

BILAGA I

**LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,
FÖRPACKNINGAR OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral användning
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Tabletter	Oral användning
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Tabletter	Oral användning
Österrike	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletter	Oral användning
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletter	Oral användning
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral användning
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Tabletter	Oral användning
Frankrike	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Frankrike	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Tabletter	Oral användning
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Grekland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Irland	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Tablet	Oral användning
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Tablet	Oral användning
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Tablet	Oral användning
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Tablet	Oral användning
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Tablet	Oral användning
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tablet	Oral användning
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tablet	Oral användning
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tablet	Oral användning
Nederländerna	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9	Selectine	10 mg	Tablet	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Nederländerna	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Tabletter	Oral användning
Nederländerna	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Tabletter	Oral användning
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo	Pravacol	40 mg	Tabletter	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Portugal	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	Tablet	Oral användning
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Tablet	Oral användning
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101	Lipemol	40 mg	Tablet	Oral användning

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Sverige	E-28040 Madrid Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral användning
Sverige	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Tabletter	Oral användning
Förenade kungariket	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Tabletter	Oral användning

BILAGA II

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV
PRODUKTRESUMÉERNA**

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV PRAVACHOL MED SYNONYMER (se bilaga I)

Kvalitetsfrågor

CPMP ansåg inte att det fanns några väsentliga kvalitetsfrågor att diskutera.

De farmaceutiska uppgifterna i produktresumén har harmoniserats med undantag av de avsnitt som måste införas nationellt av medlemsstaterna när de genomför den harmoniserade produktresumén (avsnitt 6).

Effektfrågor

De tidigare skillnaderna mellan produktresuméerna i de olika EU-medlemsstaterna avsåg följande:

Avsnitt 4.1. Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att föreslå och vetenskapligt motivera ett gemensamt tillvägagångssätt för hela EU, eftersom texten om terapeutiska indikationer befanns skilja sig mellan medlemsstaterna med avseende på användningen av Pravachol vid:

Primär eller blandad hyperkolesterolemi. Denna indikation godkändes i samtliga EU-medlemsstater, Island och Norge. Ordalydelsen (och därmed den exakta innebörden) av den godkända indikationen skiljer sig dock mycket åt i de olika nationellt godkända produktresuméerna.

Primärprevention vid koronar hjärtsjukdom. Denna indikation godkändes som en sådan endast i vissa medlemsstater och i övriga anges uppgifterna endast i avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.

Sekundärprevention vid koronar hjärtsjukdom. Denna indikation godkändes i samtliga EU-medlemsstater, Island och Norge. Ordalydelsen (och därmed den exakta innebörden) av den godkända indikationen skiljer sig dock åt mellan medlemsstaterna. Vidare godkändes "*fördröjd progression av koronar ateroskleros och minskad incidens av kardiovaskulära händelser*" som separata indikationer inom ramen för indikation på koronar hjärtsjukdom endast i vissa medlemsstater.

Avslutningsvis godkände endast vissa medlemsstater en indikation vid *behandling av hyperlipidemi efter transplantation av solid organ*. Denna indikation inskränktes i vissa av dessa medlemsstater till behandling efter hjärt- och njurtransplantation och i vissa andra inskränktes den till behandling efter hjärttransplantation.

Primär hyperkolesterolemi och blandad dyslipidemi

Pravastatin är en kompetitiv hämmare av 3-hydroxi-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductas, ett enzym som katalyserar det tidiga hastighetsbegränsande steget i biosyntesen av kolesterol, och utövar sin lipidsänkande effekt på två sätt. För det första, genom den reversibla och specifika kompetitiva hämningen av HMG-CoA-reduktas erhålls en måttlig reduktion av den intracellulära kolesterolsyntesen. Detta resulterar i en ökning i antalet LDL-receptorer på cellytorna och en ökad receptormedierad katabolism och eliminering av cirkulerande LDL-kolesterol.

För det andra hämmar pravastatin LDL-produktionen genom att hämma leverns syntes av VLDL-kolesterol, prekursor till LDL-kolesterol.

Hos såväl friska försökspersoner som patienter med hyperkolesterolemi, sänker pravastatin natrium följande lipidnivåer: total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol samt triglycerider. Nivåerna av HDL-kolesterol och apolipoprotein A ökar.

Primärprevention av koronar hjärtsjukdom

Denna indikation är baserad på resultaten av en studie, utfallsstudien WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study).

WOSCOPS-studien (West of Scotland Coronary Prevention Study) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 6 595 manliga patienter mellan 45 och 64 år med måttlig till svår hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) utan anamnes på hjärtinfarkt. Patienterna behandlades under i genomsnitt 4,8 år med antingen 40 mg pravastatin en gång dagligen eller placebo som komplement till diet. Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en reducerad risk för död i koronar sjukdom och för icke-dödlig hjärtinfarkt (relativ riskreduktion RRR var 31 %; $p=0,0001$, med en absolut risk på 7,9 % i placebogrupper och 5,5 % hos pravastatinbehandlade patienter); effekten på incidensen av dessa kumulativa kardiovaskulära händelser var tydlig redan efter 6 månaders behandling,
- en reduktion av totalmortaliteten på grund av kardiovaskulär händelse (RRR 32 %; $p=0,03$),
- när hänsyn togs till riskfaktorerna sågs även en RRR med 24 % ($p=0,039$) i totalmortalitet hos pravastatinbehandlade patienter,
- en minskad relativ risk att behöva genomgå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller koronar angioplastik) med 37 % ($p=0,009$) eller koronar angiografi med 31 % ($p=0,007$).

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 65 år, vilka inte ingick i studien. I denna studie har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för patienter med hyperkolesterolemi associerat med triglyceridnivåer på mer än 6 mmol/l (5,3 g/l) efter 8 veckors diet.

Förbehåll har gjorts vad gäller extrapolering av sådana fynd till alla patienter med hyperkolesterolemi på grund av den åldersjusterade mortaliteten hos skotska män i åldrarna 45 till 74 under den tid då WOSCOPS-studien genomfördes, dvs. 1990-1992. Mortaliteten var den högsta i Europa med 886 fall per 100 000 jämfört med 330 fall per 100 000 i Frankrike och 542 fall per 100 000 i Belgien.

