KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAVAS 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Pravastatin sodyum……..20.0 mg

Yardımcı madde(ler):
Laktoz monohidrat…….126.90 mg

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkli, yuvarlık bombeli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hiperkolesterolemi
Diyete ve diğer farmakolojik olmayan (örneğin; egzersiz, kilo verme) tedavilere cevabın yetersiz kaldığı durumlarda diyete ilave olarak, karma dislipidemi veya primer hiperkolesteroleminin tedavisi.

Primer korunma
Diyete ilave olarak, ağır veya orta hiperkolesterolemisi olan ve kardiyovasküler olay riski yüksek olan hastalarda, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması.

Sekonder koruma
Diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine ilave olarak, stabil olmayan angina pectorisi veya miyokard enfarktüs hikayesi olan ve normal veya yükselmiş kolesterol seviyelerine sahip hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaltılması.

Transplantasyon sonrası
Solid organ transplantasyonunu takiben immunosupresif tedavi alan hastalarda transplantasyon sonrası hiperlipideminin düşürülmesi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

PAVAS ile tedaviye başlamadan önce, sekonder hiperkolesteroleminin nedenleri hariç tutulmalı ve hastalara tedavi boyunca devam edecek standart lipid düşürücü diyet uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hiperkolesterolemi: Önerilen doz aralığı günde bir kez 10-40 mg'dır. Hasta bir hafta içinde tedaviye yanıt verir ve uygulanan dozun tam etkisi dört hafta içinde görülür; bu nedenle lipid düzeyi, periyodik olarak belirlenmelidir ve uygulanacak doz ona göre ayarlanmalıdır. Günlük maksimum doz 40 mg'dır.

Kardiyovasküler önlem: Tüm önleyici morbidite ve mortalite çalışmalarında, çalışılan tek başlangıç ve idame dozu günlük 40 mg idi.

Transplantasyon sonrası doz: Organ transplantasyonunu takiben, immunosüpresif tedavi uygulanan hastalarda günlük başlangıç dozu olarak 20 mg önerilmektedir. Lipid parametrelerine bağlı olarak, doz yakın tıbbi gözetim altında 40 mg'a kadar çıkartılabilir.

Uygulama şekli:

PAVAS yemeklerden bağımsız olarak ve tercihen akşamları alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği: Orta veya şiddetli böbrek yetmezliği veya önemli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu günlük olarak 10 mg'dır. Doz, lipid parametrelerinin yanıtına göre ayarlanmalı ve tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: 8 ila 13 yaş arasındaki popülasyonda 20 mg'dan daha yüksek dozlar çalışılmadığı için bu yaş grubu için önerilen doz aralığı günde bir kez 10-20 mg'dır ve 14-18 yaş arası için önerilen doz aralığı günlük olarak 10-40 mg'dır.

Geriyatrik popülasyon: Predispozan risk faktörleri bulunmadığı sürece bu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Safra asidi bağlayıcı reçine (örn. kolestiramin, kolestipol) ile birlikte uygulandığında PAVAS'ün toplam kolesterol ve LDL-kolesterol üzerindeki lipid düşürücü etkileri artar. PAVAS ya reçineden bir saat önce ya da en az dört saat sonra verilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Siklosporini, diğer immunosüpresif tıbbi ürünler ile birlikte veya bağımsız alan hastalar için tedaviye, günde bir kez 20 mg pravastatin ile başlanmalı ve 40 mg'a kadar titrasyon dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

PAVAS'ın bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda, aktif karaciğer hastalığı veya serum transaminazlarında açıklanamayan kalıcı yükselmeler halinde, gebelik döneminde ve emziren annelerde kullanılması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Homozigot familyal hiperkolesterolemisi olan hastalarda araştırılmamıştır. Hiperkolesteroleminin HDL-Kolestrol artışına bağlı olduğu durumlarda pravastatin tedavisi uygun değildir.

Karaciğer enzimleri:
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi karaciğer fonksiyonlarındaki biyokimyasal anomalilerle bağlantılı bulunmuştur. Emilmeyen safra-asidi bağlayıcı reçineler dahil olmak üzere diğer lipid-düşürücü ajanlarda olduğu gibi, pravastatin tedavisi sırasında karaciğer enzimlerinde, normal üst sınırın üç katından daha düşük yükselmeler olmuştur. Genellikle tedavi başlangıcının ilk birkaç ayında beliren bu değişikliklerin taşıdığı anlam bilinmemektedir. Klinik araştırmalarda pravastatin ile tedavi edilen hastaların çoğunluğunda bu yükselmiş değerler, tedaviye aynı dozda devam edilmesine karşın, tedavi öncesi düzeylere dönmüştür. Klinik çalışmalar, pravastatin tedavisi sırasında gözlemlenen karaciğer fonksiyon testi anomalilerinin çoğunlukla asemptomatik olduğunu, kolelitiyaz ile bağlantılı olmadığını ve tedavi süresiyle ilgili olmadığını göstermiştir.

