

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatine Na Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten  
Pravastatine Na Mylan 20 mg, filmomhulde tabletten  
Pravastatine Na Mylan 40 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Pravastatine Na Mylan 10 mg tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.  
Elke Pravastatine Na Mylan 20 mg tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.  
Elke Pravastatine Na Mylan 40 mg tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Pravastatine Na Mylan 10 mg tablet bevat 49,5 mg lactose.  
Elke Pravastatine Na Mylan 20 mg tablet bevat 99,4 mg lactose.  
Elke Pravastatine Na Mylan 40 mg tablet bevat 197,0 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Pravastatine Na Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten:  
Roze-perzikkleurige, capsulevormige tabletten met inkepingen en met "10" op de ene zijde.

Pravastatine Na Mylan 20 mg, filmomhulde tabletten:  
Gele, capsulevormige tabletten met inkepingen en met "20" op de ene zijde.

Pravastatine Na Mylan 40 mg, filmomhulde tabletten:  
Gele, capsulevormige tabletten met inkepingen en met "40" op de ene zijde.

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

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 paragrafen 4.2, 4.5 en 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

Voorafgaand aan de behandeling met pravastatine tabletten, 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 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).

### Pediatrische patiënten (8-18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanbevolen dosering voor de leeftijdsgroep van 8-13 jaar is 10-20mg éénmaal daags, aangezien doseringen hoger dan 20 mg niet zijn onderzocht bij deze leeftijdsgroep; en voor de leeftijdsgroep van 14-18 jaar dagelijks 10-40mg. (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 in kinderen jonger dan 8 jaar.

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

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

#### Wijze van toediening

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een 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 borstvoeding (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.

#### Pediatrische patiënten

Bij kinderen die nog niet in de pubertijd zijn dient de arts voor aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging 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 post-marketing meldingen van fataal en niet-fataal leverfalen in patiënten die statines, waaronder pravastatine, gebruiken. Als ernstige leverbeschadiging met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt gedurende behandeling met pravastatine, onderbreek de behandeling dan direct. Hervat de behandeling met pravastatine niet als geen alternatieve oorzaak gevonden wordt.

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 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 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 actieve stof (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), bijvoorbeeld door de dosering en de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties. Alhoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren zoals hoge leeftijd ( $>65$ ), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierfunctiestoornis het risico op 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).

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, clarithromycine en overige macrolides of niacine. 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 nadat de behandeling met fusidinezuur worden gestopt. Bij patiënten waarbij het gebruik van systemische fusidinezuur als belangrijk wordt beschouwd, dient de behandeling met statines te worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkelen dodelijk) bij patiënten die gelijktijdig fusidinezuur en statines gebruikten (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer ze last krijgen van enig teken van spierzwakte, pijn of gevoeligheid.

Statine therapie kan opnieuw worden gestart zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur.

Gevalen van myopathie, waaronder ook rhabdomyolyse, zijn gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van pravastatine en colchicine, en voorzichtigheid is geboden wanneer pravastatine met colchicine wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

Bij uitzondering, waarbij verlengde systemische fusidinezuur noodzakelijk is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties dient het gelijktijdig gebruik van dit middel en fusidinezuur te worden overwogen op een case-by-case basis en onder zorgvuldig medisch toezicht.

#### Creatinine kinase meting en interpretatie

Routinematige monitoring van creatine kinase (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 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 uitgangs CK-waarden kunnen ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

#### Tijdens de behandeling

Er zijn meldingen geweest van een immuun-gemedieerde necrotisering myopathie (IMNM) tijdens of na de behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekarakteriseerd door voortdurende proximale spierzwakte en verhoogde serum creatine kinase niveaus, welke voortduren ondanks het staken van de behandeling met statines.