Genom att Belgien användes som en fallstudie för en riskanalys visades att den skotska manspopulationen i WOSCOPS-studien, även om den hade valts ut ur en population med en högre risk för kardiovaskulär sjukdom, inte skiljde sig så mycket åt med avseende på iakttagen risk än andra länder som Belgien när man använde urvalskriterierna för studien. På grundval av dessa övergripande fynd kom man till den slutsatsen att de fynd från WOSCOPS-studien som iaktogs hos skotska män kunde extrapoleras till män i andra europeiska länder. Att generalisera dessa resultat till kvinnor var mera problematiskt eftersom den belgiska fallstudien inte undersökte huruvida den relativa riskminskning som iaktogs i WOSCOPS-studien var tillämplig för andra populationer såsom kvinnor. CARE-studien (Cholesterol and Recurrent Events) och LIPID-studien (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) inkluderade emellertid också både män och kvinnor.

CPMP enades om att göra användningen av pravastatin allmän för män och kvinnor med hög risk för kardiovaskulära händelser såsom familjeanamnes med tidiga kardiovaskulära händelser, rökning, konstant hypertension, diabetes mellitus, låga HDL-kolesterolnivåer. CPMP ville dock inte inkludera någon hänvisning till "revaskulariseringsingrepp" eftersom de tekniker som används är beroende av medicinsk praxis och inte kan anses vara en "hård" slutpunkt i motsats till de båda andra kriterierna: dödlig och icke-dödlig hjärtinfarkt.

Avslutningsvis inkluderades en korshänvisning till avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper med en redogörelse för använd metod och de viktigaste resultaten av WOSCOPS-studien i avsnitt 4.1 eftersom det ansågs att denna information skulle framhävas för att förskrivarna skall känna till den verkliga nytta som kan förväntas med det statinet vid denna indikation.

Sekundärprevention av koronar hjärtsjukdom

Denna indikation är baserad på resultatet av sex kontrollerade studier: 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- och LIPID-studierna.

CARE-studien (Cholesterol and Recurrent Events) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med avseende på död i koronar hjärtsjukdom och icke-dödlig hjärtinfarkt hos 4 159 patienter i åldern 21 till 75 år. Patienterna hade normala totalkolesterolnivåer (genomsnittligt utgångsvärde för totalkolesterol < 240 mg/dl) och hade genomgått en hjärtinfarkt under de föregående 3-20 månaderna. Genomsnittlig behandlingstid var 4,9 år. Behandling med pravastatin minskade signifikant:

- frekvensen av återkommande koronara händelser (antingen död i koronar hjärtsjukdom eller icke-dödlig hjärtinfarkt (MI)) med 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3 %, pravastatin 10,4 %),
- den relativa risken för att behöva undergå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) med 27 % ($p < 0,001$).

Den relativa risken för stroke minskade också med 32 % ($p = 0,032$) och kombinationen av stroke och övergående ischemiska attacker (TIA) med 27 % ($p = 0,02$).

På grundval av CARE-studien utvidgades indikationen för sekundärprevention till att omfatta minskning av kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser hos riskpatienter med normala kolesterolnivåer.

LIPID-studien (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med placebo hos 9 014 patienter i åldern 31 till 75 år. Patienterna hade normala eller förhöjda serumkolesterolnivåer (utgångsvärde för totalkolesterol 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]; medelvärde för totalkolesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) och triglyceridnivåer som varierade upp till 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. De hade anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de föregående 3-36 månaderna. Den genomsnittliga behandlingstiden var 5,6 år. Pravastatinbehandling minskade signifikant den relativa risken för död i CHD med 24 % ($p = 0,0004$, med en absolut risk på 6,4 % i placebogruppen och 5,3 % hos pravastatinbehandlade patienter), den relativa risken för koronara händelser (antingen CHD-död eller icke-dödlig MI) med 24 % ($p < 0,0001$) och den relativa risken för dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt med 29 % ($p < 0,0001$). Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en minskad relativ risk för total mortalitet med 23 % ($p < 0,0001$) och risk för kardiovaskulär död med 25 % ($p < 0,0001$),
- en minskad relativ risk att behöva undergå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass- kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) med 20 % ($p < 0,0001$),
- en minskad relativ risk för stroke med 19 % ($p = 0,048$).

På grundval av den här studien utvidgades indikationen för sekundärprevention till att omfatta patienter med instabil angina pectoris.

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 75 år, vilka inte kunde delta i CARE- och LIPID-studierna.

Då data saknas i CARE- och LIPID-studierna för patienter med hyperkolesterolemi associerat med triglyceridnivåer på mer än 4 mmol/l (3,5 g/l) respektive mer än 5 mmol/l (4,45 g/l) efter 4 respektive 8 veckors diet, har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för denna typ av patienter.

Vissa frågor diskuterades mera explicit av CPMP:

- *Behov av revaskularisering (CARE, LIPID)*

I CARE-studien minskade behandlingen med pravastatin signifikant frekvensen av återkommande koronara händelser (antingen död i koronar hjärtsjukdom eller icke-dödlig MI) med 24 % ($p = 0,003$) och associerades med en sänkning av frekvensen koronar bypass-kirurgi med 14,1 % i pravastatingruppen, jämfört med 18,8 % i placebogruppen (koronar bypass-kirurgi eller

koronarangioplastik). I LIPID-studien iaktogs en sänkning med 13 % för revaskularisering (bypass eller angioplastik) i pravastatingruppen jämfört med 15,7 % i placebogruppen.

Vad avser primärprevention samtyckte CPMP dock inte till att nämna ”revaskularisering” i indikationsavsnittet eftersom effekterna av revaskularisering är beroende av medicinsk praxis och bör betraktas som en konsekvens av den minskade risken för hjärtinfarkt.

- *Stroke, övergående ischemisk attack*

En separat analys av TIA (övergående stroke) och stroke som sekundära kriterier genomfördes av en särskild nämnd som en *post hoc*-analys i CARE-studien. I den här studien ansågs inte populationen vara representativ för en högriskpopulation med stroke (prevalens av 43 % för patienter med hypertension jämfört med en frekvens av 60 % hos en riskpopulation). I LIPID-studien utfördes en analys av stroke och icke-hemorragisk stroke som sekundära kriterier.