Klinik araştırmalarda pravastatin ile tedavi edilen 1139 hastanın 6'sında (%0.5) serum transaminazlarında belirgin artışlar (normal üst sınırın üç katından daha büyük) görülmüştür. Bu artışlar, karaciğer hastalığının klinik bulgu ve semptomlarıyla birlikte değildir ve tedavinin kesilmesiyle genellikle tedavi öncesi düzeylere dönmüştür. Sadece iki hastada, tedavi ile olasılıkla ilişkilendirilebilen ısrarlı anomaliler görülmüştür.

Transaminazlarında artış ya da karaciğer hastalığı belirti ve semptomları görülen hastalarda, bu bulgular bakımından ikinci bir karaciğer fonksiyon değerlendirmesi yapılmalı ve daha sonra hasta, anomaliler normale dönene kadar, sık karaciğer fonksiyon testleriyle takip edilmelidir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinde ki artışlar normal üst sınırın üç katına esit veya daha fazla ve artış kalıcı ise pravastatin tedavisinin kesilmesi önerilir.

Diğer lipid düşürücü ajanlarda olduğu gibi, pravastatin ile tedaviye başlamadan önce, doz artırılacağı zaman ve klinik olarak endike olduğunda, periyodik olarak karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması önerilir.

Pravastatin kullanımı aktif karaciğer hastalığı veya açıklanamayan persistan transaminaz yükselmelerinde kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar). Karaciğer hastalığı hikâyesi olan, karaciğer hastalığı belirtisi (açıklanamayan aminotransferaz yükselmesi, sarılık gibi) gösteren veya alkol bağımlısı olan hastalara pravastatin dikkatle verilmelidir.

Bu gibi hastalar yakından izlenmeli, önerilen en düşük doz ile tedaviye başlanmalı ve doz istenen terapötik etkiye göre artırılmalıdır.

İskelet kası:
HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin kullanımıyla miyalji, miyopati ve rabdomiyoliz bildirilmiştir. Pravastatin ile tedavi edilen hastalarda komplike olmayan miyalji ender olarak, plasebodakine benzer bir insidans ile bildirilmiştir. Klinik araştırmalarda, kreatin kinaz değerlerinde (CK) normal üst sınırın 10 katından daha fazla artışlarla birlikte ortaya çıkan kas ağrısı veya kas zayıflığı olarak tanımlanan miyopati, hastaların

<%0.1'inde pravastatine olasılıkla bağlı şeklinde bildirilmiştir. Pravastatin ile tedavi edilen hastalarda aynı zamanda, rabdomiyoliz ile birlikte, miyoglobinüriye sekonder olarak gelişen renal disfonksiyon da, çok ender olarak bildirilmiştir. Ancak yaygın miyalji, kas zayıflığı ya da hassasiyeti ve/veya CK değerinde önemli derecede yükselme görülen bütün hastalarda miyopati göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalara ani, açıklanamayan kas ağrısı, özellikle ateş ve halsizliğin eşlik ettiği kas hassasiyeti ve zayıflığını derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

CK seviyeleri belirgin bir şekilde artarsa ya da miyopati şüphesi varsa veya miyopati teshiş edilirse; pravastatin tedavisi kesilmelidir. Sepsis; hipotansiyon; majör cerrahi operasyon; travma; ciddi metabolik, endokrin veya elektrolit bozuklukları veya kontrol edilemeyen epilepsi gibi sekonder olarak rabdomiyolize giden akut veya ciddi böbrek yetmezliği gelişmesine eğilimi olan hastalarda pravastatin tedavisi geçici olarak durdurulmalıdır.

Statinler ile miyopati riski, maruziyete bağlıdır ve bu nedenle dozları ve ilaç etkileşim potansiyelleri de dahil olmak üzere her bir ilaç için farklılık gösterir (lipofilisite ve farmakokinetik farklılıklar nedeniyle). Statinin kullanımına ilişkin herhangi bir musküler kontrendikasyon mevcut olmamasına rağmen, belirli yatkınlaştırıcı etkenler musküler toksisite riskini arttırabilir; bu nedenle risk/yarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır ve özel klinik gözetim uygulanmalıdır. CK ölçümü, bu hastalarda statin tedavisine başlamadan önce değerlendirilmelidir.