#### Interstitiële longaandoening

Er zijn bij uitzondering met enkele statines gevallen van interstitiële longaandoeningen gemeld, vooral bij langdurige therapie (zie rubriek 4.8). Kenmerken hiervan zijn onder andere dyspnoe, niet-productieve hoest en afname van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien verdenking bestaat op de ontwikkeling van interstitiële longziekte, dient de statinetherapie te worden gestaakt.

#### 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.

#### Pravastatine Na Mylan bevat lactose

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

Dit geneesmiddel bevat ook minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **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.

#### 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).

#### Cyclosporine

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

Zoals bij andere HMG-CoA reductase remmers, kan de start van de behandeling of dosisverhogende titratie met pravastatine bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of andere coumarine anticoagulantia) leiden tot een verhoging in International Normalised Ratio (INR). Staken of dosisverlagende titratie met pravastatine kan leiden tot een afname in INR. Bij dit soort situaties is gepaste controle van INR nodig.

#### Macrolides

Macrolides kunnen bij het gelijktijdig gebruik met pravastatine een toename van systemische blootstelling veroorzaken. Men dient voorzichtig met macrolide antibiotica (zoals erythromycine, clarithromycine, roxithromycine) in verband met verhoogd risico op myopathie.

In een van de twee interactiestudies met pravastatine en erythromycine werd een statistisch significante verhoging van pravastatine AUC (70%) en de  $C_{max}$  (121%) gezien. In een gelijksoortige studie met clarithromycine werd een statistische significante toename in de AUC (110%) en de  $C_{max}$  (127%) gezien. Hoewel deze wijziging gering waren, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen wanneer pravastatine samen met erythromycine of clarithromycine wordt gegeven.

#### 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 worden vergroot door het gelijktijdig gebruik van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (of dit farmacodynamisch of farmacokinetisch is of beide) is niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkelen dodelijk) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Wanneer behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met pravastatine te worden gestaakt tijdens de behandeling met fusidinezuur (Zie rubriek 4.4).

#### Colchicine

Waarschuwing voor gebruik: Vanwege het toegenomen risico op myopathie/rhabdomyolyse wordt klinische en biologische monitoring geadviseerd, vooral wanneer gestart wordt met gelijktijdig gebruik van pravastatine en colchicine.

#### Nicotinezuur

Het risico op spier toxiciteit is verhoogd als statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur. In een studie werd gerapporteerd dat myopathie en rhabdomyolyse vaker

voorkwamen bij Chinese patiënten die gelijktijdig nicotinezuur met laropirant en nicotinezuur gebruikten, dan bij Kaukasiërs.

#### Rifampicine

In een interactiestudie waar pravastatine gelijktijdig werd toegediend met rifampicine, werd een bijna 3-voudige toename van pravastatine AUC- en  $C_{max}$ -waarden geobserveerd. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer behandeling met pravastatine en rifampicine gecombineerd wordt en beide middelen op dezelfde tijd gegeven worden. Als de dosering van deze middelen ten minste twee uur uit elkaar ligt wordt geen interactie verwacht.

#### Lenalidomide

Er is een verhoogd risico op rabdomyolyse wanneer statines gecombineerd worden met lenalidomide. Verscherpte klinische en biologische monitoring is vereist, voornamelijk gedurende 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Pravastatine 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 mogelijk risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Pravastatine is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3). Een geringe hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### **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 verstoringen in het zicht tijdens de behandeling.

### **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: 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 ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### *Klinische studies*

Pravastatine natrium 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

#### Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbelzien)

#### 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)

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksueel disfunctioneren

#### 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  $> 3$  x ULN en  $> 10$  x ULN in CARE, WOSCOPS 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, placebogecontroleerde studies CARE, WOSCOPS 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:

#### Immuunsysteemaandoeningen

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

#### Zenuwstelselaandoeningen

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

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis

#### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose  
Onbekend: fataal en niet-fataal leverfalen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensitiviteitsreactie  
Zeer zelden: dermatomyositis  
Onbekend: uitslag, waaronder ook lichenoïde reactie

