


Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 1 van 15

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatinenatrium Aurobindo 20 mg, tabletten  
Pravastatinenatrium Aurobindo 40 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg of 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect:

20 mg: Elke tablet bevat 134,02 mg lactosemonohydraat.  
40 mg: Elke tablet bevat 268,05 mg lactosemonohydraat.

20 mg: Elke tablet bevat 1,05 mg natrium.

40 mg: Elke tablet bevat 2,1 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

#### 20 mg tabletten:

Gele, capsulevormige, biconvexe, gevlekte, niet-omhulde tabletten beide zijden voorzien van een breukgleuf, met inscriptie 'Y' aan de ene kant en '61' aan de andere kant. De grootte is 11,1 mm bij 5,6 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### 40 mg tabletten:

Gele, capsulevormige, biconvexe, gevlekte, niet-omhulde tabletten beide zijden voorzien van een breukgleuf, met inscriptie 'Z' aan de ene kant en '18' aan de andere kant. De grootte 14,1 mm bij 7 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### 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**

Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 2 van 15

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die eerder een myocardinfarct 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 Pravastatinenatrium Aurobindo, 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.

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

**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 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 voor de leeftijdsgroep van 8-13 jaar is 10-20 mg éénmaal daags, aangezien doseringen hoger dan 20 mg niet zijn onderzocht bij deze leeftijdsgroep; en voor de leeftijdsgroep van 14-18 jaar dagelijks 10-40 mg. (Voor meisjes en adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zie rubriek 4.6; voor de studieresultaten, zie rubriek 5.1).


Er is geen klinische data beschikbaar over kinderen jonger dan 8 jaar oud.

**Oudere patiënten:** voor deze patiënten is geen dosisaanpassing nodig tenzij er predisponerende risicofactoren zijn (zie 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 Pravastatinenatrium Aurobindo op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindende hars (bijv. colestyramine, colestipol). Pravastatinenatrium Aurobindo 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).

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 3 van 15

De aanbevolen doseringen zijn allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een andere sterkte beschikbaar.

#### 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

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 die nog niet in de pubertijd zijn dient de arts voor aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's van de behandeling te maken.


**Leverstoornissen:** zoals met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminase spiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminase waarden 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 rhabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spiersymptomen 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 rhabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door 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

Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 4 van 15

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 geweest van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na de behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogde serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks het staken van de behandeling met statine.

Het risico en de ernst van skeletspieraandoeningen tijdens statine therapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, die een interactie kunnen geven, zoals ciclosporine, claritromycine en andere macrolides of niacin. 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.

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.

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).

#### Creatinine kinase meting en interpretatie:

Routinematige monitoring van creatinekinase (CK) of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld 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 x 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

Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 5 van 15

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 al is de toename van  $\text{CK} \leq 5 \times \text{ULN}$ . 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.

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 [productnaam] moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

#### Interstitiële longziekte:

In uitzonderlijke gevallen is interstitiële longziekte gemeld bij sommige statines, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Dit kan zich manifesteren als dyspnoe, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met statines afgebroken worden.

#### 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  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

#### Lactose:

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

## 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 dient te worden (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, is zorgvuldige klinische CK monitoring bij deze patiënten een vereiste.

Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 6 van 15

**Colestyramine/Colestipol:** gelijktijdige toediening resulteerde in een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine van ongeveer 40 tot 50%. Er was geen klinisch significante afname in biologische beschikbaarheid of therapeutisch effect wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na cholestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend (zie rubriek 4.2).

**Ciclosporine:** gelijktijdig gebruik van pravastatine en cyclosporine 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-antagonisten:** Net als met andere HMG-CoA reductaseremmers, kan de start van de behandeling of dosisverhoging van pravastatine bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonist (bijvoorbeeld warfarine of een andere coumarine) resulteren in een toename van de International Normalised Ratio (INR). Staken of down-titratie van pravastatine kan resulteren in een daling van INR. In dergelijke situaties is de juiste 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 C<sub>max</sub> (121%) waargenomen. In een vergelijkbaar onderzoek met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110%) en C<sub>max</sub> (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 beschikbaarheids parameters 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).

**Colchine:** 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 drievoudige verhoging van de pravastatine AUC en C<sub>max</sub> 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 wordt gehaald.



<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 7 van 15

**Lenaliomide:** er is een verhoogd risico op rhabdomyolyse wanneer statines worden gecombineerd met lenalidomide. Een versterkte klinische en biologische monitoring is met name gerechtvaardigd tijdens de eerste weken van de behandeling.

**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 gecontraïndiceerd en dient alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd te 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 mogelijk risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

**Borstvoeding:** pravastatine wordt voor een geringe hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk, daarom is pravastatine gecontraïndiceerd 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 problemen tijdens de behandeling.

#### 4.8 Bijwerkingen


De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende 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, slapeloosheid.

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 8 van 15

Oogaandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: pruritis, huiduitslag, urticaria, (hoofd)haarafwijkingen (inclusief alopecia)

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksueel dysfunctioneren.

Algemene aandoeningen:

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 x ULN en > 10 x ULN in CARE, WOSCOPI en LIPID was gelijk aan die bij placebo (1,6% pravastatine versus 1,6% placebo en respectievelijk 1,0% pravastatine versus 1,0% placebo) (zie rubriek 4.4).

Lever effecten: verhogingen van serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langlopende, placebo-gecontroleerde studies CARE, WOSCOPI en LIPID, traden duidelijke ALT en AST afwijkingen (> 3 x ULN) met een vergelijkbare frequentie ( $\leq 1,2\%$ ) 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 erythematoses-achtig syndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen:


Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen.



