

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 maart 2023

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatinenatrium ratiopharm 10 mg, tabletten

Pravastatinenatrium ratiopharm 20 mg, tabletten

Pravastatinenatrium ratiopharm 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 10 mg tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.

Elke 20 mg tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.

Elke 40 mg tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

10 mg tabletten

Elke 10 mg tablet bevat 52,72 mg lactose.

20 mg tabletten

Elke 20 mg tablet bevat 105,46 mg lactose.

40 mg tabletten

Elke 40 mg tablet bevat 210,9 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

10 mg tabletten

Roze, gevlekte, ronde, oppervlakkig convexe tabletten met breukgleuf aan beide zijdes.

20 mg tabletten

Licht gele, ronde, oppervlakkig convexe tabletten met breukgleuf aan beide zijdes.

40 mg tabletten

Licht groene, ronde, oppervlakkig convexe tabletten met breukgleuf aan beide zijdes.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 maart 2023

Bladzijde : 2

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan een dieet, als de reactie op een dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (b.v. lichaamsbeweging, gewichtsafname) alleen niet voldoende is.

Primaire preventie

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met matige of ernstige hypercholesterolemie en met een verhoogd risico op een eerste cardiovasculaire event, als toevoeging aan een dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die eerder een myocardinfarct (MI) of onstabiele angina pectoris hebben gehad en die normale of verhoogde cholesterolspiegels hebben, als toevoeging aan correctieve maatregelen ten aanzien van andere risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Na een transplantatie

Verlaging van hyperlipidemie als gevolg van een transplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na een orgaantransplantatie (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voorafgaand aan de behandeling met pravastatine, dienen secundaire oorzaken van hypercholesterolemie te worden uitgesloten en moeten patiënten op een standaard lipidenverlagend dieet worden gezet, dat moet worden voortgezet tijdens de behandeling.

Hypercholesterolemie

De aanbevolen dosering is 10-40 mg éénmaal daags. Het therapeutische effect wordt binnen een week waargenomen en het volledige effect van een gegeven dosis treedt binnen vier weken op. Daarom dienen regelmatige lipidenbepalingen te worden uitgevoerd en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast. De maximale dagelijkse dosering is 40 mg.

Cardiovasculaire preventie

Bij alle preventieve morbiditeits- en mortaliteitsstudies was 40 mg per dag de enige onderzochte start- en onderhoudsdosering.

Dosering na transplantatie

Na orgaantransplantatie wordt een startdosering van 20 mg per dag aanbevolen voor patiënten die

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 3

immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de lipidenwaarden kan de dosering tot 40 mg worden aangepast onder strikte medische controle (zie rubriek 4.5).

Kinderen en adolescenten (8-18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanbevolen dosering is 10-20 mg éénmaal daags bij de groep van 8 tot 13 jaar, omdat een dosis hoger dan 20 mg niet onderzocht is bij deze groep en 10-40 mg éénmaal daags bij de groep van 14 tot 18 jaar (voor vruchtbare meisjes zie rubriek 4.6 en 5.1). Er is geen klinische data beschikbaar voor kinderen onder de 8 jaar.

Oudere patiënten

Voor deze patiënten is geen dosisaanpassing nodig tenzij er predisponerende risicofactoren zijn (rubriek 4.4).

Nier- of leverinsufficiëntie

Voor patiënten met matige of ernstige vermindering van de nierfunctie of significante vermindering van de leverfunctie is de aanbevolen startdosering 10 mg per dag. De dosering dient onder strikt medisch toezicht te worden aangepast op geleide van de lipidenwaarden.

Gelijktijdige therapie

Het lipidenverlagend effect van Pravastatine op totaal cholesterol en LDL-cholesterol (LDL-C) neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindende hars (bijv. cholestyramine, colestipol). Pravastatine dient 1 uur voor of tenminste 4 uur na de hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die ciclosporine innemen met of zonder andere immunosuppressieve geneesmiddelen, dient de behandeling te beginnen met 20 mg pravastatine éénmaal daags en dient titratie naar 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Wijze van toedienen

Pravastatinenatrium wordt éénmaal daags, bij voorkeur 's avonds, oraal ingenomen met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leverziekte inclusief onverklaarbare, aanhoudende, verhogingen van de serumtransaminasen die 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijden (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 4

Pravastatine is niet onderzocht bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. Behandeling dient niet plaats te vinden wanneer de hypercholesterolemie te wijten is aan verhoogd HDL-Cholesterol. Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers, wordt een combinatie van pravastatine met fibraten niet aanbevolen.