- *Minskat antal sjukhusvister*

Effekterna av pravastatinbehandling på antalet sjukhusvister (både till frekvens och varaktighet) studerades i WOSCOPS-studien. Pravastatinbehandling hade ingen effekt på sjukhusinläggningar för någon icke-kardiovaskulär kategori, jämfört med placebogruppen. För kardiovaskulära orsaker (1 234 eller 28 % av de totala) fastställdes en signifikant minskning med 10,8 % av inläggningarna (95 % MI [4-17,4], $p = 0,01$) i pravastatingruppen. En liknande analys utfördes i LIPID-studien (sjukhusdygn och antalet inläggningar). Eftersom det rörde sig om en sekundärpreventionspopulation fastställdes dock flera inläggningar för kardiovaskulära orsaker. I pravastatingruppen fastställdes 12 516 färre sjukhusdygn och 1 075 färre inläggningar. Medelantalet sjukhusdygn per 100 uppföljande personår i placebogruppen var 349 dygn jämfört med 296 dygn i pravastatingruppen (en minskning med 15 %; $p < 0,001$). I själva verket berodde detta inte på kortare utan på mer frekventa inläggningar i pravastatingruppen, eftersom medianantalet inläggningar (två) var detsamma i bägge grupperna.

Transplantation av solida organ

Hyperlipidemi är ett vanligt problem efter transplantation och obehandlad kan den leda till döden och/eller avstötning av transplantatet till följd av accelererad ateroskleros eller generaliserad vaskulär morbiditet och mortalitet.

Behandlingen av posttransplantations-hyperlipidemi (PTHL) hos den transplanterade populationen har blivit det man primärt koncentrerar uppmärksamheten på vid behandlingen av patienten, eftersom förbättringar i den immunosuppressiva behandlingen signifikant har minskat de akuta avstötningsepisoderna. PTHL utvecklas typiskt 3-6 månader efter transplantation. Det är en synnerligen aterogen blandning av förhöjt LDL-kolesterol och VLDL-kolesterol. Incidensen är synnerligen hög hos de hjärttransplanterade patienter (80 %) som var i behov av en transplantation på grund av en aterosklerotisk hjärtsjukdom hos det egna hjärtat. PTHL är dock ett distinkt kliniskt begrepp som är associerat med användningen av kalcineurinhämmare som ciklosporin och andra mediatorer i avstötningsprocessen som sirolimus. Pravastatin har endast en måttlig ökning i sin exponering vid närvaro av ciklosporin och förefaller därför vara det rätta statinet vid den initiala handläggningen av PTHL.

- *Hjärttransplantation*

En studie utfördes om hjärttransplantation (Kobashigawa-studien). I denna öppna studie randomiserades patienterna inom två veckor efter transplantation till att få antingen en pravastatindos på 20 mg eller placebo. Pravastatindosen höjdes till 40 mg om den tolererades väl efter 4 veckor (47 patienter) utöver den immunosuppressiva behandlingen med ciklosporin, prednison och azatioprin. Efter två månader stod alla patienterna på en pravastatindos på 40 mg.

Resultaten visade att 12 månader efter transplantationen hade pravastatingruppen lägre (+/-) SD medelkolesterolnivåer än kontrollgruppen (193 ± 36 mot 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), mindre frekvent

hjärtavstötning åtföljd av rubbad hemodynamik (3 mot 14 patienter, $p=0,005$), förbättrad överlevnad (94 % mot 78 %, $p=0,025$) och en lägre incidens av koronar vaskulopati i transplantatet, bestämt med angiografi och obduktion (3 mot 10 patienter, $p=0,049$). I en subgrupp av de studerade patienterna utvisade vidare intrakoronara ultraljudsmätningar vid utgångsvärdet och ett år efter transplantationen lägre progression i pravastatingruppen för maximal intimagrovlek ($0,11 \pm 0,09$ mm mot $0,23 \pm 0,16$ mm i kontrollgruppen; $p=0,002$).

Överlevnad var en objektiv slutpunkt och fynden efter intrakoronar ultraljudsundersökning tolkades blint. Resultaten visade att om pravastatin inte ändrade den totala incidensen av hjärtavstötning så minskade det frekvensen av avstötning åtföljd av rubbad hemodynamik, vilket resulterade i en förbättrad överlevnad.

Vidare gjordes en uppföljning av den här studien efter 5 år. Efter det första året av studien bytte 71 % av de placebobehandlade patienterna till en pravastatinbehandling baserat på de första resultaten av studien. Femårsöverlevnaden är fortfarande överlägsen i pravastatingruppen med större avvikelse i överlevnad jämfört med det första året, och plackens intimaområde minskade signifikant i förhållande till patientens utgångsvärde (se tabell nedan). Säkerhetsprofilen för pravastatin liknade den för placebo.

	5-år		Delta IVUS (utgångsvärde till 5 år)		
	överlevnad	frånvaro av TCAD och/eller död	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Pravastatin-grupp	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Kontrollgrupp	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* $P<0,05$; IVUS intravaskulärt ultraljud; IA intimaområde; II intimaindex; LA lumenområde/ TCAD = kranskärslssjukdom i transplantat (transplant coronary artery disease)

Sammanfattningsvis förefaller användningen av pravastatin tidigt efter hjärttransplantation att ha fortsatt gynnsamma effekter på överlevnad, avstötning och utvecklingen av kranskärslssjukdom i transplantat 5 år efter en transplantation. En bred crossover till pravastatin från kontrollgruppens sida antyder att en tidig användning av pravastatin är viktigt för ett gott utfall.

- Njurtransplantation

Endast en studie (Katznelson *et al.*) utfördes om denna indikation. I den här prospektiva, icke-blindstudien, som utfördes på 48 avlidna njurtransplanterade patienter (liknande utformning som för de hjärttransplanterade patienterna) randomiserades patienterna för att få omväxlande antingen en daglig pravastatindos på 20 mg ($n=24$) eller placebo (kontrollgrupp; $n=24$). Alla patienterna fick immunsuppressiv behandling med ciklosporin och prednison. Resultaten visade att tendensen till akut avstötning och komplikationer i extrarenala kärl var lägre hos njurtransplanterade patienter som tidigt behandlats med pravastatin.

- Levertransplantation

Ingen studie har lagts fram till stöd för indikationen efter levertransplantation. Dessutom är handläggningen av hyperlipidemi efter levertransplantation dåligt dokumenterad i litteraturen.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Pravachol. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.1 Terapeutiska indikationer:

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med måttlig eller svår hyperkolesterolemi och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, som komplement till diet (se avsnitt 5.1).

Sekundärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris och med antingen normala eller förhöjda kolesterolnivåer, som komplement till korrigering av andra riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

Efter transplantation

Reduktion av posttransplantations-hyperlipidemi hos patienter som får immunosuppressiv behandling efter transplantation av solida organ (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

Avsnitt 4.2. Dosering och administreringssätt

Olika dosrekommendationer har godkänts av medlemsstaterna med avseende på initial dos, daglig dos, dosering för äldre och dosering vid måttligt nedsatt njur- och leverfunktion.