<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 9 van 15

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

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

Niet bekend: Spierscheuring.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: Lichtgevoeligsheidsreactie.

Zeer zeldzaam: dematomyositis.

Onbekend: huiduitslag inclusief – lichenoïde huiduitslag.

Klasse effecten:

- 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/m<sup>2</sup>, 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](http://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 groep:** serum lipidenverlagers/cholesterol- en triglyceridenverlagers/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 de 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-cholesterol.

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 10 van 15

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

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

### **Klinische werkzaamheid:**

#### *Primaire preventie*

De “West of Scotland Coronary Prevention Study (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 de 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 “Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (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 9014 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 myocardinfarct 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% ( $p < 0,0001$ ); 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% ( $p < 0,0001$ );

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 11 van 15

- 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 “Cholesterol and Recurrent Events (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 myocardinfarct 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 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-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek ( $n = 48$ ). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met wel of geen pravastatine (20 mg) en een standaard immuunsuppressief behandelingschema 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 afstotingsepisodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

#### *Kinderen en jongeren (8-18 jaar):*

Een dubbel-blind, placebo gecontroleerd, onderzoek bij 214 pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolaemie is uitgevoerd gedurende 2 jaar. Kinderen (8-13 jaar) werden gerandomiseerd voor placebo ( $n=63$ ) of 20 mg pravastatine per dag ( $n=65$ ) en de adolescenten (14-18 jaar) werden gerandomiseerd voor placebo ( $n=45$ ) of 40 mg pravastatine per dag ( $n=41$ ).

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 12 van 15

Inclusie in dit onderzoek vereiste één ouder met of een klinische of een moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 6,2 mmol/l (239 mg/dl) en 6,1 mmol/l (237 mg/dl) bij pravastatine (interval: 3,9-10,5 mmol/l [151-405 mg/dl]) en placebo (interval: 4,0-9,7 mmol/l [154-375 mg/dl]). Er was een significante gemiddelde daling van het LDL-C van 22,9% als ook van het totaal cholesterol (17,2%) bij de analyse van de samengevoegde gegevens bij zowel kinderen als adolescenten, gelijk aan de getoonde effectiviteit bij volwassenen met 20 mg pravastatine.

Het effect van de behandeling met pravastatine was gelijk in beide leeftijdsgroepen. Het gemiddelde bereikte LDL-C was 4,8 mmol/l (186 mg/dl) (interval: 1,7-9,4 mmol/l [67-363 mg/dl]) bij de pravastatinegroep vergeleken met 6,1 mmol/l (236 mg/dl) (interval: 2,7-11,3 mmol/l [105-438 mg/dl]) bij de placebogroep. Bij personen die pravastatine kregen werden ten opzichte van placebo geen verschillen gezien in de onderzochte endocrinologische parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (meisjes) of testosteron (jongens)]. Er waren ten opzichte van placebo geen verschillen op het gebied van ontwikkeling, testiculair volume of Tanner scores. De 'power' van deze studie om een verschil tussen de twee behandelingsgroepen aan te tonen was laag.

De lange-termijn effectiviteit van de behandeling met pravastatine in de kinderjaren met betrekking tot morbiditeit en mortaliteit als volwassene is niet vastgesteld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie:

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek plasmawaarden 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 first-pass extractie in de lever, de belangrijkste werkingsplaats en de plaats waar de belangrijkste cholesterolsynthese en LDL-cholesterol 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.

Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2402      Pag. 13 van 15

Na intraveneuze toediening is er 47% renale klaring en 53% klaring via galexcretie en biotransformatie. Het belangrijkste degradatieproduct is de 3 $\alpha$ -hydroxy-isomeer. Deze metabooliet 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:**

Pediatische patiënten: de gemiddelde C<sub>max</sub> en AUC waarden bij pediatische patiënten, samengevoegd voor leeftijd en geslacht, waren vergelijkbaar met de waarden waargenomen bij volwassenen na een orale dosis van 20 mg.

Leverfalen: de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metaboolieten 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 metaboolieten.

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


Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine in verschillende mate hepatotoxiciteit en myopathie 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 bij muizen met pravastatine in doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag ( $\geq$  310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen), werd er voor beide doseringen bij zowel mannetjes als vrouwtjes een statistisch significante toename in incidentie van hepatocellulaire carcinomen gezien en bij alleen de vrouwtjes van longadenomen. 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  $\geq$  1 maal (AUC) de maximale pediatische 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 ( $\geq$  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.

<b>Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 14 van 15

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Zwaar magnesiumoxide  
Croscarmellosenatrium  
Geel ijzeroxide (E172)  
Povidon K 30  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.  
HDPE-fles: De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Pravastatinenatrium Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in polyamide/aluminium/PVC/ aluminium blisterverpakkingen van 1, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 en 500 tabletten en witte ondoorzichtige HDPE flessen met silicagel droogmiddel in de dop van polypropyleen van 30, 100, 250, 500 en 1000 (Ziekenhuisverpakking) 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**

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN, Baarn  
Nederland

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



Pravastatinenatrium Aurobindo 20, 40 mg, tabletten RVG 110015, 110016	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2402      Pag. 15 van 15

Pravastatinenatrium Aurobindo 20 mg: RVG 110015  
Pravastatinenatrium Aurobindo 40 mg: RVG 110016

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2012  
Datum van laatste verlenging: 24 juli 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 27 maart 2024.