Bij kinderen voor de puberteit moeten de voordelen en risico van de behandeling worden geëvalueerd door de arts voordat de behandeling wordt gestart.

Leverstoornissen

Zoals met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminasespiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar het uitgangsniveau zonder de noodzaak van onderbreking van de behandeling. Speciale aandacht moet worden gegeven aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen en de behandeling moet worden gestaakt als de alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) waarden tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde stijgen en aanhouden.

Er zijn zeldzame postmarketing-meldingen geweest van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines gebruikten, waaronder pravastatine. Als ernstige leverbeschadiging met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, dient u de behandeling onmiddellijk te onderbreken. Als er geen alternatieve etiologie wordt gevonden, start pravastatine dan niet opnieuw.

Voorzichtigheid is geboden als pravastatine wordt toegediend aan patiënten met een leverziekte of met overmatig alcoholgebruik in de anamnese.

Skeletspieraandoeningen

Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers (statines), is pravastatine geassocieerd met het ontstaan van myalgie, myopathie en zeer zelden rabdomyolyse.

Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spier symptomen zoals pijnlijke of overgevoelige spieren, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen creatinine kinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder). De behandeling met statines dient tijdelijk te worden gestaakt wanneer CK spiegels > 5 x ULN zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) treedt rabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door de massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal > 30 of 40 x ULN) leidend tot myoglobulinurie.

Het risico van myopathie door statines lijkt afhankelijk te zijn van de mate van blootstelling en kan daardoor verschillen per geneesmiddel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), bijvoorbeeld

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 5

door de dosering en de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties. Alhoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren die bij een hogere leeftijd (> 65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierinsufficiëntie omvatten het risico van spiertoxiciteit verhogen en daarom zorgvuldige evaluatie van de werkzaamheid/veiligheid balans en speciale klinische monitoring rechtvaardigen. CK meting is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinekinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Pravastatinenatrium ratiopharm 10 mg 20 mg en 40 mg, tabletten moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Het risico en de ernst van skeletspieraandoeningen tijdens statine therapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, zoals ciclosporine, claritromycine en andere macrolides of niacin, die een interactie kunnen geven. Het gebruik van fibraten als monotherapie wordt incidenteel geassocieerd met myopathie. Gecombineerd gebruik van statines en fibraten dient over het algemeen te worden vermeden. Een toename van de incidentie van myopathie is ook beschreven voor patiënten die andere statines kregen in combinatie met remmers van het cytochroom P450 metabolisme. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die niet gezien zijn bij pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien de skeletspiersymptomen geassocieerd zijn met statinetherapie verdwijnen ze meestal na staken van de behandeling.

Fusidinezuur

Statines, inclusief pravastatine, mogen niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na stopzetting van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten waarbij het gebruik van systemisch fusidinezuur als essentieel wordt beschouwd, dient de behandeling met statines te worden gestaakt tijdens de duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele dodelijke slachtoffers) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies in te winnen als hij symptomen van spierzwakte, pijn of gevoeligheid ervaart.

Statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur opnieuw worden geïntroduceerd.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarbij langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van pravastatine en fusidinezuur alleen per geval en onder strikt medisch toezicht worden overwogen.

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : productinformatie

Datum : 22 maart 2023

Bladzijde : 6

Gevallen van myopathie, waaronder rhabdomyolyse, zijn gemeld bij pravastatine gelijktijdig toegediend met colchicine, en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van pravastatine met colchicine (zie rubriek 4.5).

CK meting en interpretatie

Routinematige monitoring van CK of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld moeten worden. CK meting wordt echter wel aanbevolen voor aanvang van de behandeling bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statine therapie bij patiënten die skeletspiersymptomen ontwikkelen. Als CK spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($>5 \times \text{ULN}$), dienen ze ongeveer 5-7 dagen later weer gemeten te worden om de resultaten te bevestigen. Na meting dienen de CK waarden geïnterpreteerd te worden in de context van andere factoren die mogelijk voorbijgaande spierschade kunnen aanrichten zoals zware training of spiertrauma.