Statin tedavisi sırasında kas hastalıklarının riski ve şiddeti, birbiri ile etkileşen ilaçların birlikte uygulanması ile artar. Fibratların tek başına kullanılması bazen miyopati ile ilişkilidir. Statin ve fibratların birlikte kullanımından genellikle kaçınılmalıdır. Statin ve nikotinik asitin birlikte kullanılmasında dikkatli olunmalıdır. Miyopati sıklığındaki artış da diğer statinleri, sitokrom P450 metabolizma inhibitörleri ile birlikte alan hastalarda saptanmıştır. Bu, pravastatinin farmakokinetik etkileşimleri nedeni ile olabilir (bkz. bölüm 4.5). Kas semptomları, statin tedavisi ile ilişkili olduğundan, genellikle statin tedavisi kesildikten sonra düzelir.

Plasebo, gemfibrozil veya pravastatin monoterapisi alan grupla karşılaştırıldığında kombine tedavi alan grupta kas iskelet semptomları nedeniyle tedaviyi bırakma ve daha sık CK yükselmesi eğilimi ortaya çıkmıştır.

Yalnızca fibratların kullanımı miyopatiyle bağlantılı olabilir. Lipid düzeylerindeki değişimlerle sağlanan yarar bu ilaç kombinasyonuyla artan riske ağır basmadıkça pravastatin ve fibratların kombine kullanımından kaçınmak gerekir.

HIV veya hepatit C tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri ve bazı statinlerin birlikte kullanımında statin kan düzeylerinde ve miyopati riskinde artış görülmüştür. Ancak, darunavir+ritonavir veya lopinavir+ritonavir kullanımı sırasında pravastatin dozunun sınırlanmasına gerek yoktur.

Genel:
Pravastatin sodyum kreatin kinaz ve transaminaz seviyelerini yükseltebilir (bkz. İstenmeyen etkiler). Bu durum pravastatin tedavisi gören hastada göğüs ağrısının ayırıcı tanısında göz önünde tutulmalıdır.

Homozigot familyal hiperkolesterolemi:
Pravastatin ender familyal homozigot hiperkolesterolemili hastalarda incelenmemiştir. Bu grup hastalarda LDL reseptör fonksiyonları bulunmadığı için HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin daha az etkili olduğu bildirilmiştir.

Böbrek yetmezliği:
Değişik derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalara 20 mg tek doz pravastatin uygulanması ile farmakokinetik verilerinde veya 3α-hidroksi izomerik metabolitinde bir etki gözlenmemiştir. Böbrek yetmezliği olan ve pravastatin tedavisi gören hastalar yakından izlenmelidir.

Endokrin fonksiyon:
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kolesterol senteziyle etkileşir ve dolaşımdaki kolesterol düzeylerini düşürürler; bu nedenle, teorik olarak adrenal veya gonadal steroid hormon üretimini de azaltabilirler. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin spermatogenez ve fertilite üzerindeki etkisi yeterli sayıda hastada araştırılmamıştır.

Endokrin fonksiyon bozukluk belirtileri gösteren, pravastatin tedavisi alan hastalar uygun bir şekilde değerlendirilmelidir. HMG-CoA redüktaz inhibitörü veya kolesterol düşürücü diğer ilaçlar ile birlikte steroid hormonu seviyesini veya aktivitesini etkileyen ilaçlar (ketokonazol, spironolakton, simetidin gibi) alan hastalar dikkatle izlenmelidir.

Laktoz:
İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Hastalar için bilgi:
Hastalar ani, açıklanamayan, kas ağrısı, özellikle ateş ve halsizliğin eşlik ettiği kas hassasiyeti ve zayıflığını derhal doktorlarına bildirmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: İskelet Kası).

Pediyatrik popülasyon:
Pravastatinin 8-18 yaş arasındaki çocuklar ve ergenlerdeki emniyeti ve etkililiği 2 yıl süreli, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Pravastatin ile tedavi edilen hastalarda genel olarak plasebo ile tedavi edilen hastalardakine benzer bir advers olay profili vardır. Grip ve baş ağrısı her iki tedavi grubunda da sık bildirilmiştir. **Bu popülasyonda 40 mg'dan daha büyük dozlarda çalışma yapılmamıştır.** Çocuk doğurma potansiyeli olan ergenlere pravastatin tedavisinden önce uygun kontraseptif yöntemler konusunda danışmanlık yapılmalıdır.

Pravastatinin 8 yaşından küçük çocuklarda kullanımı konusunda veriler yetersiz olduğu için, bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
6,593 hasta arasında yapılan plasebo kontrollü iki sekonder koruma çalışmasında (CARE ve LIPID), pravastatin almış genç ve yaşlı (65 yaş ve üzeri, n = 2,439) hastalar arasında etkililik ve güvenlilik verilerinde dikkate değer farklılıklar gözlenmemiştir.

