia (> 3 x ULN) esiintyi molemmissa hoitoryhmissä yhtä paljon (≤ 1,2%).

Markkinoille tulon jälkeen

Pravastatiinin markkinoille tulon jälkeen on todettu edellä kuvattujen vaikutusten lisäksi myös seuraavia haittavaikutuksia:

Hermosto:

Hyvin harvinaiset: perifeerinen polyneuropatia, erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä, parestesiat

Immuunijärjestelmä:

Hyvin harvinaiset: yliherkkyyssreaktiot: anafylaksia, angioedeema, lupus erythematosuksen kaltainen oireyhtymä

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin harvinaiset: haimatulehdus

Maksa ja sappitiet:

Hyvin harvinaiset: keltaisuus, maksatulehdus, fulminantti maksanekroosi

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin harvinaiset: raskasmetabolinen osteoporoosi, johon voi liittyä myoglobi-nuriasta johtuva akuutti munuaisten vajaatoiminta, myopatia (ks. kohta 4.4)

Yksittäisissä tapauksissa jänneiden sairauksia, joihin toisinaan liittyy jänneen repeä-mä.

4.9 Yliannostus

Pravastatiinin yliannostuksesta on toistaiseksi hyvin vähän kokemuksia. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja tukihoidotoimenpiteet on aloitettava tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Seerumin lipidejä vähentävät lääkeaineet/kolesterolia ja triglyseridejä vähentävät lääkeaineet/HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA03

Vaikutusmekanismi:

Pravastatiini on 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin kilpaileva estäjä. HMG-CoA-reduktaasi katalysoi kolesterolisynteesin nopeutta säättävää varhaista vaihetta. Pravastatiini pienentää lipidipitoisuutta kahdella tavalla. Ensinnäkin HMG-CoA-reduktaasin palautuva ja spesifinen kilpaileva esto vähentää jossain määrin kolesterolisynteesiä solussa. Tämä johtaa solun pinnan LDL-reseptorien lisääntymiseen ja kiihdyttää kiertävän LDL-kolesterolin reseptorivälitteistä kataboliaa ja poistumista.

Toiseksi, pravastatiini vähentää LDL:n tuotantoa estämällä LDL-kolesterolin lähtöaineen, VLDL-kolesterolin, synteesiä maksassa.

Pravastatiinatrium pienentää sekä terveiden ihmisten että hyperkolesterolemiapotilaiden seuraavia lipidiarvoja: kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, apolipoproteiini B, VLDL-kolesteroli ja triglyseridit. HDL-kolesterolin ja apolipoproteiini A:n pitoisuudet suurenevat.

Kliininen teho:

Primaariehkäisy

WOSCOPS-tutkimus (West of Scotland Coronary Prevention Study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 6595 miespotilasta. Potilaiden ikäjakauma oli 45–64 vuotta ja heillä oli kohtalainen tai vaikea hyperkolesterolemia (LDL-kolesteroli: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) mutta ei aikaisempaa sydäninfarktia, ja he saivat keskimäärin 4,8 vuoden ajan joko pravastatiinia 40 mg/vrk tai lumevalmistetta ruokavalion lisänä. Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että:

- sepelvaltimotautikuoleman ja ei-fataalin sydäninfarktin vaara pieneni (suhteellisen riskin vähenemä (RRR) oli 31%; $p = 0.0001$, kun absoluuttinen riski oli 7,9% lumeryhmässä ja 5,5% pravastatiiniryhmässä), ja vaikutukset näihin sydän- ja verisuonitapahtumien kumulatiivisiin määriin tulivat esiin jo 6 kuukauden hoidon jälkeen,
- sydän- ja verisuonitapahtumien aiheuttamien kuolemantapausten kokonaismäärä pieneni (RRR 32%, $p = 0,03$),

- kun riskitekijät otettiin huomioon, myös kokonaiskuolleisuudessa havaittiin 24 prosentin suhteellisen riskin vähenemä ($p = 0,039$) pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä,
- suhteellinen riski joutua sydämen revaskularisaatioon (sepelvaltimon ohitusleikkaus tai pallolaajennus) pieneni 37% ($p = 0,009$) ja riski joutua sepelvaltimoiden angiografiaan 31% ($p = 0,007$).

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä tutkimukseen ei voitu ottaa mukaan tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita.

Tästä tutkimuksesta puuttuvat tiedot hyperkolesterolemiapotilaista, joiden triglyseridiarvo oli yli 6 mmol/l (5,3 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen, joten pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu tällaisten potilaiden hoidossa.