Voor aanvang van de behandeling

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren zoals verminderde nierfunctie, hypothyroïdie, geschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat, persoonlijke of familiale geschiedenis van erfelijke spierstoornissen of alcoholmisbruik. In deze gevallen dienen CK spiegels voor aanvang van de therapie bepaald te worden. CK metingen dienen ook overwogen te worden bij personen ouder dan 70 jaar, met name als er ook andere predisponerende factoren zijn. Als de CK spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling niet te worden gestart en moeten de waarden na 5-7 dagen weer gemeten worden. De uitgang CK-waarden kunnen ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

Tijdens de behandeling

Patiënten moeten worden geadviseerd om onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen direct te melden. In deze gevallen dienen CK spiegels bepaald te worden. Als de CK spiegel beduidend is toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) moet de behandeling met statine worden gestaakt. Staken van de behandeling dient ook te worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, ook als is de toename van CK $< 5 \times \text{ULN}$. Als de symptomen verdwijnen en de CK waarden naar normaal terugkeren kan herintroductie van de statine in de laagst mogelijke dosering en onder strikte monitoring worden overwogen. Als een erfelijke spierziekte aannemelijk is bij deze patiënten, wordt een herstart van de statine behandeling niet aangeraden.

Interstitiële longaandoening

In uitzonderlijke gevallen is interstitiële longziekte gemeld bij gebruik van sommige statines, vooral bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit dyspneu, een niet-productieve hoest en een afname van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt een interstitiële longziekte heeft gekregen moet de behandeling met statines worden gestaakt.

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 7

Diabetes Mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI>30 kg/m², verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosering d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

Het gebruik van fibraten als monotherapie is incidenteel geassocieerd met myopathie. Een toegenomen kans op spiergerelateerde bijwerkingen, inclusief rhabdomyolyse, is gemeld wanneer fibraten gelijktijdig worden toegediend met andere statines. Deze bijwerkingen kunnen met pravastatine niet uitgesloten worden, vandaar dat gelijktijdig gebruik van pravastatine en fibraten (bijv. gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen vermeden dienen te worden (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, is zorgvuldige klinische CK monitoring bij deze patiënten een vereiste.

Colestyramine/Colestipol

Gelijktijdige toediening resulteerde in een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine van ongeveer 40 tot 50%. Er was geen klinische significante afname in biologische beschikbaarheid of therapeutisch effect wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na colestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename in de systemische blootstelling aan pravastatine. Echter bij sommige patiënten kan de toename van de pravastatine blootstelling groter zijn. Het wordt aanbevolen om bij patiënten die deze combinatie krijgen klinische en biochemische controles uit te voeren (zie rubriek 4.2).

Vitamine K antagonist: Net als met andere HMG-CoA reductaseremmers, kan het begin van de behandeling of een verhoging van de dosering van pravastatine bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonist (bijvoorbeeld warfarine of een andere cumarine) resulteren in een toename van de International Normalised Ratio (INR). De behandeling stoppen of de dosering van

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 8

pravastatine verlagen kan resulteren in een daling van INR. In dergelijke situaties is een adequate controle van de INR nodig.

Macrolides

Macroliden kunnen de statineblootstelling verhogen als ze in combinatie worden gebruikt. Pravastatine moet voorzichtig worden gebruikt met macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, roxithromycine) vanwege een mogelijk verhoogd risico op myopathieën.

In een van de twee interactiestudies met pravastatine en erytromycine werd een statistisch significante toename van de pravastatine AUC (70%) en Cmax (121%) waargenomen. In een vergelijkbaar onderzoek met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110%) en Cmax (127%) waargenomen. Hoewel deze veranderingen gering waren, is voorzichtigheid geboden bij het associëren van pravastatine met erytromycine of claritromycine.

Warfarine en andere orale anticoagulantia

Biologische beschikbaarheidsparameters bij steady state van pravastatine wijzigden niet als gevolg van toediening van warfarine. Langdurige toediening van beide middelen veroorzaakte geen veranderingen in de anticoagulerende activiteit van warfarine.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan toenemen door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (ongeacht of het farmacodynamisch of farmacokinetisch is of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele dodelijke slachtoffers) bij patiënten die deze combinatie kregen. Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet de behandeling met pravastatine worden gestaakt tijdens de duur van de behandeling met fusidinezuur (zie ook rubriek 4.4).