Statin kullanımı ile bir otoimmün miyopati olan immün aracılı nekrotizan miyopati

(immune mediated necrotizing myopathy - IMNM) seyrek olarak raporlanmıştır. IMNM; statin tedavisinin kesilmesine rağmen gözlenen proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış serum kreatin kinaz seviyeleri, belirgin inflamasyon olmayan nekrotizan miyopatiyi işaret eden kas biyopsisi, immunsupresan ajanlarla gelişim ile karakterizedir.

Sodyum:
Bu tıbbi ürün her tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az (1.02 mg) sodyum ihtiva eder; yani esasında (pratik olarak) sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sitokrom P450 3A4 inhibitörleri:
In vitro ve *in vivo* veriler, diğer çoğu HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin aksine, pravastatinin sitokrom P450 3A4 tarafından klinik olarak anlamlı bir şekilde metabolize edilmediğini göstermektedir. Bu, bilinen sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (bakınız aşağıda diltiazem ve itrakonazol). Sitokrom P450 3A4 inhibitörlerine diğer örnekler ketokonazol, mibefradil ve eritromisindir.

Diltiazem:
Diltiazemin (bilinen, zayıf bir P450 3A4 inhibitörü) kararlı durum seviyeleri pravastatinin farmakokinetiğini etkilemez. Bu çalışmada, Sitokrom P450 3A4 ile metabolize olduğu bilinen diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörünün EAA ve Cmaks değerleri ise sırasıyla 3.6 ve 4.3 kez yükselmiştir.

İtrakonazol:
Plasebo ile karsılaştırıldığında pravastatinin, itrakonazol (p-glikoprotein transportunu da inhibe eden güçlü bir P450 3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulanmasıyla ortalama EAA ve Cmaks değerlerinde sırasıyla 1.7 ve 2.5 kez artış olmuştur. Sitokrom P450 3A4 tarafından metabolize edildiği bilinen başka bir HMG-CoA redüktaz inhibitörünün EAA ve Cmaks değerlerinde itrakonazol ile birlikte verildiğinde sırasıyla 19 ve 17 kez artış olmuştur.

Antipirin:
Antipirinin P450 sistemi tarafından klerensi, eşzamanlı pravastatin uygulamasından etkilenmemiştir. Pravastatinin hepatik ilaç metabolize edici enzimleri indüklemediği görüldüğü için, sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilen ilaçlarla (örn. fenitoin, kinidin) önemli bir etkilesimi olması beklenmemektedir.

Kolestiramin/Kolestipol:
Eş-zamanlı uygulama pravastatinin ortalama EAA değerinde %40 - 50 düşme ile sonuçlanmıştır. Ancak, pravastatin kolestiraminden bir saat önce ya da dört saat sonra veya kolestipol ve standart bir yemekten bir saat önce uygulandığı zaman, pravastatinin biyoyararlanımında ya da terapötik etkisinde klinik olarak anlamlı bir düşüş görülmemiştir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Warfarin ve diğer oral antikoagülanlar:
Kararlı durumdaki pravastatinin biyoyararlanım parametreleri, eşzamanlı warfarin uygulamasından sonra değişmemiştir. Pravastatin, warfarinin plazma proteinlerine bağlanmasını değiştirmemiştir. İki ilacın kronik doz uygulaması (günde 40 mg

pravastatin), warfarinin antikoagülan aktivitesinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır (altı günlük eşzamanlı tedaviden sonra ortalama protrombin zamanında artış görülmemiştir).Warfarin ile stabilize edilmiş yaşlı hastalara eşzamanlı 40 mg pravastatin verildiğinde protrombin zamanında klinik olarak anlamlı bir etki olmamıştır.

Simetidin:
Pravastatin simetidin ile birlikte kullanıldığındaki EAA0-12 saat değeri, pravastatinin tek başına verildiğindeki EAA değerinden önemli farklılık göstermez. Ancak simetidin ile kullanımı, antiasit ile kombine kullanımıyla karşılaştırıldığında, pravastatinin EAA değerleri arasında önemli farklılık gözlenmiştir.

Digoksin:
Pravastatin (20 mg) ve digoksin (0.2 mg) birlikte verildiğinde, digoksinin biyoyararlanım parametreleri değişmemiştir. Pravastatinin EAA değeri artma eğilimi göstermiştir ama pravastatin ve onun metabolitlerinin toplam biyoyararlanımı değişmemiştir.

