

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravastatinenatrium 10 mg Pharmachemie, tabletten  
Pravastatinenatrium 20 mg Pharmachemie, tabletten  
Pravastatinenatrium 40 mg Pharmachemie, tabletten

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.  
Elk tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.  
Elk tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect

10 mg tabletten

Elke tablet bevat 52,72mg lactose.

20 mg tabletten

Elke tablet bevat 105,46 mg lactose.

40 mg tabletten

Elke 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, licht holle tablet, met breukgleuf aan beide zijdes.

20 mg tabletten

Licht gele, ronde, licht holle tablet, met breukgleuf aan beide zijdes.

40 mg tabletten

Licht groene, ronde, licht holle tablet, met breukgleuf aan beide zijdes.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**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 (bv. 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 rubriek 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 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).

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

**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 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. colestyramine, colestipol). Pravastatinenatrium 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 pravastatine éénmaal daags en dient titratie naar 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

### Wijze van toediening

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**

Pravastatine is niet onderzocht bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. Behandeling dient niet plaats te vinden wanneer de hypercholesterolemie te wijten is aan verhoogd

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

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***

Net als bij andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminasespiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar het uitgangsniveau zonder dat het nodig was om de behandeling te onderbreken.

Er moet speciale aandacht gegeven worden 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 hoog blijven.

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:***

Net als 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 massale 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 door de dosering en de mogelijkheid van interacties. 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

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 5**

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 serumcreatinenkinase, 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 10 mg, 20 mg en 40 Pharmachemie, 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 bij 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.

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

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

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

*Tijdens de behandeling*

Patiënten moet 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 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.

***Interstitieel longlijden***

Bij uitzondering zijn gevallen van interstitieel longlijden gemeld bij sommige statines, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen onder andere dyspnoe, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Als wordt vermoed dat een patiënt interstitieel longlijden heeft ontwikkeld, moet de statinebehandeling gestopt 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

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

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/m<sup>2</sup>, 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 problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie kunnen dit geneesmiddel beter niet 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 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 colestyramine 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:**

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 antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een andere cumarine) resulteren in een toename van de International Normalised Ratio (INR). De behandeling stoppen of de dosering van pravastatine verlagen kan resulteren in een daling van INR. In dergelijke situaties is een adequate controle van de INR nodig.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 8**

### **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 erythromycine 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 drievoudige verhoging van de pravastatine AUC en Cmax waargenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van pravastatine tot rifampicine als beide tegelijkertijd worden gegeven. Indien deze middelen minimaal twee uur na elkaar worden toegediend, valt geen interactie te verwachten.



**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 9**

### **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**

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

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 ( $< 1/10.000$ ). 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, slapstoornissen en slapeeloosheid.

***Oogaandoeningen***

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

***Maagdarmstelselaandoeningen***

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: seksueel dysfunctioneren.

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Soms: vermoeidheid.

*Bijzondere klinische gebeurtenissen*

***Skeletspieren***

Tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. musculoskeletale pijn waaronder artralgie, 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  $> 3 \times \text{ULN}$  en  $> 10 \times \text{ULN}$  in de "Cholestolol and Recurrent Events (CARE) studie, "West of Scotland Coronary Prevention" (WOSCOP) studie en de "Long-term

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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% placebo) (zie rubriek 4.4).

***Effecten op de lever***

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:

***Immuunsysteemaandoeningen***

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

***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.

***Maagdarmsstelselaandoeningen***

Zeer zelden: pancreatitis.

***Lever- en galaandoeningen***

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen.

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobinerie, 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: Lichtgevoelighedsreactie.

Zeer zeldzaam: dermatomyositis.

Niet bekend: huiduitslag inclusief – lichenoïde huiduitslag.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 12**

***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: 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.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 13**

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 'hoge dichtheidslipoproteïne'-cholesterol (HDL) 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-cholesterol: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder myocardinfarct (MI) in anamnese. De gemiddelde behandelduur was 4,8 jaar. Patiënten werden naast een dieet behandeld met een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatinenatrium 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 pravastatinenatrium 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.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

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 MI 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 pravastatinenatrium 40 mg éénmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal MI 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

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

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 immunosuppressief 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 afstotingsperiodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3

### ***Pediatrische patiënten***

#### *Kinderen en adolescenten (8-18 jaar)*

Een dubbel-blind, placebo gecontroleerd, 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/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 serumwaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

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 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 faeces.

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***

Pediatrie patiënten

De gemiddelde C<sub>max</sub> en AUC waarden bij pediatrie 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



**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metaboliëten.

### **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 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 ( $\geq 310$  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.

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 pediatrische 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.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

10 mg

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 28 februari 2024**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

Lactose  
Povidon (PVP K-30)  
Crospovidon  
Calciumwaterstoffosfaat(E341)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Natriumstearylfumaraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose (E466)

20 mg  
Lactose  
Povidon (PVP K-30)  
Crospovidon  
Calciumwaterstoffosfaat (E341)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Natriumstearylfumaraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Natriumcroscarmellose (E466)

40 mg  
Lactose  
Povidon (PVP K-30)  
Crospovidon  
Calciumwaterstoffosfaat (E341)  
Chinolinegeel (E104)  
Briljantblauw 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.

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 19**

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

10 mg

Transparante PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking met 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 tabletten.  
Ziekenhuisverpakking met 50 (x 1 eenheidsdosis) tabletten

20 mg

Transparante PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking met 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 tabletten.

Ziekenhuisverpakking met 50 (x 1 eenheidsdosis) tabletten

40 mg

Transparante PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking met 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 tabletten.

Ziekenhuisverpakking met 50 (x 1 eenheidsdosis) 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**

Pharmachemie BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

Pravastatinenatrium 10 mg Pharmachemie, tabletten, is in het register ingeschreven onder RVG 28925  
Pravastatinenatrium 20 mg Pharmachemie, tabletten, is in het register ingeschreven onder RVG 28926  
Pravastatinenatrium 40 mg Pharmachemie, tabletten, is in het register ingeschreven onder RVG 28927

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

**PRAVASTATINENATRIUM 10 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 20 MG PHARMACHEMIE  
PRAVASTATINENATRIUM 40 MG PHARMACHEMIE  
tabletten**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 28 februari 2024**

**Bladzijde : 20**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 februari 2004

Datum van laatste verlenging: 8 november 2008

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 maart 2024.

0224.23v.FN