Colchicine

Voorzorg bij gebruik: vanwege het verhoogde risico op myopathie / rhabdomyolyse, is klinische en biologische monitoring aanbevolen, vooral bij het starten van de associatie tussen pravastatine en colchicine.

Nicotinezuur

Het risico op spiertoxiciteit is groter wanneer statines gelijktijdig met nicotinezuur worden toegediend. In één studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig met simvastatine gebruikten een hogere incidentie van myopathie en rhabdomyolyse hadden in vergelijking met blanken.

Rifampicine

In een interactiestudie waarbij pravastatine werd gegeven samen met rifampicine, werd een nabijgelegen driedubbele verhoging van de pravastatine AUC en Cmax waargenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van pravastatine tot rifampicine als beide tegelijkertijd worden gegeven. Er is geen interactie te verwachten als de dosering ten minste twee uur uit elkaar

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 9

wordt gehaald.

Lenalidomide

Er is een verhoogd risico op rhabdomyolyse wanneer statines worden gecombineerd met lenalidomide. Een versterkte klinische en biologische monitoring is met name gerechtvaardigd

Middelen gemetaboliseerd door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem in een klinisch significante mate. Daarom kunnen substraten of remmers van het cytochroom P450 systeem worden toegevoegd aan een stabiel pravastatine regime zonder veroorzaking van significante veranderingen van de plasmaspiegels van pravastatine, zoals wel bij andere statines is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor meerdere geneesmiddelen, met name substraten/remmers van CYP3A4 bijv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9 remmers (bijv. fluconazol)..

Andere middelen

In interactiestudies werden geen significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen als pravastatine werd toegediend samen met acetylsalicylzuur, antacida (indien één uur vóór pravastatine gegeven), nicotinezuur of probucol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pravastatine is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd en dient alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gegeven, als ze voldoende beschermd zijn tegen zwangerschap en geïnformeerd zijn over de mogelijke gevaren. Speciale aandacht wordt aanbevolen bij adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd om zeker te zijn van een goed begrip van het mogelijke risico van gebruik van pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient de therapie onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Pravastatine wordt voor een geringe hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk, daarom is pravastatine gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pravastatine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid en visuele stoornissen tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 10

De vaststelling van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties: Zeer vaak: ($\geq 1/10$), Vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden: ($< 1/10.000$). Binnen de frequentie zijn de bijwerkingen gerangschikt op verminderde ernst.

Klinische studies: Pravastatinenatrium 40 mg is onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21.000 patiënten zijn behandeld met pravastatine (n=10.764) of placebo (n=10.719), die 47.000 patiëntjaren voor pravastatine vertegenwoordigen. Meer dan 19.000 patiënten werden gevolgd gedurende gemiddeld 4,8 – 5,9 jaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld; van deze kwamen er geen meer dan 0,3% voor in de pravastatinegroep vergeleken met de placebogroep.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen en slapeloosheid.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbel zien).

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: dyspepsie/brandend maagzuur, buikpijn, misselijkheid/braken, obstipatie, diarree, flatulentie.

Huid-en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, huiduitslag, urticaria, hoofd/haarafwijkingen (inclusief alopecia).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: abnormaal urineren (waaronder dysurie, frequentie, nocturie).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele stoornis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

Bijzondere klinische gebeurtenissen

Skeletspieren: tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. musculoskeletale pijn waaronder arthralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK spiegels gemeld. De frequentie van myalgie (1,4% pravastatine versus 1,4% placebo) en spierzwakte (0,1% pravastatine versus $< 0,1\%$ placebo) en de incidentie van CK spiegels $> 3 \times$ ULN en $> 10 \times$ ULN in de "Cholestrol and Recurrent Events (CARE) studie, "West of Scotland Coronary Prevention" (WOSCOP) studie en de "Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) studie was gelijk aan die bij placebo (1,6% pravastatine versus 1,6% placebo en respectievelijk 1,0% pravastatine versus 1,0%

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 11

placebo) (zie rubriek 4.4).

Lever effecten

Verhogingen van serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langlopende, placebogecontroleerde studies CARE, WOSCOP en LIPID, traden duidelijke ALT en AST afwijkingen (> 3 x ULN) met een vergelijkbare frequentie (< 1,2%) in beide behandelingsgroepen op.