Siklosporin:
Pravastatinin ve siklosporin birlikte uygulanması, pravastatinin sistemik maruziyetinin yaklaşık 4 kat artmasına neden olmaktadır. Bazı hastalarda ise, pravastatin maruziyetindeki artış daha fazla olabilir. Bu kombinasyonu alan hastaların klinik ve biyokimyasal takibi (bkz. Bölüm 4.2) tavsiye edilir.

Gemfibrozil:
Yirmi sağlıklı erkek gönüllüye tek doz pravastatin ve gemfibrozilin eşzamanlı olarak uygulandığı bir çapraz geçişli çalışmada, pravastatinin idrarla atılımında ve proteinlere bağlanmasında anlamlı bir düşme olmuştur. Ayrıca, pravastatin metabolitinin (SQ 31,906) EAA, Cmaks ve Tmaks değerlerinde önemli bir artış olmuştur. Pravastatin ve gemfibrozil ile kombine tedavi genellikle önerilmemektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Aspirin, antiasitler (PAVAS'tan bir saat önce), simetidin, nikotinik asit ya da probukol ile yapılan etkilesme çalışmalarında pravastatin sodyum uygulandığı zaman pravastatinin biyoyararlanımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Klinik araştırmalarda, diüretikler, antihipertansifler, dijital, dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ya da nitrogliserin üzerine pravastatin eklendiğinde, fark edilebilir ilaç etkilesimleri bildirilmemiştir.

Eş-zamanlı tedavi:
Pravastatin, kolestiramin, kolestipol, nikotinik asit, probukol ve gemfibrozil ile eş-zamanlı uygulanmıştır. Gemfibrozil veya probukolün lovastatin veya pravastatin tedavisine ilavesi ile lovastatin ve pravastatin ile ulaşılan LDL-kolesterolde daha fazla bir düşme olmamıştır. Kombinasyona mahsus veya her bir ilacın ayrı olarak uygulandığında kaydedilen yan etkilere ilave yan etkiler bildirilmemiştir. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, bağışıklık sistemini baskı altında tutan ilaçlar, gemfibrozil, eritromisin, veya nikotinik asidin lipid düşürücü dozu ile kombine kullanıldığında miyopati ve rabdomiyoliz (renal bozukluk olan ve olmayan durumda) bildirilmiştir. Bu ilaçlar ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile eş-zamanlı tedavi genellikle tavsiye edilmez.

PAVAS'ın total ve LDL kolesterol üzerindeki lipid düşürücü etkileri bir safra-asidi bağlayıcı reçine ile kombine edildiğinde artmaktadır. Bir safra-asidi-bağlayıcı reçine (örn., kolestiramin, kolestipol) ve pravastatin birlikte verildiğinde PAVAS reçineden 1 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidir (bkz. ayrıca İstenmeyen etkiler).
Darunavir+ritonavir ve lopinavir+ritonavir:

HIV veya hepatit C tedavisinde kullanılan proteaz inhibitörleri ve bazı statinlerin birlikte kullanımında statin kan düzeylerinde ve miyopati riskinde artış görülmüştür. Ancak, darunavir+ritonavir veya lopinavir+ritonavir kullanımı sırasında pravastatin dozunun sınırlanmasına gerek yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon) :
Pravastatin, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda yalnızca gebe kalma olasılıkları çok düşükse ve potansiyel zararları kendilerine bildirildiyse uygulanmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi:
İlacın gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmemiştir. Pravastatin sıçanlarda günlük 1000 mg/kg gibi yüksek dozlarda ve tavşanlarda günlük 50 mg/kg'a kadar olan dozlarda teratojenik bulunmamıştır. Ancak eğer PAVAS tedavisi gören bir kadın gebe kalırsa, ilaç kesilmeli ve hasta ilacın fetusa verebileceği zararlar konusunda aydınlatılmalıdır. PAVAS gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. kısım 4.3).

Laktasyon dönemi:
Anne sütüne geçen pravastatin miktarı az olmakla birlikte, emzirilen bebekler üzerindeki olumsuz etki potansiyeli nedeniyle PAVAS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Sıçanlarda 500 mg/kg gibi yüksek günlük dozlarla yapılan bir çalışmada (maksimum insan dozunun yaklasık 310 katı), pravastatin fertilite ya da genel üreme performansı üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Pravastatin'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen bir etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak bazı kişilerde, tedavi sırasında sersemliğe neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Klinik çalışmalar:
40 mg dozlarda pravastatin (N=10,764) ya da plasebo (N=10,719) ile tedavi edilen 21,000'den fazla hastanın yer aldığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü yedi araştırma yürütülmüştür. On dokuz binden fazla hasta medyan 4.8-5.9 yıl izlenmiştir. Plasebo ile karşılastırılan pravastatin grubu verilen hasta gruplarının hiçbirinde istenmeyen etkiler %0.3'ün üzerinde gözlenmemiştir.
Raporlanan advers olaylar aşağıda verilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, baş ağrısı, uyku bozukluğu, uykusuzluk