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att vetenskapligt motivera skillnaderna mellan informationen i de olika medlemsstaterna och att ge ett motiverat förslag till gemensam ordalydelse, i synnerhet med avseende på intervallet för den terapeutiska dygnsdosen.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Pravachol. På grundval av detta fann CPMP att följande är den mest lämpliga harmoniserade texten för avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt:

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med <(TRADENAME)> påbörjas skall sekundära orsaker till hyperkolesterolemin uteslutas och patienten ställas på en lipidsänkande standarddiet, som skall fortsätta under behandlingen.

<(TRADENAME)> administreras peroralt en gång dagligen, helst på kvällen, med eller utan samtidigt födointag.

Hyperkolesterolemi: det rekommenderade doseringsintervallet är 10–40 mg en gång per dag. Terapeutiskt svar ses inom en vecka och den fulla effekten av en given dos erhålls inom 4 veckor. Lipidnivåerna bör därför bestämmas periodiskt och dosen justeras enligt svaret. Den maximala dagliga dosen är 40 mg.

Kardiovaskulär prevention: i alla preventiva morbitets- och mortalitetsstudier var 40 mg dagligen den enda start- och underhållsdos som studerades.

Dosering efter transplantation: efter **organtransplantation** rekommenderas en startdos på 20 mg dagligen till patienter som får immunosuppressiv behandling (se avsnitt 4.5).

Beroende på respons av lipidparametrarna kan dosen justeras upp till 40 mg under noggrann medicinsk övervakning (se avsnitt 4.5).

Barn: eftersom dokumentation av effekt och säkerhet hos patienter under 18 år är begränsad rekommenderas inte <(TRADENAME)> för användning hos dessa patienter.

Äldre patienter: ingen dosjustering behövs för dessa patienter om inte predisponerande riskfaktorer föreligger (se avsnitt 4.4 Muskelsjukdomar).

Nedsatt njur- eller leverfunktion: en startdos på 10 mg dagligen rekommenderas för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller betydande leverfunktionsnedsättning. Doseringen bör justeras enligt svaret på lipidparametrarna och under medicinsk övervakning.

Samtidig behandling: de lipidsänkande effekterna av <(TRADENAME)> på total kolesterol och LDL-kolesterol förstärks när det kombineras med en gallsyrebindande resin (t.ex. kolestyramin, kolestipol). <(TRADENAME)> skall ges antingen en timme före eller minst fyra timmar efter resinet (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ciklosporin, med eller utan andra immunosuppressiva medel, bör inleda behandlingen med 20 mg pravastatin en gång dagligen och dosen titreras försiktigt upp till 40 mg (se avsnitt 4.5).

- Säkerhetsfrågor

Avsnitt 4.3. Kontraindikationer

Innehavaren av godkännandet för försäljning uppmanades att föreslå och vetenskapligt motivera ett gemensamt tillvägagångssätt för hela EU, eftersom texten om kontraindikationer befanns skilja sig i hög grad mellan medlemsstaterna, i synnerhet med avseende på följande:

- användningen hos barn
- allvarligt nedsatt njurfunktion
- leversjukdom
- graviditet
- amning
- myopati.

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Pravachol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avsnitt 4.3 "Kontraindikationer" som befanns vara den mest lämpliga. Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att påverkas i avsevärd grad:

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående transaminasstegringar större än 3 x övre normalgränsen (ULN) (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

Avsnitt 4.4. Varningar och försiktighetsmått

CPMP granskade den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännandet för försäljning och utvärderade rådande klinisk praxis inom EU i fråga om användning av Pravachol. På grundval av detta godkände CPMP den harmoniserade text för avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighetsmått" (se CPMP/6214/03

bilaga III) som befanns vara den mest lämpliga. Texten i den harmoniserade produktresumén skiljer sig inte så mycket från de för närvarande godkända produktresuméerna att klinisk praxis kommer att påverkas i avsevärd grad.

Alla övriga avsnitt i produktresumén harmoniserades som ett resultat av hänskjutningsförfarandet (med undantag av dem som nämns nedan under "Administrativa frågor").

CPMP ansåg slutligen att alla läkemedelsformer kan vara användbara vid behandling av patienter med de godkända indikationerna.

- Administrativa frågor

De återstående avsnitt i produktresumén som inte harmoniserades och som måste införas nationellt av medlemsstaterna när de genomför den harmoniserade produktresumén är följande: "Innehavare av godkännande för försäljning", "Nummer på godkännande för försäljning", "Datum för första godkännande/förnyat godkännande" och "Datum för översyn av produktresumén".

Nytta–risk-förhållande

På grundval av den dokumentation som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning och sin egen vetenskapliga diskussion fann CPMP att nytta–risk-förhållandet för Pravachol är gynnsamt för användning i samband med:

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t.ex. motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med måttlig eller svår hyperkolesterolemi och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, som komplement till diet (se avsnitt 5.1).

Sekundärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris och med antingen normala eller förhöjda kolesterolnivåer, som komplement till korrigering av andra riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

Efter transplantation

Reduktion av posttransplantations-hyperlipidemi hos patienter som får immunosuppressiv behandling efter transplantation av solida organ (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CPMP förordar ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresuméerna återfinns i bilaga III till detta yttrande, med beaktande av följande:

- Det hänskjutna ärendet avsåg harmonisering av produktresuméer.
- Den produktresumé som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts på grundval av den dokumentation som redovisats och den vetenskapliga diskussionen i CPMP.

De större skiljaktigheter som konstaterades vid början av ärendets behandling har kunnat överbryggas.

BILAGA III

PRODUKTRESUMÉ

**ANMÄRKNING: DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN
BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.**

**TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE
UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE
NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<(PRAVACHOL AND ASSOCIATED NAMES)> <(STRENGTH)> mg tabletter
[Se Annex I. Implementeras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller pravastatinatrium <(STRENGTH)> mg.
[Se Annex I. Implementeras nationellt]
Beträffande hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Behandling av primär hyperkolesterolemi eller blandad dyslipidemi, som komplement till diet, när diet och annan icke-farmakologisk behandling (t ex motion, viktreduktion) inte ger tillräcklig effekt.

Primärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med måttlig eller svår hyperkolesterolemi och som löper stor risk att drabbas av en första kardiovaskulär händelse, som komplement till diet (se avsnitt 5.1).

Sekundärprevention

Reduktion av kardiovaskulär mortalitet och morbiditet hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris och med antingen normala eller förhöjda kolesterolnivåer, som komplement till korrigering av andra riskfaktorer (se avsnitt 5.1).