Postmarketing

Aanvullend op bovenstaande bijwerkingen zijn voor pravastatine na marktintroductie de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: perifere polyneuropathie, in het bijzonder indien het gedurende langere tijd wordt gebruikt, paresthesie.

Niet bekend: myasthenia gravis.

Oogaandoeningen

Niet bekend: oculaire myasthenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: overgevoelighedsreacties: anafylaxie, angio-oedeem, lupus erthematoses-achtig syndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, myopathie (zie rubriek 4.4); myositis, polymyositis.

Soms: peesstoornissen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd door een breuk.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Lichtgevoelighedsreactie.

Zeer zeldzaam: dematomyositis.

Onbekend: huiduitslag inclusief – lichenoïde huiduitslag.

Klasse effecten

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 12

- nachtmerries
- geheugenverlies
- depressie
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Musculoskeletale aandoeningen

Frequentie niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tot op heden is er beperkte ervaring met pravastatine overdoseringen. Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosering. In geval van een overdosering dient de patiënt symptomatisch en met ondersteunende maatregelen behandeld te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Lipide modifierende middelen, regulier/ HMG CoA reductaseremmers ATC-code: C10AA03

Werkingsmechanisme

Pravastatine is een competitieve remmer van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductase. Dit enzym katalyseert de vroege snelheidsbepalende stap in de cholesterolbiosynthese. Pravastatine werkt op twee manieren. Ten eerste resulteert de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase activiteit in een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakten, met als gevolg een verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-C.

Ten tweede verlaagt pravastatine de LDL productie door de hepatische aanmaak van VLDL-cholesterol, een precursor van LDL-C, te remmen.

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 13

Bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatinenatrium de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-C, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden. De hoeveelheden HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Primaire preventie

De WOSCOPS was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6.595 mannelijke patiënten in de leeftijd van 45 tot 64 jaar met matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder MI in anamnese. De gemiddelde behandelduur was 4,8 jaar. Patiënten werden naast een dieet behandeld met een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine of met placebo. In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een verminderde kans op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal MI (de relatieve risico reductie [RRR], was 31%; $p=0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% in de pravastatinegroep). De effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire events werden merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur;
- een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair event (RRR 32% ($p=0,03$);
- als de risicofactoren in ogenschouw werden genomen, werd ook een RRR van 24% ($p=0,039$) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden;
- een vermindering van het relatieve risico om revascularisatieprocedures van het hart (bypass operatie van coronaire vaten of coronaire angioplastiek) te moeten ondergaan met 37% ($p=0,009$) en voor coronaire angiografie met 31% ($p=0,007$).

Het voordeel van de behandeling op de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, deze konden niet in de studie worden ingesloten.

Gezien de afwezigheid van gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in samenhang met een triglyceride spiegel hoger dan 6 mmol/l (5,3 g/l) na een 8 weken durend dieet, is in deze studie het voordeel van behandeling met pravastatine bij deze patiënten niet vastgesteld.

Secundaire preventie

De LIPID studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine 40 mg éénmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9.014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serum cholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol van 155 tot 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol is 219 mg/dl [5,66 mmol/l] en met variabele triglyceridenwaarden tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l]). In de voorafgaande 3-36 maanden hadden zij een MI of instabiele angina pectoris.

Pravastatine verminderde het relatieve risico op sterfte door coronaire hartziekten significant met 24% ($p=0,0004$, met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% in de pravastatinegroep), het relatieve risico op coronaire complicaties (sterfte a.g.v. coronaire hartziekten of niet-fataal MI) met 24%

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 14

($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p < 0,0001$). In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een vermindering van zowel het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ($p < 0,0001$) en op cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($p < 0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op het ondergaan van cardiovasculaire revascularisatieprocedures (coronary artery bypass grafting (CABG) of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)) met 20% ($p < 0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op beroerte met 19% ($p = 0,048$).

De CARE studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine 40 mg éénmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4.159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol < 240 mg/dl) die een MI doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Pravastatine verminderde significant:

- de kans op herhaling van een coronair event (sterfte a.g.v. coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct) met 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3% pravastatine 10,4%);
- het relatieve risico dat revascularisatieprocedures van het hart (CABG of PTCA) moesten worden ondergaan met 27% ($p < 0,001$).

Het relatieve risico op een beroerte werd tevens verminderd met 32% ($p = 0,032$) en de kans op een gecombineerde CVA of TIA met 27% ($p = 0,02$).