Göz hastalıkları:
Yaygın olmayan: Görme bozuklukları (bulanık görme, diplopi dahil)

Gastrointestinal hastalıkları:
Yaygın: Dispepsi/ mide yanması, abdominal ağrı, bulantı/kusma, flatulans, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın olmayan: Döküntü, ras, ürtiker, saçlı deri anomalisi (alopesi dahil)

Böbrek ve idrar hastalıkları:
Yaygın olmayan: Ürinasyon anomalileri (dizüri, sık idrara çıkma ve nokturi dahil)

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları:
Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

Klinik uygulamalar:
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Kas-iskelet ağrısı (atralji dahil), kas krampları, miyalji, kas güçsüzlüğü, CK düzeylerinde artış bildirilmiştir. Plasebo ve pravastatin grubunda miyalji insidansı (% 1.4 pravastatin vs. %, 1.4 plasebo), kas güçsüzlüğü (%0.1 pravastatin vs < 0.1% plasebo) iken CK düzeylerindeki artış insidansı ise benzer olarak gözlemlenmiştir.

Hepato-bilier hastalıkları:
Serum transaminaz (ALT, AST (> 3 x ULN)) düzeylerinde artış. Uzun süreli, placebo kontrollü CARE, WOSCOPS ve LIPID klinik çalışmalarında ALT, AST (> 3 x ULN)) anomalileri her iki grupta da benzer (≤%1.2) bulunmuştur.

Pazarlama Sonrası Deneyim:
Yukarıda bildirilen yan etkilere ilave olarak, aşağıdaki advers olaylar pravastatin ile tüm dünyada pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilmiştir.

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok seyrek: Belirli kranyal sinirlerin disfonksiyonu (tat duyusu değişikliği, ekstra-oküler hareket azalması, fasyal parezi dahil), periferik sinir felci

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Çok seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları; anaflaksi, anjiyoödem, lupus eritematozus-benzeri sendrom.

Gastrointestinal hastalıkları:
Çok seyrek: Pankreatit

Hepatobilier hastalıkları:
Çok seyrek: Sarılık, hepatit, fulminan hepatik nekroz
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Çok seyrek: Miyopati, rabdomiyoliz (akut renal yetmezlikle ve sekonder olarak myoglobiüri, miyopati, myosit, polimyosit ile ilişkili olarak)
Bilinmiyor: İzole vakalarda tendon hastalıkları, immün aracılı nekrotizan miyopati (bkz. bölüm 4.4)

Bazı statin grubu ilaçlara bağlı görülen yan etkiler aşağıda verilmiştir:
Kabus, hafıza kaybı, depresyon, özellikle uzun süreli tedavilere bağlı ender intersitisyel akciğer hastalığı vakaları.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 3012 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pravastatinin doz aşımına ilişkin deneyimi sınırlıdır. Aşırı doz alındığında, laboratuvar monitorizasyonu ile birlikte, gerektiği şekilde semptomatik tedavi yapılmalı ve destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Serum lipid düzeyini düşürücü ajanlar, kolesterol ve trigliserid düzeyi düşürücüler, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri.

ATC kodu: C10 AA03

Etki mekanizması:
PAVAS'ın aktif maddesi olan pravastatin sodyum, kimyasal olarak [1S-[1a(ßS*,dS*) 2a,6a,8ß(R*),8aa]]-1,2,6,7,8,8a-heksahidro-ß,d,6-trihidroksi-1-metil-8-(2- metil-1-okso butoksi) -1-naftalenheptanoik asit, monosodyum tuzudur.

Pravastatin, kolesterol biyosentezini azaltan bir lipid düşürücü bileşikler grubu olan HMGCoA redüktaz inhibitörlerinin bir üyesidir. Bu ilaçlar kolesterol biyosentezinin ilk evresinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü katalize

eden enzim 3- hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazın kompetitif inhibitörleridir.