Sekundaariehkäisy

LIPID-tutkimus (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease study) oli satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksoissokko-monikeskustutkimus, jossa pravastatiiniin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutuksia verrattiin lumehoittoon 9014 potilaan aineistossa. Potilaiden ikäjakauma oli 31–75 vuotta ja hoidon kesto keskimäärin 5,6 vuotta. Seerumin kolesteroliarvot olivat normaalit tai koholla (kokonaiskolesterolin lähtöarvo = 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], kokonaiskolesterolin keskiarvo = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), triglyseridipitoisuudet vaihtelivat ja suurin arvo oli 443 mg/dl [5,0 mmol/l], ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tai epästabili angina pectoris tutkimusta edeltäneiden 3–36 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sepelvaltimotautikuoleman suhteellista riskiä, 24% ($p = 0,0004$, kun absoluuttinen riski oli 6,4% lumeryhmässä ja 5,3% pravastatiiniryhmässä), sepelvaltimotapahtumien (sepelvaltimotautikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin) suhteellista riskiä, 24% ($p < 0,0001$), ja kuolemaan johtavan tai muun sydäninfarktin suhteellista riskiä, 29% ($p < 0,0001$). Pravastatiinihoitoa saaneiden potilaiden tulokset osoittivat, että:

- suhteellisen riskin vähenemä oli kokonaiskuolleisuuden osalta 23% ($p < 0,0001$) ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta 25% ($p < 0,0001$),
- sydämen revaskularisaatioon joutumisen (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 20% ($p < 0,0001$),
- aivohalvauksen osalta suhteellisen riskin vähenemä oli 19% ($p = 0,048$).

CARE-tutkimus (Cholesterol and Recurrent Events study) oli satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, jossa selvitettiin pravastatiinin (40 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta sepelvaltimotautikuolemiin ja ei-fataalien sydäninfarktien esiintymiseen. Tutkimus kesti keskimäärin 4,9 vuotta ja siihen osallistui 4159 potilasta, joiden ikäjakauma oli 21–75 vuotta. Kokonaiskolesteroliarvo oli normaali (kokonaiskolesterolin keskiarvo lähtötilanteessa < 240 mg/dl [$< 6,2$ mmol/l]), ja potilailla oli todettu sydäninfarkti tutkimusta edeltäneiden 3–20 kuukauden aikana. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi:

- sepelvaltimotapahtumien uusiutumista (sepelvaltimotautikuolemia tai ei-fataaleja sydäninfarkteja) 24% ($p = 0,003$, lume 13,3%, pravastatiini 10,4%),
- revaskularisaatioon (sepelvaltimoiden ohitusleikkaus tai pallolaajennus) joutumisen suhteellista riskiä 27% ($p < 0,001$),

Aivohalvauksen suhteellinen riski pieneni 32% ($p = 0,032$) ja yhdistetty aivohalvausten ja ohimenevien aivoverenkiertohäiriöiden (TIA) suhteellinen riski 27% ($p = 0,02$).

Hoidon suotuisia vaikutuksia edellä mainittuihin kriteereihin yli 75-vuotiaiden ikäryhmässä ei tunneta, sillä CARE- ja LIPID-tutkimuksiin ei voitu ottaa mukaan tähän ikäryhmään kuuluvia potilaita.

Tiedot puuttuvat hyperkolesterolemiapotilaista, joiden triglyseridiarvo oli yli 4 mmol/l (3,5 g/l) 4 viikon ruokavalion jälkeen (CARE-tutkimus) tai yli 5 mmol/l (4,45 g/l) 8 viikon ruokavalion jälkeen

(LIPID-tutkimus), joten pravastatiinihoidon suotuisaa vaikutusta ei ole vahvistettu tällaisten potilaiden hoidossa.

CARE- ja LIPID-tutkimuksissa noin 80% potilaista sai asetyylilisäylylihappona hoito-ohjelman osana.

Sydämensiirto ja munuaisensiirto

Pravastatiinihoidon tehoa immunosuppressiivista hoitoa saaviin potilaisiin arvioitiin:

- sydämensiirron jälkeen prospektiivisessä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa . Potilaita (n = 97) hoidettiin pravastatiinilla (20–40 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon, siklosporiinin, prednisonin ja atsatiopriinin, kanssa. Pravastatiinihoito vähensi merkittävästi sydämen hylkimistä ja siihen liittyvää hemodynaamista häiriötä vuoden aikana, paransi yhden vuoden elossaololukua ($p = 0,025$) ja vähensi sepelvaltimoiden vaskulopatian riskiä siirtosydämessä angiografian ja ruumiinavauslöydösten perusteella ($p = 0,049$).
- munuaisensiirron jälkeen 4 kuukauden prospektiivisessä, ei-kontrolloidussa, ei-satunnaistetussa tutkimuksessa. Potilaita (n = 48) hoidettiin pravastatiinilla (20 mg) tai ilman pravastatiinia samanaikaisesti tavanomaisen immunosuppressiivisen hoidon, siklosporiinin ja prednisonin, kanssa. Munuaisensiirtopotilaissa pravastatiini vähensi merkittävästi sekä toistuvien hylkimisepisodien että biopsialöydöksiin perustuvien akuuttien hylkimisepisodien ilmaantumista ja sekä prednisolonin että muromonabi-CD3:n pulssi-injektoiden tarvetta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

Pravastatiini annetaan suun kautta aktiivisessa muodossa. Se imeytyy nopeasti, huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Oraalisesta annoksesta imeytyy keskimäärin 34%, ja absoluuttinen hyötyosuus on 17%.