Het voordeel van de behandeling op de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 75 jaar, deze konden niet in de CARE en LIPID studies worden ingesloten.

Gezien de afwezigheid van gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in samenhang met een triglyceride spiegel hoger dan 4 mmol/l (3,5 g/l) of meer dan 5 mmol/l (4,45 g/l) na een 4 of 8 weken durend dieet, is in de CARE en respectievelijk de LIPID studie het voordeel van behandeling bij deze patiënten niet vastgesteld.

In de CARE en LIPID studies kreeg ongeveer 80% van de patiënten acetylsalicylzuur (ASA) als onderdeel van hun behandelingschema.

Hart- en niertransplantatie

De werkzaamheid van pravastatine bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na:

- een harttransplantatie is beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n = 97$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met pravastatine (20-40 mg) of geen pravastatine, en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische belasting na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar ($p = 0,025$), en verminderde het risico van coronaire vasculopathie in het transplantaat zoals bepaald met angiografie en bij autopsie ($p = 0,049$).
- een niertransplantatie was gedurende 4 maanden onderzocht in één prospectief, niet-

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 15

gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek (n=48). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met wel of geen pravastatine (20 mg) en een standaard immunosuppressief behandelschema van ciclosporine en prednison. Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant zowel de incidentie van meerdere afstotingsepisodes alsook de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsperiodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (8-18 jaar)

Een dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 214 pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie is in 2 jaar uitgevoerd. Kinderen (8 tot 13 jaar) zijn gerandomiseerd naar placebo (n=63) of 20 mg pravastatine per dag (n=65) en de adolescenten (14 tot 18 jaar) zijn gerandomiseerd naar placebo (n=45) of 40 mg pravastatine per dag (n=41).

In deze studie was één ouder geïnccludeerd met ofwel een klinische of moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde baseline LDL-C waarde was 239 mg/dl (6,2 mmol/l) en 237 mg/dl (6,1 mmol/l) bij de pravastatinegroep (range van 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) en placebogroep (154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Er was een significante daling van het gemiddelde LDL-C van 22,9% en tevens van het totale cholesterol (17,2%) vanuit de gepoolde analysegegevens van zowel kinderen als adolescenten gelijk aan de aangetoonde werkzaamheid bij volwassenen met 20 mg pravastatine.

Het effect van de werking van de pravastatinebehandeling in de twee leeftijdsgroepen waren gelijk. De gemiddelde bereikte LDL-C was 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) bij de pravastatinegroep vergeleken met 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) bij de placebogroep. Bij patiënten die pravastatine kregen toegediend werden er relatief geen verschillen gezien in endocriene parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (vrouwen) of testosteron (mannen)] in vergelijking met de placebogroep. Er zijn geen verschillen in ontwikkeling, veranderingen in testikelvolume of veranderingen in Tanner score in vergelijking met de placebogroep. Het streven van deze studie om verschillen te vinden tussen de twee behandelgroepen was laag.

De werkzaamheid op lange termijn van pravastatine bij kinderen om de morbiditeit en mortaliteit als volwassenen te verminderen is niet aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek serumwaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de systemische beschikbaarheid ongeveer 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal verlaagt de systemische beschikbaarheid, maar het cholesterol verlagend effect is onafhankelijk van inname met of zonder voedsel.

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine het first-pass extractie in de lever, de belangrijkste

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 16

werkingsplaats en de plaats waar de belangrijkste cholesterolsynthese en LDL-C klaring plaatsvindt. In vitro studies hebben laten zien dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen.

Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben plasmabepalingen van pravastatine slechts beperkte waarde.

De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie

De eiwitbinding van pravastatine is ongeveer 50%.

Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Metabolisme en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 en het is ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne, maar een substraat van andere transporteiwitten.

Ongeveer 20% van de toegediende orale dosis wordt in de urine uitgescheiden en 70% in de feces.

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van oraal toegediend pravastatine ligt tussen 1,5 en 2 uur.

Na intraveneuze toediening is er 47% renale klaring en 53% klaring via galexcretie en biotransformatie.

Het belangrijkste degradatieproduct is de 3 α -hydroxy-isomeer. Deze metaboliet is in vitro 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan pravastatine.

De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, dit wijst op tubulaire secretie.

Risicogroepen

Paediatrische populatie

Gemiddelde C_{max} en AUC waarden van pravastatine bij paediatrische patiënten gepoold over leeftijd en geslacht waren gelijk aan de waarden van volwassenen na een dosis van 20 mg.

Leverfalen

De systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten is bij patiënten met alcoholische cirrose ongeveer 50% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfalen

Er werden geen significante wijzigingen waargenomen bij patiënten met mild nierfalen.

Echter ernstige en matig ernstige nierinsufficiëntie kan leiden tot een tweevoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere risico's voor de patiënt dan die verwacht kunnen worden als gevolg van het

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 17

farmacologisch werkingsmechanisme. Dit is gebaseerd op conventionele veiligheids-farmacologische, herhaalde-dosis-toxiciteits en reproductietoxiciteits studies.

Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine hepatotoxiciteit en myopathie in verschillende maten kan veroorzaken. In het algemeen waren substantiële effecten op deze weefsels pas zichtbaar bij doses van 50 maal of hoger de maximale humane mg/kg dosis.

In vitro en *in vivo* studies naar genetische toxiciteit gaven geen aanwijzing voor potentiële mutageniteit.

In een carcinogeniteits-onderzoek gedurende 2 jaar met pravastatine in doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (≥ 310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen) bij muizen werd er voor beide dosering in zowel mannetjes als vrouwtjes een statistisch significante toename in incidentie van hepatocellulaire carcinomen gezien en van longadenomen bij alleen vrouwtjes. In een 2-jaar durende studie waarbij ratten pravastatine doseringen kregen van 100 mg/kg/dag (= 125 keer de maximale humane dosering), werd bij alleen de mannetjes een significante toename gezien van de incidentie van hepatocellulair carcinomen.

Bij toedienen van 5 tot 45 mg/kg/dag aan juveniele ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) werd verdunning van het corpus callosum waargenomen bij serumpravastatinewaarden van ongeveer ≥ 1 maal (AUC) de maximale pediatrie en volwassen dosering van 40 mg. Bij pravastatinewaarden van ongeveer 2 maal (AUC) de humane dosis van 40 mg, werden neurologische gedragsstoornissen waargenomen (verhoogde schrikreactie en meer fouten in water doolhof-leren). Er werd geen verdunning in het corpus callosum gezien bij ratten waarbij pravastatine (≥ 250 mg/kg/dag) werd toegediend vanaf PND 35 gedurende 3 maanden, wat kan duiden op toegenomen overgevoeligheid bij jongere ratten. De oorzaak en significantie van de verdunning van het corpus callosum en de gedragsneurologische effecten bij juveniele ratten zijn niet bekend.

Gewijzigde eindpunten voor sperma en verminderde vruchtbaarheid werden waargenomen bij mannetjes bij 335 maal (AUC) de menselijke dosering. De "no-observed-effect-levels" voor reproductie eindpunten waren 1 (man) en 2 (vrouw) maal (AUC) de humane dosis van 40 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg
Lactose
Povidon (PVP-K30)
Crospovidon
Calciumwaterstoffosfaat (E341)
Rood ijzeroxide (E172)
Natriumstearylfumaaraat
Microkristallijne cellulose (E460)

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 18

Natriumcroscarmellose (E466)

20 mg

Lactose

Povidon (PVP-K30)

Crospovidon

Calciumwaterstoffosfaat (E341)

Geel ijzeroxide (E172)

Natriumstearylfumaraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E466)

40 mg

Lactose

Povidon (PVP-K30)

Crospovidon

Calciumwaterstoffosfaat (E341)

Chinolinegeel (E104)

Brilliant Blue FCF (E133)

Natriumstearylfumaraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Natriumcroscarmellose (E466)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg

Transparante PVC-PE-PVdC/Alu blisterverpakkingen: 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten

**PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 10 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 20 MG
PRAVASTATINENATIUM RATIOPHARM 40 MG
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 22 maart 2023

1.3.1 : productinformatie

Bladzijde : 19

20 mg

Transparante PVC-PE-PVdC/Alu blisterverpakkingen: 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten

40 mg

Transparante PVC-PE-PVdC/Alu blisterverpakkingen: 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 en 100 tabletten en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 106528, 10 mg
RVG 106529, 20 mg
RVG 106530, 40 mg

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2011

Datum van laatste hernieuwing: 30 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 28 maart 2023.

0323.19v.EV