Pravastatin iki yoldan lipid-düşürücü etkisini gösterir. Birincil etkisi, HMG-CoA redüktaz aktivitesinin reversibl inhibisyonu yoluyla intrasellüler kolesterol havuzlarında hafif düşüşler meydana getirir. Bu durum hücre yüzeylerindeki LDL-reseptör sayısında artış ve reseptör aracılı LDL katabolizması ve dolaşımdaki LDL'nin klerensinin artmasıyla sonuçlanır. İkinci olarak, pravasatatin LDL prekürsörü olan VLDL'nin karaciğerdeki sentezini inhibe ederek LDL üretimini inhibe eder. *In vitro* ve hayvan çalışmaları bir hidrofilik HMG-CoA redüktaz inhibitörü pravastatinin doku seçtiğini ve karaciğer ve ileum gibi kolesterol sentezinin en yüksek olduğu dokularda kolestrol sentezini en yüksek düzeyde inhibe ettiğini göstermiştir. Diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin aksine, pravastatin öteki dokulardaki kolesterol sentezini çok az etkiler. Hayvan çalışmalarında, pravastatin serebrospinal sıvıda bulunmamıştır.

Klinik etkinlik:
Klinik ve patolojik çalışmalar yüksek total kolesterol (Total-C), düşük densiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve apolipoprotein B (LDL transport kompleksi üyesi) düzeylerinin insanda aterosklerozu arttırdığını göstermiştir. Düşük HDL-kolesterol (HDL-C) ve transport kompleksi apolipoprotein A düzeyleri de ateroskleroz gelişimiyle ilişkilidir. Epidemiyolojik araştırmalar kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin Total-C ve LDL-C düzeyi ile direkt ve HDL-C düzeyi ile ters değiştiğini kanıtlamıştır. Çok merkezli klinik çalışmalarda Total-C ve LDL-C'ü düşürüp HDL-C'ü arttıran farmakolojik ve/veya nonfarmakolojik girişimler kardiyovasküler olay oranını azaltıp (fatal ve nonfatal miyokard infarktüs) sağkalımı arttırmıştır. Normal gönüllüler ve hiperkolesterolemili hastalarda PRAVASTATIN tedavisi Total-C, LDL-C, apolipoprotein B, VLDL-C ve TG'i düşürüp HDL-C ve apolipoprotein A'yı yükseltmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda, bir inflamasyon belirteci olan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerinde yükseklik, sağlıklı olguların yanı sıra koroner kalp hastalığı (KKH) olan kişilerde de, daha sonraki bir kardiyovasküler olay riskinde artış ile ilişkiliydi. Pravastatin tedavisi, KKH'lı hastalar üzerindeki uzun-dönemli bir çalışmada hs-CRP düzeylerini azaltmıştır (bkz. Klinik Çalışmalar). Pravastatin koroner arter hastalıkta bağımsız biyokimyasal risk markerleri Lp(a) veya fibrinojen düzeylerini advers etkilemez. Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan orta dereceli hiperkolesterolemili hastalardaki kontrollü çalışmalarda pravastatin monoterapisi ateroskleroz progresyonu ve kardiyovasküler olayları (örn. fatal ve non-fatal MI) veya ölümü azaltmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Emilim:
Pravastatin oral olarak uygulanır. Hızla absorbe edilerek uygulamayı takiben 1 ila 1.5 saat sonra doruk plazma (C_{maks}) seviyelerine ulaşır. Pravastatinin ortalama oral absorpsiyonu % 34 ve mutlak biyoyararlanımı % 17'dir. Gastrointestinal kanalda besinlerin bulunması sistemik biyoyararlanımı azaltmakla birlikte, ilacın lipid düşürücü etkisi yemekle beraber veya aç karına alındığında değişmez.

Dağılım:
Pravastatin primer etki yeri olan karaciğerde yoğun şekilde ilk geçiş eliminasyonuna

(eliminasyon oranı 0.66) uğrar; karaciğer aynı zamanda, kolesterol sentezinin ve LDL kolesterol klerensinin gerçekleştiği primer organdır. *İn vitro* çalışmalarda, pravastatinin hepatositler içine taşındığı ve diğer hücrelerin içine çok daha düşük oranlarda girdiği gösterilmiştir. Pravastatinin karaciğerde yoğun bir şekilde tutulması ve burada metabolize edilmesinin ışığında, lipid düşürücü etkinliğin tahmin edilmesinde plazma düzeyleri kısıtlı bir değer taşımaktadır. Pravastatin plazma konsantrasyonları, konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), doruk (C_{maks}) ve kararlı durumdaki minimum (C_{min}) konsantrasyon dahil olmak üzere, verilen doz ile doğru orantılıdır. Günde bir kez yatarken uygulanan pravastatin, daha düşük bir sistemik biyoyararlanıma karşın, sabah dozu sonrasında olduğundan daha etkili bulunmuştur. Pravastatin tablet günde bir kez ya da iki kez uygulandıktan sonraki kararlı durum EAA değerleri, C_{maks} ve C_{min} plazma konsantrasyonları incelendiğinde, pravastatin birikimi yönünde herhangi bir veri bulunmamıştır. Dolaşımdaki ilacın yaklasık %50'si plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi yaklaşık 0.5 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:
Pravastatin, sitokrom P450 enzimi ile belirgin şekilde metabolize olmadığı gibi P-glikoprotein inhibitörü ya da substatı olarak görülmemektedir. Bunun yerine diğer taşıyıcı proteinlerin susbtratıdır.

Pravastatinin en önemli degradasyon ürünü 3-alfa-hidroksi izomerik metabolitidir. Bu metabolit ana bileşiğin HMG-CoA redüktaz inhibitör aktivitesinin 1/10 ilâ 1/40'ına sahiptir.

Eliminasyon:
Pravastatinin (oral) plazma eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 1.5 ila 2 saat arasındadır. Radyoaktif işaretli oral dozun yaklasık %20'si idrarla, %70'i ise feçes ile dışarı atılmaktadır. Radyoaktif işaretli pravastatin normal gönüllülere intravenöz yoldan verildikten sonra total vücut klerensinin yaklaşık %47'si böbreklerden ve %53'ü böbrek dışı yollardan (örneğin safra yolu ile ve biyotransformasyon yolu ile) olmuştur. Böbrek ya da karaciğer yetersizliği olan hastalarda ilacın ve/veya metabolitlerinin birikimi görülebilir. Ancak eliminasyon iki yönlü (dual) olduğundan, dengeleyici atılımın alternatif yollardan gerçeklesme potansiyeli vardır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:
Pravastatin doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Pediyatrik hastalar: Yaş ve cinsiyete göre bir araya getirilen pediyatrik olgulardaki ortalama pravastatin Cmaks ve EAA değerleri, erişkinlerde 20 mg'lık oral dozdan sonra gözlenen değerlere benzer niteliktedir.
Hepatik yetmezlik: Alkolik sirozlu hastalarda, normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalara göre pravastatin ve metabolitlerinin sistemik etkisi yaklaşık %50 oranında artabilir.
Renal yetmezlik: Hafif derecede renal yetmezliği olan hastalarda herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak orta ve ileri dereceli renal yetmezlikte pravastatin ve metabolitlerinin sistemik etkisi iki kat artabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Farelerde 10 ila 100 mg/kg'lık günlük dozlarla yapılan 22 aylık bir oral çalışmada, herhangi bir karsinojenik potansiyel bulunmamıştır. 250 ve 500 mg/kg/gün (maksimum insan mg/kg dozunun yaklaşık 155 katı) pravastatin ile beslenen farelerde yapılan 2 yıllık bir çalışmada, her iki dozda da hem erkeklerde hem dişilerde hepatoselüler karsinoma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bu dozlarda dişilerde akciğer adenomları da anlamlı düzeyde artmıştır. Sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir oral çalışmada, günde 100 mg/kg (maksimum insan mg/ kg dozunun yaklaşık 60 katı) pravastatin verilen erkek sıçanlarda hepatoselüler karsinoma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmüştür. Bu değişiklik; erkek sıçanlarda günde 40 mg/kg (maksimum insan mg/kg dozunun 25 katı) ya da daha düşük doz düzeylerinde görülmemiştir. Dişi sıçanlarda ise bu değişiklik hiç bir doz düzeyinde saptanmamıştır.

Pravastatin ile yapılan altı genetik toksikoloji çalışmasında, kromozom ya da gen düzeyinde herhangi bir mutajenik potansiyel belirtisi gözlenmemiştir.

2 sene süre ile pravastatin uygulanan sıçanlarla yürütülen karsinojenisite çalışmasında, 250 ve 500 mg/kg/gün pravastatin (maksimum insan dozunun (mg/kg) 310 katı ya da fazlası) dişi ve erkek sıçanlarda istatistiksel olarak hepatoselüler karsinoma insidansını artırırken, akciğer adenomu ise sadece dişi sıçanlarda artmıştır.
Farelerde 100 mg/kg/gün (maksimum insan dozunun (mg/kg) 125 katı) dozla yapılan 2 senelik karsinojenisite çalışmasında pravastatin istatistiksel olarak hepatoselüler karsinoma insidansını sadece erkek farelerde artırmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
PVP K30
Krospovidon
Mikrokristal Selüloz PH 102
Magnezyum oksit
Sarı demir oksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC - Al Blister
Kutuda 20, 30, 50 ya da 100 tablet halinde.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İstanbul
Tel: (0216) 633 60 00
Fax: (0216) 633 60 01 - 02

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

226/12

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-