Efter transplantation

Reduktion av posttransplantations-hyperlipidemi hos patienter som får immunosuppressiv behandling efter transplantation av solida organ (se avsnitt 4.2, 4.5 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Innan behandling med <(TRADENAME)> påbörjas skall sekundära orsaker till hyperkolesterolemin uteslutas och patienten ställas på en lipidsänkande standarddiet, som skall fortsätta under behandlingen.

<(TRADENAME)> administreras peroralt en gång dagligen, helst på kvällen, med eller utan samtidigt födointag.

Hyperkolesterolemi: det rekommenderade doseringsintervallet är 10–40 mg en gång per dag.

Terapeutiskt svar ses inom en vecka och den fulla effekten av en given dos erhålls inom 4 veckor.

Lipidnivåerna bör därför bestämmas periodiskt och dosen justeras enligt svaret. Den maximala dagliga dosen är 40 mg.

Kardiovaskulär prevention: i alla preventiva morbitets- och mortalitetsstudier var 40 mg dagligen den enda start- och underhållsdos som studerades.

Dosering efter transplantation: efter organtransplantation rekommenderas en startdos på 20 mg dagligen till patienter som får immunosuppressiv behandling (se avsnitt 4.5). Beroende på respons av lipidparametrarna kan dosen justeras upp till 40 mg under noggrann medicinsk övervakning (se avsnitt 4.5).

Barn: eftersom dokumentation av effekt och säkerhet hos patienter under 18 år är begränsad rekommenderas inte <(TRADENAME)> för användning hos dessa patienter.

Äldre patienter: ingen dosjustering behövs för dessa patienter om inte predisponerande riskfaktorer föreligger (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- eller leverfunktion: en startdos på 10 mg dagligen rekommenderas för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion eller betydande leverfunktionsnedsättning. Doseringen bör justeras enligt svaret på lipidparametrarna och under medicinsk övervakning.

Samtidig behandling: de lipidsänkande effekterna av <(TRADENAME)> på total kolesterol och LDL-kolesterol förstärks när det kombineras med en gallsyrebindande resin (t.ex. kolestyramin, kolestipol). <(TRADENAME)> skall ges antingen en timme före eller minst fyra timmar efter resinen (se avsnitt 4.5).

Patienter som behandlas med ciklosporin, med eller utan andra immunosuppressiva medel, bör inleda behandlingen med 20 mg pravastatin en gång dagligen och dosen titreras försiktigt upp till 40 mg (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.
- Aktiv leversjukdom inklusive oförklarade, kvarstående transaminasstegringar större än 3 x övre normalgränsen (ULN) (se avsnitt 4.4).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Pravastatin har inte utvärderats hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Behandling är inte lämplig vid hyperkolesterolemi som beror på förhöjda halter av HDL-kolesterol. Som för andra HMG-CoA-reduktashämmare rekommenderas inte pravastatin kombinerat med fibrater.

Leverpåverkan: liksom med andra lipidsänkande medel har måttliga förhöjningar av levertransaminaser iakttagits. I de flesta fall återgick transaminasnivåerna till utgångsvärdet utan att man behövde sätta ut behandlingen. Särskild försiktighet bör iakttas med patienter som utvecklar förhöjda transaminasnivåer, och terapin bör sättas ut om ökning i alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT) överskrider tre gånger den övre normalgränsen och kvarstår på denna nivå.

Försiktighet skall iakttas när pravastatin ges till patienter med anamnes på leversjukdom eller högt alkoholintag.

Muskelpåverkan: som andra HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) har pravastatin förknippats med uppträdandet av myalgi, myopati och i mycket sällsynta fall med rabdomyolys. Myopati måste tas i beaktande hos patienter som behandlas med statiner och har oförklarliga muskelsymtom som t ex smärta, ömhet, muskelsvaghet eller muskelkramper. I sådana fall skall kreatinfosfokinasnivån (CK) bestämmas (se nedan). Statinbehandlingen bör avbrytas tillfälligt när CK-nivåerna är > 5 x övre normalgränsen eller när det finns allvarliga kliniska symtom. I mycket sällsynta fall (ca 1 fall per 100 000 patientår) förekommer rabdomyolys med eller utan sekundär njurinsufficiens. Rabdomyolys är ett akut och potentiellt dödligt tillstånd i skelettmuskulaturen, som kan uppstå när som helst under

behandlingen. Tillståndet kännetecknas av massiv destruktion av muskelvävnad åtföljd av en kraftig ökning i CK-nivån (vanligtvis > 30 eller $40 \times$ övre normalgränsen) som leder till myoglobinuri. Risken för myopati under behandling med statiner förefaller vara exponeringsberoende och kan därför variera beroende på läkemedel (på grund av skillnader i lipofilitet och farmakokinetik) samt deras dosering och potential för läkemedelsinteraktioner. Även om inga muskulära kontraindikationer finns mot förskrivandet av statiner, kan vissa predisponerande faktorer öka risken för muskeltotoxicitet och därför motivera en noggrann utvärdering av nytta/risk och speciell klinisk övervakning. CK-bestämning är indicerat innan statinbehandling påbörjas hos dessa patienter (se nedan).

Risken för, och svårighetsgraden av, muskelrubbningar under statinterapi ökar vid samtidig användning av interagerande läkemedel. Användandet av fibrater som ensamt medel är ibland förknippat med myopati. Därför bör samtidig användning av statin och fibrater i regel undvikas. Samtidig administrering av statiner och nikotinsyra bör ske med försiktighet. En ökad incidens av myopati har också rapporterats hos patienter som har fått andra statiner tillsammans med medel som hämmar cytokrom P450-metabolisering. Detta kan vara resultatet av farmakokinetiska interaktioner som inte har kunnat dokumenteras för pravastatin (se avsnitt 4.5). Muskelsymtom associerade med statinterapi försvinner vanligen efter utsättande av statinterapin.

Bestämning och tolkning av kreatinfosfokinas:

Rutinkontroll av kreatinfosfokinasnivån (CK) eller andra muskelenzymnivåer rekommenderas inte hos asymtomatiska patienter som står på statinbehandling. Mätning av CK rekommenderas dock innan behandling med statin påbörjas hos patienter med speciella predisponerande faktorer och hos patienter som utvecklar muskelsymtom under statinbehandling enligt beskrivningen nedan. Om utgångsvärdet för CK är signifikant förhöjt ($> 5 \times$ övre normalgränsen) bör CK-nivån bestämmas igen cirka 5-7 dagar senare för att bekräfta resultatet. Vid CK-bestämning bör resultatet tolkas med hänsyn till andra potentiella faktorer som kan förorsaka övergående muskelskada, som t ex ansträngande motion eller muskeltrauma.