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Zeer zelden: rbdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myogloburie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis;  
Soms: peesafwijkingen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd door ruptuur  
Onbekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

#### *Klasse effecten*

- Nachtmerries;
- geheugenverlies;
- depressie;
- exceptionele 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 bij 5,6 mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

#### Skeletspierstelselaandoeningen

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: 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 celoppervlakken, met als gevolg een verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol. 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 en veiligheid

##### *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 myocardinfarct (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 % ( $p<0,0001$ );
- 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 pravastatinenatrium (20-40 mg) of geen pravastatine, en een standaard immunosuppressief behandelingschema van cyclosporine, 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 pravastatinenatrium (20 mg) en een standaard immunosuppressief behandelschema van cyclosporine 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.

#### Pediatrische patiënten (8-18 jaar)

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, onderzoek bij 214 pediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie 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).

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/dl [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 cholesterolverlagend 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 cholesterol synthese en LDL-cholesterol kleding 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.

#### Biotransformatie 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 $\alpha$ -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

##### *Pediatrische patiënten*

De gemiddelde C<sub>max</sub>- en AUC-waarden bij pediatrische 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 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**

Gebaseerd op gegevens afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, zijn er geen andere risico's voor de patiënt anders dan de verwachte risico's als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme.

Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine hepatotoxiciteit en myopathie in verschillende maten kan veroorzaken. In het algemeen waren meetbare 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 ( $\geq$  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.

Wanneer een dosis van 5 tot 45 mg/kg/dag werd toegediend aan jonge ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80), werd dunner worden van het corpus callosum waargenomen bij serum

pravastatine niveaus van ongeveer  $\geq 1$  keer (AUC) de maximale pediatrische en volwassen dosering van 40 mg. Bij pravastatine niveaus van ongeveer  $\geq 2$  keer (AUC) de 40 mg humane dosering werden neurologische gedragsveranderingen waargenomen (toegenomen schrikreactie en toegenomen fouten bij het leren van het waterdoolhof). Geen dunner worden van het corpus callosum werd waargenomen bij ratten die gedoseerd werden met pravastatine ( $\geq 250$  mg/kg/dag) beginnende PND 35 dagen tot 3 maanden. Dit suggereert gevoeligheid bij jongere ratten. Het gevolg en de significantie van het dunner worden van corpus callosum en de neurologische gedragsveranderingen bij jonge ratten is onbekend.

Veranderde sperma eindpunten en verminderde vruchtbaarheid zijn waargenomen bij mannen bij 335 keer (AUC) de humane doseringen. Het no-observed-effect-level voor voortplantingseindpunten is 1 (mannen) en 2 (vrouwen) keer (AUC) de 40 mg humane dosering.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose  
Natriumcroscarmellose  
Macrogol 8000  
Copovidon  
Magnesiumcarbonaat, zwaar  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Silica, colloidaal watervrij

10 mg tablet:  
Rood ijzeroxide (E172)

20 en 40 mg tabletten:  
Geel ijzeroxide (E172)

#### Filmomhulling

Hydroxypropylcellulose  
Macrogol 400  
Macrogol 3350  
Hypromellose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Pravastatine Na Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten: 2 jaar  
Pravastatine Na Mylan 20 mg, filmomhulde tabletten: 2 jaar  
Pravastatine Na Mylan 40 mg, filmomhulde tabletten: 2 jaar

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

Bewaren beneden 25°C. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/PCTFE-aluminium of PVC/PVDC-aluminiumblisterverpakkingen met 7, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 of 200 tabletten.  
20 en 40 mg tabletten ook blisterverpakkingen met 10 of 14 tabletten.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25  
3752 LB Bunschoten

### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pravastatine Na Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten: RVG 28011  
Pravastatine Na Mylan 20 mg, filmomhulde tabletten: RVG 28012  
Pravastatine Na Mylan 40 mg, filmomhulde tabletten: RVG 28013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2004  
Datum van laatste hernieuwing: 30 november 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 21 april 2018