
FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PravaLich 10 mg Tabletten
PravaLich 20 mg Tabletten
PravaLich 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PravaLich 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Pravastatin-Natrium.

PravaLich 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Pravastatin-Natrium.

PravaLich 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

PravaLich 10 mg Tabletten

Leicht malvenfarbige, marmorierte runde Tabletten mit einer flach abgeschrägten Kante. Die Tabletten tragen die Prägung „10“ auf einer Seite.

PravaLich 20 mg Tabletten

Leicht malvenfarbige, marmorierte runde Tabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

PravaLich 40 mg Tabletten

Leicht malvenfarbige, marmorierte runde Tabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tabletten der Stärken 20 mg und 40 mg können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

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

Primäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten, zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

Post-Transplantation

Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der erstmaligen Gabe von PravaLich müssen sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden und die Patienten auf eine lipidsenkende Standarddiät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraumes fortgesetzt werden sollte.

PravaLich wird einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

Hypercholesterinämie

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

Kardiovaskuläre Prävention

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

Dosierung nach einer Transplantation

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

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

Für Kinder (8–13 Jahre) werden 10–20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14–18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10–40 mg pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1). Es gibt keine klinischen Daten für Kinder unter 8 Jahren.

Ältere Patienten

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

Störungen der Nieren- oder Leberfunktion

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

Begleitmedikation

Die lipidsenkende Wirkung von PravaLich auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit gallensäurebindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). PravaLich sollte entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhungen der Transaminasespiegel über das Dreifache des oberen Normwertes (= upper limit of normal = ULN) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pravastatin wurde bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht.

Eine Therapie ist nicht indiziert, wenn die Hypercholesterinämie aufgrund erhöhter HDL-Cholesterinwerte besteht.

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

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig von Ärzten vor Aufnahme der Behandlung abgewogen werden.

Leberfunktionsstörungen

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

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

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

Störungen der Muskulatur

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Statinen) wurde die Anwendung von Pravastatin mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Creatinkinase-Spiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statintherapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel $> 5 \times$ ULN liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahre) tritt eine Rhabdomyolyse, mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz, auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist > 30 oder $40 \times$ ULN) charakterisiert ist und zu einer Myoglobinurie führt.

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

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein und kann daher zwischen den verschiedenen Wirkstoffen (aufgrund von Unterschieden in Lipophilie und den pharmakokinetischen Eigenschaften) variieren, einschließlich ihrer Dosierung und ihres Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen. Obwohl es für die Verschreibung eines Statins keine muskuläre Kontraindikation gibt, können bestimmte prädisponierende Faktoren das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und rechtfertigen deshalb eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).

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

PravaLich darf nicht gleichzeitig mit einer systemischen Anwendung von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäurebehandlung angewandt werden. Bei Patienten, bei denen eine systemische Anwendung von Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Statintherapie während der Dauer der Fusidinsäurebehandlung unterbrochen werden. Es gibt Berichte über Rhabdomyolysen (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die Fusidinsäure und Statine gleichzeitig erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5). Patienten sollten angewiesen werden, bei jeglichen Anzeichen von Muskelschwäche, Schmerz oder Druckempfindlichkeit sofort einen Arzt aufzusuchen. Die Statinbehandlung kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure wieder aufgenommen werden. In Ausnahmefällen, in denen eine längere systemische Fusidinsäure-Anwendung erforderlich ist, z. B. zur Behandlung schwerer Infektionen, sollte die gleichzeitige Gabe von PravaLich und Fusidinsäure nur nach Einzelfallabwägung und unter strenger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

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

Messung und Interpretation der Creatinkinase-Werte

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

Vor Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität eines Statins oder Fibrats, erblicher Muskelerkrankung beim Patienten oder in der Familienanamnese oder Alkoholmissbrauch sollte man Vorsicht walten

lassen. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahre, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte die Behandlung nicht begonnen werden, und die Ergebnisse sollten nach 5 bis 7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statintherapie als Referenzwerte nützlich sein.

Während der Behandlung

Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen werden. Wenn ein signifikant erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statintherapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes $\leq 5 \times \text{ULN}$ bleibt. Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Spiegel zum Normalwert zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Statintherapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statintherapie nicht empfohlen.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statintherapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fibrate

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

Colestyramin/Colestipol

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

Ciclosporin

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

Vitamin-K-Antagonisten

Wie mit anderen HMG-CoA-Reduktase- Inhibitoren, kann der Beginn der Pravastatinbehandlung oder die Erhöhung der Pravastatindosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder andere Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ) behandelt werden, zu einer Erhöhung der INR-Werte (International Normalised Ratio) führen. Eine Beendigung der Therapie mit Pravastatin oder eine Dosisverringerung können zu einer Senkung der INR-Werte führen. In solchen Fällen ist eine ausreichende Überwachung der INR-Werte erforderlich.

Makrolide

Bei gleichzeitiger Anwendung von Makroliden und Statinen haben Makrolide das Potenzial, die Statinexposition zu erhöhen. Pravastatin sollte mit Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin) vorsichtig angewendet werden aufgrund eines potenziell erhöhten Risikos für Myopathien.

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

Warfarin und andere orale Antikoagulanzen

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

Colchicin

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

Nicotinsäure

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

Rifampicin

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

Lenalidomid

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

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann durch die gleichzeitige systemische Anwendung von Fusidinsäure und Statinen erhöht werden. Der Mechanismus dieser Interaktion (pharmakodynamisch, pharmakokinetisch oder beides) ist noch nicht bekannt. Es gibt Berichte über

Rhabdomyolysen (einschließlich einiger Todesfälle) bei Patienten, die diese Kombination erhalten haben.

Falls eine systemische Behandlung mit Fusidinsäure als notwendig erachtet wird, sollte die Pravastatintherapie während der Dauer der Fusidinsäurebehandlung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Produkte

Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, im Gegensatz zu anderen Statinen mit Pravastatin gleichzeitig gegeben werden, ohne signifikante Veränderungen im Plasmaspiegel von Pravastatin zu verursachen. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Produkte nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z. B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9-Hemmer (z. B. Fluconazol).

Vitamin-K-Antagonisten

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, kann es zu Beginn der Behandlung oder bei Erhöhung der Dosis von Pravastatin bei Patienten, die gleichzeitig mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder einem anderen Cumarin-Antikoagulant) behandelt werden, zu einem Anstieg der International Normalized Ratio (INR) kommen. Absetzen oder Reduktion der Dosis von Pravastatin kann zu einer Senkung der INR führen. In solchen Situationen ist eine angemessene Überwachung der INR erforderlich.

Andere Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist und wenn die Frauen über die möglichen Risiken einer Schwangerschaft informiert wurden. Besondere Vorsicht ist bei Mädchen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potenziellen Gefahren verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während der Schwangerschaft verbunden sind. Wenn eine Patientin plant, schwanger zu werden, oder schwanger ist, muss der Arzt unverzüglich informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden.

Stillzeit

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

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

Pravastatin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$)

bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

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

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit.

Störungen des Auges

Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich verschwommenen Sehens und Doppelsehen).

Gastrointestinale Störungen

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

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Störungen der Nieren und Harnwege

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

Störungen der Geschlechtsorgane und der Brust

Gelegentlich: Störung der Sexualfunktion.

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Müdigkeit.

Ereignisse von besonderem klinischem Interesse

Skelettmuskulatur: In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z. B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1 % Pravastatin vs. < 0,1 % Placebo) und die Inzidenz von CK-Spiegeln > 3 x ULN bzw. > 10 x ULN in CARE, WOSCOPS und LIPID waren vergleichbar zu Placebo (1,6 % Pravastatin vs. 1,6 % Placebo bzw. 1,0 % Pravastatin vs. 1,0 % Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber: Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei placebokontrollierten klinischen Langzeitstudien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (> 3 x ULN) in einer ähnlichen Häufigkeit (≤ 1,2 %) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

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

Störungen des Nervensystems

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

Störungen des Immunsystems

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

Gastrointestinale Störungen

Sehr selten: Pankreatitis.

Störungen der Leber und Galle

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose.

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

Störungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes

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

Häufigkeit nicht bekannt: immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4).

Vereinzelte Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert.

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: Lichtempfindlichkeitsreaktion

Sehr selten: Dermatomyositis
Nicht bekannt: Ausschlag einschließlich Lichenoid-Hautausschlag.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

- Alpträume,
- Gedächtnisverlust,
- Depressionen,
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit, (siehe Abschnitt 4.4),
- Dermatomyositis,
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang sind die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Pravastatin begrenzt. Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch behandelt werden und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lipidsenkende Mittel/cholesterin- und triglyzeridsenkende Mittel/HMG-CoA-Reduktasehemmer,
ATC-Code: C10AA03.

Wirkmechanismus

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

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Primäre Prävention

Die „West of Scotland Coronary Prevention Study“ (WOSCOPS) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 6.595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155 bis 232 mg/dl [4,0 bis 6,0 mmol/l]) und ohne anamnestisch bekannten Myokardinfarkt. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

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

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

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

Sekundäre Prävention

In der „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease-(LIPID-)“ Studie, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung

von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9.014 Patienten im Alter von 31 bis 75 Jahren über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangsgesamtcholesterin = 155 bis 271 mg/dl [4,0 bis 7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) und variable Triglyzeridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]) und hatten innerhalb der vorausgegangenen 3 bis 36 Monate einen Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch KHK um 24 % ($p = 0,0004$; das absolute Risiko war 6,4 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht tödlichen MI) um 24 % ($p < 0,0001$) und das relative Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarkt um 29 % ($p < 0,0001$). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

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

Die „Cholesterol and Recurrent Events-(CARE-)“Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht tödlichen Myokardinfarkt untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein Myokardinfarkt aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

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

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

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

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

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

Herz- und Nierentransplantation

Die Wirksamkeit von Pravastatin bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung

- nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 97$) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 bis 40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, verbesserte die Überlebensrate nach einem Jahr ($p = 0,025$) und senkte das Risiko koronarer Vaskulopathie im verpflanzten Organ, was durch Angiographie und Autopsie nachgewiesen wurde ($p = 0,049$).
- nach einer Nierentransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, nicht kontrollierten nicht randomisierten Studie ($n = 48$) von 4 Monaten Dauer untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven

Standardkombination aus Ciclosporin und Prednison behandelt. Bei Patienten nach einer Nierentransplantation verringerte Pravastatin signifikant sowohl das Auftreten multipler Abstoßungsreaktionen als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednisolon und Muromonab-CD3.

Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre)

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

Einschlusskriterium für die Studie war, dass bei einem Elternteil klinisch oder molekularbiologisch eine familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde. Die mittleren LDL-C-Spiegel zu Beginn der Studie waren 239 mg/dl ([6,2 mmol/l]; 151–405 mg/dl [3,9–10,5 mmol/l]) in der Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl ([6,1 mmol/l]; 154–375 mg/dl [4,0–9,7 mmol/l]) in der Placebo-Gruppe. Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin in Erwachsenen.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

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

Verteilung

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

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg.

Geringe Mengen von Pravastatin wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

Biotransformation und Elimination

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine. Nach oraler Anwendung werden 20 % der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5 bis 2 Stunden.

Nach intravenöser Gabe werden 47 % der Dosis über die Nieren und 53 % über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3-Alpha-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat 1/10 bis 1/40 der HMG-Coenzym-A-Reduktase-Hemmwirkung des Pravastatins. Die systemische Clearance von Pravastatin beträgt 0,81 l/h/kg und die renale Clearance 0,38 l/h/kg, was auf eine tubuläre Sekretion hindeutet.

Risikogruppen

Kinder und Jugendliche

Die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Pravastatin bei Kindern und Jugendlichen (gemittelt über Alter und Geschlecht) waren den Werten bei Erwachsenen nach der Einnahme von 20 mg Pravastatin vergleichbar.

Leberversagen

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

Niereninsuffizienz

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Studien zur genetischen Toxikologie *in vitro* und *in vivo* ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (bezogen auf das Körpergewicht entspricht dies dem mehr als 310-fachen der beim Menschen angewendeten Maximaldosis) gegeben wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzellkarzinomen bei männlichen und bei weiblichen Tieren beobachtet. Bei diesen Dosierungen traten bei weiblichen Tieren auch signifikant vermehrt Lungenadenome auf. In Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (die 125-fache therapeutische Dosierung bezogen auf mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzellkarzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

Bei der Behandlung von jugendlichen Ratten (4 bis 80 Tage nach der Geburt) mit 5 bis 45 mg/kg/Tag wurde eine Verdünnung des Corpus callosum beobachtet bei Serum-Pravastatin-Spiegeln, welche ungefähr der ≥ 1 -fachen (AUC) maximalen pädiatrischen und erwachsenen Dosis von 40 mg entsprachen. Bei Pravastatin-Spiegeln von ungefähr der ≥ 2 -fachen (AUC) 40-mg-Humandosis wurden neurologisch bedingte Verhaltensänderungen beobachtet (erhöhte Schreckreaktion und vermehrte Fehler im Lernverhalten im Wasserlabyrinth). Keine Verdünnung des Corpus callosum wurde bei Ratten nach Verabreichung von ≥ 250 mg/kg/Tag Pravastatin beobachtet, bei welchen die

Behandlung mit Tag 35 nach der Geburt begann und über 3 Monate ging, was eine höhere Empfindlichkeit in jüngeren Ratten andeutet. Die Ursache und die Signifikanz der Verdünnung des Corpus callosum und der neurologisch bedingten Verhaltensänderungen in jugendlichen Ratten sind unbekannt.

Veränderte Spermieeigenschaften und verminderte Fruchtbarkeit wurden in männlichen Tieren bei der 335-fachen Humandosis (AUC) beobachtet. Die Serumspiegel, bei denen keine Effekte auf die Fortpflanzung beobachtet wurden, lagen beim 1-fachen (Männchen) bzw. 2-fachen (Weibchen) Wert der 40-mg-Humandosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, hydriertes Rizinusöl, Calciumlactat-Pentahydrat, Calciumcarbonat, Crospovidon, Eisenoxidhydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PravaLich 10 mg Tabletten	36 Monate
PravaLich 20 mg Tabletten	36 Monate
PravaLich 40 mg Tabletten	24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PravaLich 10 mg Tabletten/PravaLich 40 mg Tabletten
Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

PravaLich 20 mg Tabletten
Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Winthrop Arzneimittel GmbH
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb
Zentiva Pharma GmbH
65927 Frankfurt am Main
Telefon: (01 80) 2 02 00 10*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11*

8. ZULASSUNGSNUMMERN

PravaLich 10 mg Tabletten	42437.01.00
PravaLich 20 mg Tabletten	42437.02.00
PravaLich 40 mg Tabletten	42437.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 19. Juli 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 22. November 2005

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).