Före behandlingsstart: försiktighet bör iakttas med patienter som har predisponerande faktorer, som t.ex. nedsatt njurfunktion, hypotyreos, anamnes på muskeltotoxicitet med en statin eller fibrat, personlig anamnes eller familjanamnes på ärftliga muskelsjukdomar, eller alkoholmissbruk. I sådana fall bör CK-nivåerna bestämmas före inledning av terapin. CK-bestämning bör även övervägas innan behandling påbörjas hos patienter äldre än 70 år, i synnerhet om andra predisponerande faktorer föreligger hos denna grupp. Om utgångsvärdet för CK är signifikant förhöjt ($> 5 \times$ övre normalgränsen) bör behandlingen inte påbörjas, och mätningarna bör göras om 5-7 dagar senare. Utgångsvärdet för CK kan komma till nytta som referensvärde vid en eventuell senare ökning under statinterapin.

Under behandling: patienterna bör uppmanas att omedelbart rapportera oförklarlig muskelsmär, ömhet, svaghet eller kramper. I sådana fall bör CK-nivåerna bestämmas. Om CK-nivån är påtagligt förhöjd ($> 5 \times$ övre normalgränsen) måste statinterapin avbrytas. Utsättande av behandlingen bör även övervägas om muskelsymtomen är svåra och förorsakar dagliga besvär, även om CK-ökningen förblir $\leq 5 \times$ övre normalgränsen. Om symtomen försvinner och CK-nivåerna normaliseras kan återinsättande av statinbehandlingen övervägas med lägsta dos och med noggrann övervakning. Om en ärftlig muskelsjukdom misstänks föreligga hos en sådan patient rekommenderas inte återinsättande av statinbehandling.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fibrater: i enstaka fall är behandling med fibrater som ensamt medel förknippad med myopati. En ökad risk för muskelrelaterade biverkningar, inklusive rabdomyolys, har rapporterats när fibrater ges tillsammans med andra statiner. Eftersom dessa biverkningar med pravastatin inte kan uteslutas, bör samtidig användning av pravastatin och fibrater (t ex gemfibrozil, fenofibrat) i allmänhet undvikas (se avsnitt 4.4). Om denna kombination anses nödvändig krävs noggrann klinisk kontroll och CK-monitorering av patienter med denna behandlingsregim.

Kolestyramin/kolestipol: samtidig administrering reducerade biotillgängligheten av pravastatin med cirka 40-50%. Ingen signifikant minskning av biotillgänglighet eller terapeutisk effekt sågs när pravastatin gavs en timme före eller fyra timmar efter kolestyramin, eller en timme före kolestipol (se avsnitt 4.2).

Ciklosporin: samtidig administrering av pravastatin och ciklosporin resulterar i en cirka fyrfaldig ökning i den systemiska exponeringen för pravastatin. Hos vissa patienter kan emellertid ökningen i pravastatinexponering vara större. Klinisk och biokemisk kontroll rekommenderas hos patienter som får denna kombination (se avsnitt 4.2).

Warfarin och andra orala antikoagulantia: parametrarna för pravastatins biotillgänglighet vid steady state ändrades inte efter administrering av warfarin. Kronisk behandling med de båda produkterna gav inga förändringar i warfarins antikoagulerande effekt.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450: pravastatin metaboliseras inte av cytokrom P450-systemet i kliniskt signifikant utsträckning. Detta förklarar varför läkemedel som metaboliseras av eller hämmar cytokrom P450-systemet kan läggas till en stabil regimen av pravastatin utan att förorsaka signifikanta ändringar i plasmanivåerna av pravastatin, något som har observerats med andra statiner. Avsaknad av signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin har visats specifikt för flera läkemedel, i synnerhet de som är substrat för/hämmare av CYP3A4, t ex diltiazem, verapamil, itraconazol, ketokonazol, proteashämmare, grapefruktjuice, samt CYP2C9-hämmare (t ex flukonazol).

I en av två interaktionsstudier med pravastatin och erytromycin sågs en statistiskt signifikant ökning av AUC (70%) och C_{max} (121%) för pravastatin. I en liknande studie med klaritromycin iaktogs en statistiskt signifikant ökning av AUC (110%) och C_{max} (127%). Även om dessa förändringar var små, bör försiktighet iaktas när pravastatin kombineras med erytromycin eller klaritromycin.

Andra läkemedel: i interaktionsstudier sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i biotillgänglighet när pravastatin administrerades tillsammans med acetylsalicylsyra, antacida (en timme före pravastatin), nikotinsyra eller probukol.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: pravastatin är kontraindicerat under graviditet och bör administreras till kvinnor i fertil ålder endast när sannolikheten är mycket låg för att dessa kommer att bli gravida, och de har blivit informerade om den potentiella risken. Om en patient planerar att bli gravid eller blir gravid måste läkaren omedelbart informeras och pravastatininterapi bör sättas ut på grund av den potentiella risken för fostret.

Amning: en liten mängd pravastatin utsöndras i modersmjölk. Därför är pravastatin kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pravastatin har inga eller obetydliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Vid bilkörning och maskinanvändning bör man emellertid tänka på att yrsel kan uppträda under behandlingen.

4.8 Biverkningar

Biverkningarnas frekvens graderas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Kliniska studier: <(TRADENAME)> 40 mg har studerats i sju dubbelblinda, randomiserade placebokontrollerade prövningar omfattande mer än 21 000 patienter som behandlades med pravastatin (n = 10 764) eller placebo (n = 10 719), vilket motsvarar en pravastatinexponering på mer än 47 000 patientår. Drygt 19 000 patienter följdes under i genomsnitt 4,8-5,9 år.