Ruoansulatuskanavassa oleva ruoka pienentää hyötyosuutta, mutta pravastatiinin kolesterolia vähentävä vaikutus on sama riippumatta siitä, otetaanko se ruoan kanssa vai ei.

Imeytymisen jälkeen 66% pravastatiinista käy läpi alkureitin metabolian maksassa, joka on sen pääasiallinen vaikutuskohta ja tärkein kolesterolia syntetisoiva ja LDL-kolesterolia poistava elin.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että pravastatiini siirtyy maksasoluihin, mutta sen otto muihin soluihin on vähäisempää.

Suuren alkureitin metabolian vuoksi ei lipidipitoisuutta vähentävän vaikutuksen suuruutta voida tarkasti ennustaa plasman pravastatiinipitoisuuksien perusteella.

Pitoisuudet plasmassa ovat suoraan verrannollisia annettuun annokseen.

Jakautuminen:

Noin 50% verenkierron pravastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Jakautumistilavuus on noin 0,5 l/kg.

Pieni määrä pravastatiinia erittyy äidinmaitoon.

Metabolia ja eliminaatio:

Pravastatiini ei metaboloitu merkittävästi sytokromi-P450-entsyymien välityksellä eikä se näytä olevan P-glykoproteiinin substraatti eikä estäjä, vaan ennemminkin muiden kuljettajaproteiinien substraatti.

Oraalisen annon jälkeen 20% ensimmäisestä annoksesta erittyy virtsaan ja 70% ulosteeseen. Suun kautta annetun pravastatiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 1,5–2 tuntia.

Laskimoon annon jälkeen 47% annoksesta poistuu erittymällä munuaisten kautta ja 53% erittymällä sappeen ja metaboloitumalla. Pravastatiinin tärkein hajoamistuote on 3- α -hydroksi-isomeerinen metaboliitti. Tämän metaboliitin HMG-CoA-reduktaasin toimintaa estävä vaikutus on 2,5–10% lähtöaineen vastaavasta vaikutuksesta.

Pravastatiinin systeeminen puhdistuma on 0,81 l/h/kg ja munuaispuhdistuma 0,38 l/h/kg, mikä viittaa tubulussekreetioon.

Riskiryhmät:

Maksan vajaatoiminta: alkoholikirroosia sairastavien potilaiden systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille on noin 50% suurempi kuin potilaiden, joiden maksan toiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta: lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa ei havaittu merkittäviä muutoksia. Vaikeassa ja kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa systeeminen altistuminen pravastatiinille ja sen metaboliiteille saattaa kuitenkin kaksinkertaistua.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta ja reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten perusteella potilaalle ei aiheudu muuta vaaraa kuin valmisteeseen farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella on odotettavissa.

Pitkään jatkuvassa altistuksessa pravastatiini voi aiheuttaa eriasteisia maksaan kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja lihassairauksia. Merkitseviä näihin kudoksiin kohdistuneita vaikutuksia havaittiin yleensä vasta, kun annokset olivat vähintään 50-kertaisia suurimpaan ihmisten saamaan annokseen (mg/kg) verrattuna.

In vitro ja *in vivo* tehdyissä geneettisissä toksikologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu mutageenisuuteen viittaavia muutoksia.

Hiirillä tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 250 ja 500 mg/kg/vrk (≥ 310 -kertainen annos verrattuna suurimpaan ihmisten saamaan annokseen mg/kg), sekä uros- että naarashiirten maksasolukarsinoomat ja naarashiirten keuhkoadenoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi. Rotilla tehty kahden vuoden karsinogeenisuustutkimus osoitti, että kun pravastatiinia annettiin 100 mg/kg/vrk (= 125-kertainen annos verrattuna ihmisten saamaan suurimpaan annokseen mg/kg), ainoastaan urosrottien maksasolukarsinoomat lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT**6.1 Apuaineet**

[Täydennetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täydennetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täydennetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täydennetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

[Täydennetään kansallisesti]

6.6 Käyttö- ja käsittely- < sekä hävittämis> ohjeet

[Täydennetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täydennetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täydennetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täydennetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