Följande biverkningar rapporterades; för ingen av dem var incidensen mer än 0,3% högre i pravastatingruppen än i placebogruppen.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: yrsel, huvudvärk, sömnstörning, insomnia

Ögon:

Mindre vanliga: synstörning (inklusive dimsyn och diplopi)

Mag- tarmkanalen:

Mindre vanliga: dyspepsi/halsbränna, buksmärta, illamående/kräkningar, obstipation, diarré, flatulens

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: pruritus, utslag, urtikaria, hårbotten/hårförändringar (inklusive alopeci)

Njurar och urinvägar:

Mindre vanliga: miktionsstörningar (inklusive dysuri, täta urintömningar, nykturi)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mindre vanliga: försämrad sexuell funktion

Allmänna symtom:

Mindre vanliga: trötthet

Biverkningar av särskilt kliniskt intresse

Skelettmuskulatur: effekter på skelettmuskulaturen, t ex muskuloskeletal smärta inklusive artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelsvaghet och förhöjda CK- nivåer, har rapporterats i kliniska studier. I CARE, WOSCOPS och LIPID-studierna var incidensen myalgi (1,4% för pravastatin jämfört med 1,4% för placebo) och muskelsvaghet (0,1% för pravastatin jämfört med < 0,1% för placebo) samt incidensen CK-nivå > 3 x ULN respektive > 10 x ULN jämförbar med placebo (1,6% för pravastatin jämfört med 1,6% för placebo respektive 1,0% för pravastatin jämfört med 1,0% för placebo) (se avsnitt 4.4).

Leverpåverkan: förhöjda serum-transaminaser har rapporterats. I de tre placebokontrollerade långtidsstudierna CARE, WOSCOPS och LIPID uppträdde påtagliga avvikelser i ALAT och ASAT (> 3 x ULN) med jämförbar incidens ($\leq 1,2\%$) i båda behandlingsgrupperna.

Efter godkännande för försäljning

Utöver ovanstående har följande biverkningar rapporterats för pravastatin under försäljningstiden:

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket sällsynta: perifer neuropati, särskilt vid längre tids bruk, parestesier

Immunsystemet:

Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner: anafylaxi, angioödem, lupus erythematosus-liknande syndrom

Mag-tarmkanalen:

Mycket sällsynta: pankreatit

Lever och gallvägar:

Mycket sällsynta: ikterus, hepatit, fulminant levernekros

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Mycket sällsynta: rabdomyolys, som kan vara förenad med akut njursvikt sekundärt till myoglobinuri, myopati (se avsnitt 4.4)

Enstaka fall av senpåverkan, någon gång med ruptur som komplikation.

4.9 Överdoser

Hittills är erfarenheter av överdosering med pravastatin begränsade. Det finns ingen specifik behandling i händelse av överdosering. Vid överdosering skall patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder sättas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: serumlipidsänkande medel/kolesterol- och triglyceridsänkande medel/HMG-CoA-reduktashämmare, ATC-kod C10AA03

Verkningsmekanism:

Pravastatin är en kompetitiv hämmare av 3-hydroxi-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reduktas, ett enzym som katalyserar det tidiga hastighetsbegränsande steget i biosyntesen av kolesterol, och utövar sin lipidsänkande effekt på två sätt. För det första, genom den reversibla och specifika kompetitiva hämningen av HMG-CoA-reduktas erhålls en måttlig reduktion av den intracellulära kolesterolsyntesen. Detta resulterar i en ökning i antalet LDL-receptorer på cellytorna och en ökad receptormedierad katabolism och eliminering av cirkulerande LDL-kolesterol. För det andra hämmar pravastatin LDL-produktionen genom att hämma leverns syntes av VLDL-kolesterol, prekursor till LDL-kolesterol.

Hos såväl friska försökspersoner som patienter med hyperkolesterolemi, sänker pravastatin natrium följande lipidnivåer: total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol samt triglycerider. Nivåerna av HDL-kolesterol och apolipoprotein A ökar.

Klinisk effekt:

Primärprevention

WOSCOP-studien (West of Scotland Coronary Prevention Study) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad prövning med 6 595 manliga patienter mellan 45 och 64 år med måttlig till svår hyperkolesterolemi (LDL-kolesterol: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) utan anamnes på hjärtinfarkt. Patienterna behandlades under i genomsnitt 4,8 år med antingen 40 mg pravastatin en gång dagligen eller placebo som komplement till diet. Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en reducerad risk för död i koronar sjukdom och för icke-dödlig hjärtinfarkt (relativ riskreduktion RRR var 31%; $p = 0,0001$, med en absolut risk på 7,9% i placebogruppen och 5,5% hos pravastatinbehandlade patienter); effekten på incidensen av dessa kumulativa kardiovaskulära händelser var tydlig redan efter 6 månaders behandling;
- en reduktion av totalmortaliteten på grund av kardiovaskulär händelse (RRR 32%; $p = 0,03$);
- när hänsyn togs till riskfaktorena sågs även en RRR med 24% ($p = 0,039$) i totalmortalitet hos pravastatinbehandlade patienter;
- en minskad relativ risk att behöva genomgå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller koronar angioplastik) med 37% ($p = 0,009$) eller koronar angiografi med 31% ($p = 0,007$).

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 65 år, vilka inte kunde delta i studien.

Då data saknas i denna studie för patienter med hyperkolesterolemi associerad med triglyceridnivåer på mer än 6 mmol/l (5,3 g/l) efter 8 veckors diet, har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för denna typ av patienter.

Sekundärprevention

LIPID-studien (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med placebo hos 9014 patienter i åldern 31 till 75 år. Patienterna hade normala eller förhöjda serumkolesterolnivåer (utgångsvärde för totalkolesterol 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]; medelvärde för totalkolesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) och triglyceridnivåer som varierade upp till 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. De hade anamnes på hjärtinfarkt eller instabil angina pectoris under de föregående 3-36 månaderna. Den genomsnittliga behandlingstiden var 5,6 år. Pravastatinbehandling minskade signifikant den relativa risken för död i CHD med 24% ($p = 0,0004$, med en absolut risk på 6,4% i placebogrupper och 5,3% hos pravastatinbehandlade patienter), den relativa risken för koronara händelser (antingen CHD-död eller icke-dödlig MI) med 24% ($p < 0,0001$) och den relativa risken för dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt med 29% ($p < 0,0001$). Hos pravastatinbehandlade patienter visade resultaten:

- en minskad relativ risk för total mortalitet med 23% ($p < 0,0001$) och risk för kardiovaskulär död med 25% ($p < 0,0001$);
- en reduktion av den relativa risken att behöva undergå myokardiella revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) med 20% ($p < 0,0001$);
- en minskad relativ risk för stroke med 19% ($p = 0,048$).

CARE-studien (Cholesterol and Recurrent Events) var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som jämförde effekterna av pravastatin (40 mg en gång dagligen) med avseende på död i koronar hjärtsjukdom och icke-dödlig hjärtinfarkt hos 4 159 patienter i åldern 21 till 75 år. Patienterna hade normala totalkolesterolnivåer (genomsnittligt utgångsvärde för totalkolesterol < 240 mg/dl) och hade genomgått en hjärtinfarkt under de föregående 3-20 månaderna. Genomsnittlig behandlingstid var 4,9 år. Behandling med pravastatin minskade signifikant:

- frekvensen av återkommande koronara händelser (antingen död i koronar hjärtsjukdom eller icke-dödlig hjärtinfarkt (MI) med 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatin 10,4%);
- den relativa risken för att behöva undergå revaskulariseringsingrepp (koronar bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik) med 27% ($p < 0,001$).

Den relativa risken för stroke minskade också med 32% ($p = 0,032$) och kombinationen av stroke och övergående ischemiska attacker (TIA) med 27% ($p = 0,02$).

Behandlingsvinsten, enligt ovan nämnda kriterier, är inte känd för patienter äldre än 75 år, vilka inte kunde delta i CARE och LIPID studierna.

Då data saknas i CARE och LIPID studierna för patienter med hyperkolesterolemi associerad med triglyceridnivåer på mer än 4 mmol/l (3,5 g/l) respektive mer än 5 mmol/l (4,45 g/l) efter 4 respektive 8 veckors diet, har nyttan av pravastatinbehandling inte fastställts för denna typ av patienter.

I CARE och LIPID studierna fick cirka 80% av patienterna ASA som en del i sin behandlingsregim.

Hjärt- och njurtransplantation

Effekten av pravastatin hos patienter som fick immunosuppressiv behandling var som följer:

- Hjärttransplantation utvärderades i en prospektiv, randomiserad, kontrollerad studie ($n = 97$). Patienterna fick antingen behandling med pravastatin (20-40 mg) eller inte, och samtidigt med en immunosuppressiv standardregim bestående av ciklosporin, prednison och azatioprin. Pravastatinbehandling minskade signifikant incidensen av hjärtavstötning med rubbad

hemodynamik efter ett år, förbättrade ettårsöverlevnaden ($p = 0,025$) samt reducerade risken för koronar vaskulopati i transplantatet, bestämt med angiografi och obduktion ($p = 0,049$).

- Njurtransplantation utvärderades i en prospektiv icke-kontrollerad, icke-randomiserad studie ($n = 48$) under 4 månader. Patienterna fick antingen behandling med pravastatin (20 mg) eller inte, och samtidigt med en immunsuppressiv standardregim bestående av ciklosporin och prednison. Hos patienter som njurtransplanterats minskade pravastatin signifikant både incidensen av multipla avstötningsepisoder och incidensen av biopsiverifierade akuta avstötningsepisoder samt användningen av intervallinjektioner av såväl prednisolon som Muromonab-CD3.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Pravastatin administreras peroralt i aktiv form. Det absorberas snabbt och maximala serumkoncentrationer uppnås 1-1,5 timme efter intag. Efter peroral administrering absorberas i genomsnitt 34% av dosen med en absolut biotillgänglighet på 17%.

Närvaro av föda i gastrointestinkanalen minskar biotillgängligheten, men den kolesterolsänkande effekten av pravastatin är densamma vare sig det tas med eller utan föda.

Efter absorption undergår pravastatin till 66% förstapassage-metabolisering i levern, som är primärt effektororgan och det primära stället för kolesterolsyntes och eliminering av LDL-kolesterol. *In vitro*-studier visade att pravastatin transporteras in i hepatocyter och upptaget är betydligt mindre i andra celler.

Med tanke på denna betydande förstapassage-metabolisering i levern, är pravastatinnivåer i plasma endast av begränsat värde när det gäller att förutsäga den lipidsänkande effekten.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot den tillförda dosen.

Distribution:

Plasmaproteinbindningen av cirkulerande pravastatin är cirka 50%.

Distributionsvolymen är cirka 0,5 l/kg.

En liten mängd pravastatin utöndras i modersmjölk.

Metabolism och eliminering:

Pravastatin metaboliseras inte i betydande grad av cytokrom P450 och inte heller förefaller det vara ett substrat för eller hämmare av P-glykoprotein, utan snarare ett substrat för andra transportproteiner.

Efter peroral administrering elimineras 20% av den initiala dosen i urinen och 70% i feces.

Halveringstiden för elimination av peroral pravastatin från plasma är 1,5-2 timmar.

Efter intravenös administrering elimineras 47% av dosen via njurarna och 53% genom gallutsöndring och biotransformering. Pravastatins huvudmetabolit är 3- α -hydroxi-isomeren. Denna metabolit har mellan en tiondel och en fjrtiondel av den HMG-CoA-reduktashämmande aktiviteten hos moderssubstanten.

Systemisk clearance av pravastatin är 0,81 l/tim/kg och renalt clearance är 0,38 l/tim/kg, vilket tyder på tubulär sekretion.

Riskgrupper:

Leversvikt: Systemisk exponering för pravastatin och dess metaboliter hos patienter med alkoholrelaterad levercirros ökar med cirka 50% jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Inga signifikanta förändringar sågs hos patienter med mild njurfunktionsnedsättning. Svår och måttlig njurinsufficiens kan emellertid leda till en tvåfaldig ökning av den systemiska exponeringen för pravastatin och dess metaboliter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade tillförsel och reproduktionstoxikologi finns inga andra risker för patienten än de som kan förväntas med anledning av den farmakologiska verkningsmekanismen.

Studier med upprepad tillförsel tyder på att pravastatin kan inducera varierande grad av hepatotoxicitet och myopati. Generellt sågs betydande effekter på dessa vävnader endast vid doser ≥ 50 gånger den maximala humandosen i mg/kg.

In vitro och *in vivo*-studier av genetisk toxicitet visade inga tecken på mutagen potential.

En två-års carcinogenstudie med pravastatin på möss visar vid doser mellan 250 och 500 mg/kg/dag (≥ 310 gånger den maximala humana dosen i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen hepatocellulära karcinom hos han- och honmöss, och lungadenom endast hos honor. En två-års carcinogenstudie på råttor visar i dosen 100 mg/kg dag (= 125 gånger maximal humandos i mg/kg) en statistiskt signifikant ökning av incidensen av hepatocellulära karcinom, endast hos hanråttor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Implementeras nationellt]

6.2 Blandbarhet

[Implementeras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Implementeras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Implementeras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

[Implementeras nationellt]

6.6 Anvisningar för användning och hantering

[Implementeras nationellt]

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Implementeras nationellt]

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Implementeras nationellt]

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Implementeras nationellt]

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN