
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. Naam van het geneesmiddel

Pravastatinenatrium Sandoz 10 mg, tabletten
Pravastatinenatrium Sandoz 20 mg, tabletten
Pravastatinenatrium Sandoz 40 mg, tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,0666 mmol (1,532 mg) natrium.

Elke tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,1332 mmol (3,064 mg) natrium.

Elke tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,2664 mmol (6,128 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Tablet.

10 mg tabletten:

Een gele, langwerpige, biconvexe tablet met breukstreep aan de zijkant met code P 10.
De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

20 mg tabletten:

Een gele, langwerpige, biconvexe tablet met breukstreep aan de zijkant met code P 20.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

40 mg tabletten:

Een gele, langwerpige, biconvexe tablet met breukstreep aan de zijkant met code P 40.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Ter behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, in combinatie met dieetmaatregelen, indien geen adequaat effect wordt verkregen met alleen

dieetmaatregelen en andere niet-farmacologische maatregelen (bijv. lichaamsbeweging en afvallen).

Primaire preventie

Ter verlaging van het risico op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met matige tot ernstige hypercholesterolemie met een verhoogd risico op een eerste cardiovasculair accident, als aanvulling op een dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

Ter verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die in het verleden een myocardinfarct (MI) of onstabiele angina pectoris hebben gehad met een normaal of verhoogd cholesterolniveau, als aanvulling op de correctie van andere risico's (zie rubriek 5.1).

Na transplantatie

Ter vermindering van hyperlipidemie na transplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na orgaantransplantatie (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voordat de behandeling met pravastatine wordt begonnen, moeten secundaire oorzaken van hypercholesterolemie worden uitgesloten en moeten patiënten een cholesterolverlagend dieet krijgen, dat ook tijdens de behandeling gevolgd moet worden.

Pravastatine dient eenmaal per dag oraal ingenomen te worden, bij voorkeur 's avonds, met of zonder voedsel.

Hypercholesterolemie:

De aanbevolen dosering is 10-40 mg pravastatinenatrium eenmaal per dag. Het therapeutische effect is binnen een week zichtbaar en het volledige effect van de gegeven dosering treedt op binnen 4 weken, daarom dient periodiek de lipidenconcentratie gemeten te worden en de dosering dienovereenkomstig te worden aangepast. De maximale dagelijkse dosering is 40 mg pravastatinenatrium.

Cardiovasculaire preventie

De enig bestudeerde start- en onderhoudsdosering in alle preventieve morbiditeits- en mortaliteitsonderzoeken was 40 mg pravastatinenatrium per dag.

Dosering na transplantatie

Na orgaantransplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, wordt een startdosering van 20 mg pravastatinenatrium per dag aanbevolen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de respons van de lipidenparameters kan de dosering, onder nauwlettend medisch toezicht, aangepast worden tot 40 mg pravastatinenatrium (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

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 zijn geen klinische gegevens bij kinderen jonger dan 8 jaar.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosering nodig, tenzij er risicofactoren zijn (zie rubriek 4.4).

Nier- of leverfunctiestoornis

Een startdosering van 10 mg pravastatinenatrium per dag wordt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis of significante leverfunctiestoornis. De dosering dient afhankelijk van de respons van de lipidenparameters en onder medisch toezicht aangepast te worden.

Combinatiebehandeling

De lipidenverlagende effecten van pravastatinenatrium op totaal cholesterol en LDL-cholesterol (LDL-C) worden versterkt als er gecombineerd wordt met galzuurbindende middelen (bijv. colestyramine, colestipol). Pravastatine moet 1 uur voor of 4 uur na deze middelen ingenomen worden (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die ciclosporine gebruiken, met of zonder andere immunosuppressieve geneesmiddelen, dient de behandeling gestart te worden met 20 mg pravastatinenatrium eenmaal per dag en de dosering kan voorzichtig verhoogd worden tot 40 mg pravastatinenatrium (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leverziekte, of een onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasewaarden tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal (ULN) (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. De behandeling is niet geïndiceerd als hypercholesterolemie het gevolg is van een verhoging van het HDL-cholesterol.

Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers wordt de combinatie van pravastatine met fibraten niet aangeraden.

Pediatrische patiënten

Bij pre-puberale kinderen dient de arts voor aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's van de behandeling te maken.

Leverinsufficiëntie

Net als bij andere lipidenverlagende middelen is er een matige verhoging van levertransaminasewaarden waargenomen. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar hun uitgangswaarde zonder dat de behandeling gestopt hoefde te worden. Er moet speciale aandacht worden besteed aan patiënten bij wie verhoogde transaminaseconcentraties in het serum ontstaan. Als alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) stijgen tot voorbij driemaal de bovengrens van normaal en blijvend zijn, dient de behandeling gestaakt te worden.

Er zijn zeldzame postmarketing meldingen van fataal en niet-fataal leverfalen geweest bij patiënten die statines gebruikten, met inbegrip van pravastatine. Indien ernstige leverschade met de klinische symptomen en/of hyperbilirubinemia of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, dient de therapie onmiddellijk te worden onderbroken. Als er geen alternatieve oorzaak gevonden kan worden, dient de behandeling met pravastatine niet opnieuw te worden opgestart.

Pravastatine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of in het verleden een leverziekte hebben gehad.

Spierstoornissen

Net als andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines) kan het gebruik van pravastatine gepaard gaan met beginnende myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse. Myopathie dient overwogen te worden bij elke patiënt onder behandeling met statines met onverklaarde spiersymptomen zoals pijn of gevoeligheid, spierslakte of spierkrampen. In deze gevallen moeten de creatine kinase (CK)-concentraties gemeten worden (zie hieronder). Behandeling met statines zal tijdelijk gestopt moeten worden als de CK-concentratie hoger is dan vijfmaal de ULN of wanneer er ernstige klinische symptomen zijn.

In zeer zeldzame gevallen (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) kan rhabdomyolyse optreden, met of zonder nierinsufficiëntie tot gevolg. Rhabdomyolyse is een acute, potentieel fatale conditie van de skeletspieren die op elk moment tijdens de behandeling kan optreden en gekenmerkt wordt door massieve spierversletting gepaard gaande met een aanzienlijke toename van de CK-concentratie (gewoonlijk >30 of 40 maal ULN) en kan leiden tot myoglobinurie.

Het risico op myopathie gedurende de statines behandeling lijkt afhankelijk te zijn van de blootstelling en kan daarom variëren per geneesmiddel (als gevolg van lipofiliteit en farmacokinetische verschillen), en ook per dosering en potentie voor geneesmiddelinteracties. Hoewel er bij het voorschrijven van statines geen contra-indicatie is wat spieren betreft, kunnen bepaalde predisponerende factoren zoals hoge leeftijd (>65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierfunctiestoornis het risico op spiertoxiciteit vergroten en daarom dient er een zorgvuldige afweging gemaakt te worden van de voor- en nadelen en moet speciale klinische controle uitgevoerd worden. Voordat bij deze patiënten gestart wordt met de behandeling met statines, dienen CK-metingen te worden uitgevoerd (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.

Het risico en de ernst van spierstoornissen tijdens de behandeling met statines nemen toe bij gelijktijdige toediening van medicijnen die een interactie kunnen geven zoals ciclosporine, clarithromycine en overige macrolides of niacine. Het gebruik van fibraten alleen gaat incidenteel gepaard met myopathie. Gelijktijdig gebruik van een statine en fibraten dient over het algemeen vermeden te worden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van statines en nicotinezuur. Een toename van de frequentie van myopathie is tevens beschreven bij patiënten die andere statines gebruiken in combinatie met remmers van het cytochroom P450 metabolisme. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die nog niet voor pravastatine zijn beschreven (zie rubriek 4.5). Wanneer de spiersymptomen een gevolg zijn van de behandeling met een statine, herstellen deze gewoonlijk na het staken van de statinebehandeling.

Statines, waaronder pravastatine, dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na stoppen van de fusidinezuur behandeling. Bij patiënten waarbij systemische behandeling met fusidinezuur essentieel wordt geacht dient de behandeling met statines te worden stopgezet gedurende de behandeling met fusidinezuur.

Er zijn meldingen van rhabdomyolyse bij patiënten (waaronder enkelen met dodelijke afloop) na gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). De patiënt dient onmiddellijk medisch advies in te winnen op het moment dat er symptomen van spierzwakte, -pijn of gevoeligheid worden ervaren.

Behandeling met statines mag worden hervat 7 dagen na de laatste dosering van fusidinezuur.

In uitzonderlijke gevallen waarbij fusidinezuur langdurig systemisch beschikbaar dient te zijn, zoals voor behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van pravastatine met fusidinezuur enkel per situatie en onder streng medisch toezicht zorgvuldig te worden overwogen.

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan vergroot worden door het gelijktijdig gebruik van pravastatine met colchicine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het toedienen met pravastatine samen met colchicine (zie rubriek 4.5).

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

Creatinekinase (CK) meting en interpretatie

Routinematige controle van (CK) of andere spierenzymconcentraties wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten onder behandeling met statines. Echter, het meten van de CK-gehalten wordt aanbevolen voordat er gestart wordt met de statinebehandeling bij patiënten met bijzondere predisponerende factoren en bij patiënten die spiersymptomen ontwikkelen tijdens de behandeling met statines, zoals hieronder beschreven. Als de uitgangswaarde van het CK significant verhoogd is ($>5 \times \text{ULN}$), dienen de CK-concentraties na ongeveer 5 tot 7 dagen nogmaals gemeten te worden om de resultaten te bevestigen.

Na meting dienen de CK-concentraties geïnterpreteerd te worden in de context van andere potentiële factoren die voorbijgaande spierschade kunnen veroorzaken, zoals inspannende lichaamsbeweging of spierblessures.

Vóór de behandeling: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren zoals een nierfunctiestoornis, hypothyreoïdie, een voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij het gebruik van statines en fibraten, een persoonlijk of familiair verleden met erfelijke spieraandoeningen, of alcoholmisbruik. In deze gevallen moeten CK-concentraties gemeten worden voordat met de behandeling gestart wordt. CK-metingen dienen ook overwogen te worden voordat gestart wordt met de behandeling bij personen ouder dan 70 jaar, in het bijzonder als er predisponerende factoren aanwezig zijn bij deze leeftijdsgroep. Als de uitgangswaarde van het CK significant verhoogd is ($>5 \times \text{ULN}$), dient de behandeling niet gestart te worden en dienen de CK-concentraties na 5 tot 7 dagen nogmaals gemeten te worden. De uitgangswaarde van het CK kan gebruikt worden als referentie voor het geval er tijdens de statinebehandeling een verhoging optreedt.

Tijdens de behandeling: patiënten moeten geïnstrueerd worden om onverklaarde spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen direct te melden. In deze gevallen dienen de CK-concentraties gemeten te worden. Wanneer de CK-concentratie duidelijk verhoogd is ($>5xULN$), dient de statinebehandeling onderbroken te worden. Zelfs wanneer de CK-concentraties $\leq 5xULN$ zijn, maar de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, dient overwogen te worden om te stoppen met de behandeling. Als de symptomen verdwijnen en de CK-concentraties naar normale waarden terugkeren, dan kan overwogen worden om weer te beginnen met de statinebehandeling in de laagste dosering en onder nauwlettend toezicht. Wanneer bij een dergelijke patiënt een erfelijke spierziekte wordt vermoed, dan wordt het hervatten van de statinebehandeling afgeraden.

Interstitiële longaandoening

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

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.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil in wezen zeggen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met myopathie. Een toegenomen risico op spiergerelateerde bijwerkingen, waaronder rhabdomyolyse, is gerapporteerd wanneer fibraten tegelijkertijd worden gebruikt met andere statines. Deze bijwerkingen kunnen met pravastatine niet uitgesloten worden; daarom dient gelijktijdig gebruik van pravastatine en fibraten (bijv. gemfibrozil, fenofibraat) in het algemeen vermeden te worden (zie rubriek 4.4). Als deze combinatie noodzakelijk is, is zorgvuldig klinische en CK-controle van patiënten tijdens de behandeling vereist.

Colestyramine/colestipol

Gelijktijdige toediening resulteerde in een afname van ongeveer 40 tot 50% van de biologische beschikbaarheid van pravastatine. Er was geen klinisch significante afname van de biologische beschikbaarheid of het therapeutische effect wanneer pravastatine 1 uur voor of 4 uur na colestyramine of 1 uur voor colestipol werd ingenomen (zie rubriek 4.2).

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan vergroot worden door het gelijktijdig gebruik van systemische fusidinezuur met statines. Het werkingsmechanismen van deze

interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met een fatale afloop) geweest bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Indien het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de pravastatine behandeling te worden gestaakt tijdens de gehele duur van de fusidinezuur behandeling (**zie ook rubriek 4.4**).

Ciclosporine

Gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename van de plasmaspiegels van pravastatine. Bij sommige patiënten kan de toename van de plasmaspiegels van pravastatine echter groter zijn. Klinische en chemische controle van patiënten die deze combinatie krijgen, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Vitamine K-antagonisten

Net als bij andere HMG-CoA reductase-remmers kan het starten van de behandeling met pravastatine, of het optitreren van de dosis, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine en andere coumarine anticoagulantia) leiden tot een stijging in de International Normalised Ratio (INR). Stopzetting of down-titratie van pravastatine kan resulteren in een daling in de INR. In dergelijke situaties is een passende monitoring van de INR nodig.

Middelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate gemetaboliseerd door cytochroom P450. Daarom kunnen middelen die gemetaboliseerd worden door, of remmers zijn van, het cytochroom P450 systeem toegevoegd worden aan een stabiel regime van pravastatine zonder significante veranderingen in de plasmaspiegels van pravastatine te veroorzaken, zoals ook bij andere statines is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek gedemonstreerd voor verschillende middelen, in het bijzonder substraten/remmers van CYP3A4, bijv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap, en CYP2C9-remmers (bijv. fluconazol).

Macrolides

Bij gelijktijdig gebruik van macrolides en statines, kunnen macrolides de statineblootstelling verhogen. Men dient voorzichtig te zijn bij gebruik van pravastatine met macrolide antibiotica (zoals erytromycine, claritromycine, roxithromycine) in verband met verhoogd risico op myopathie.

In één van twee interactiestudies met pravastatine en erytromycine is een statistisch significante toename van de AUC (70%) en C_{max} (121%) van pravastatine waargenomen. In een vergelijkbare studie met claritromycine is een statistisch significante toename van de AUC (110%) en C_{max} (127%) waargenomen. Hoewel deze veranderingen minimaal zijn, is voorzichtigheid geboden als pravastatine gecombineerd wordt met erytromycine of claritromycine.

Warfarine en andere orale anticoagulantia

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

Colchicine

Voorzorg voor gebruik: Als gevolg van het verhoogde risico op myopathie/rhabdomyolyse, klinische en biologische monitoring wordt geadviseerd, met name bij de aanvang van gelijktijdige toediening van pravastatine en colchicine.

Nicotinezuur

Het risico van spiertoxiciteit neemt toe indien statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur. In een studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig innamen met simvastatine een hogere incidentie hadden van myopathie en rhabdomyolyse vergeleken met Kaukasische patiënten.

Rifampicine

In een interactiestudie waarbij pravastatine samen met rifampicine werd toegediend, werd een bijna 3-voudige toename van de pravastatine AUC en C_{max} waargenomen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van pravastatine met rifampicine. Indien deze middelen minimaal twee uur na elkaar worden toegediend, valt geen interactie te verwachten.

Lenalidomide

Er is een verhoogd risico op rhabdomyolyse wanneer statines gelijktijdig worden toegediend met lenalidomide. Een intensievere klinische en biologische monitoring is geboden, vooral gedurende de eerste weken van de behandeling.

Andere producten

In interactiestudies zijn geen statistisch significante verschillen in biologische beschikbaarheid aangetoond wanneer pravastatine gelijktijdig werd toegediend met acetylsalicylzuur, antacida (ingenomen een uur voor pravastatine), 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 te worden gegeven als ze voldoende beschermd zijn tegen zwangerschap en geïnformeerd zijn over de mogelijke gevaren. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd bij wie men zeker moet zijn van een goed begrip van het potentiële risico in verband met de behandeling met pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wil worden of zwanger wordt, dient de arts direct gewaarschuwd te worden en moet de behandeling met pravastatine onmiddellijk gestaakt te worden vanwege de potentiële risico's voor de foetus (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Omdat pravastatine in geringe hoeveelheden wordt uitgescheiden in de moedermelk, is pravastatine gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Pravastatine heeft geen of slechts een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om 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

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Klinische onderzoeken

Pravastatine in een dosering van 40 mg is onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken met meer dan 21.000 patiënten die behandeld werden met pravastatine (n=10.764) of een placebo (n=10.719), wat meer dan 47.000 patiëntjaren blootstelling aan pravastatine vertegenwoordigt. Meer dan 19.000 patiënten werden gedurende een mediane periode van 4.8-5.9 jaar gevolgd.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd; geen van de bijwerkingen kwam meer dan 0,3% vaker voor bij de pravastatinegroep in vergelijking met de placebogroep.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, insomnie.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en diplopie).

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: dyspepsie/maagzuur, abdominale pijn, nausea/braken, constipatie, diarree, flatulentie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, uitslag, urticaria, hoofdhuid/haarafwijkingen (waaronder alopecia).

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: abnormale urinelozing (waaronder dysurie, veelvuldige urinelozing, nycturie).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele functiestoornis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

Gevallen van speciaal klinisch belang

Skeletspieren

Aandoeningen aan de skeletspieren, bijv. bewegingspijn, waaronder artralgie, spierkrampen, myalgie, spierslakte en verhoogde CK-concentraties zijn gemeld in klinische onderzoeken. De frequentie van myalgie (1,4% pravastatine vs. 1,4% placebo) en spierslakte (0,1% pravastatine vs. <0,1% placebo) en de incidentie van CK-concentraties $>3xULN$ en $>10xULN$ in de "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" studie, de "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" en de "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" studie was gelijk aan placebo (1,6% pravastatine vs. 1,6% placebo en respectievelijk 1,0% pravastatine versus 1,0% placebo) (zie rubriek 4.4).

Effecten op de lever

Verhogingen van de serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langdurige placebogecontroleerde klinische onderzoeken CARE, WOSCOPS en LIPID kwamen in beide

behandelingsgroepen aanmerkelijke afwijkingen van ALT en AST (>3xULN) voor met vergelijkbare frequentie ($\leq 1,2\%$).

Na het in de handel brengen

Naast bovengemelde bijwerkingen zijn ook de volgende gemeld sinds pravastatine in de handel is gebracht.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: perifere polyneuropathie, in het bijzonder bij langdurig gebruik, paresthesie.
Niet bekend: myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Niet bekend: oculaire myasthenie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante levernecrose.
Onbekend: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensitiviteitsreactie
Zeer zelden: dermatomyositi
Onbekend: uitslag inclusief lichenoïde uitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolyse, die samen kan gaan met acute nierstoornis als gevolg van myoglobinerie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis.
Soms: peesaandoening, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd met een breuk
Niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

Klasse effecten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. Farmacologische eigenschappen

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende middelen, gewoon, HMG-CoA-reductaseremmers
ATC-code: C10A A03.

Werkingsmechanisme

Pravastatine is een competitieve remmer van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA)-reductase, het enzym dat de eerste snelheidsbeperkende stap in de biosynthese van cholesterol katalyseert, en zijn lipidenverlagende werking vindt op twee manieren plaats. Ten eerste veroorzaakt het, door de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA-reductase, een geringe reductie van de synthese van intracellulair cholesterol. Hierdoor neemt het aantal LDL-receptoren op de celoppervlakten toe en worden het door de receptor gestimuleerde katabolisme en de klaring van circulerend LDL-C versterkt.

Ten tweede remt pravastatine de productie van LDL door remming van de hepatische synthese van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-C.

Zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatine de volgende lipidenconcentraties: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden; tegelijkertijd verhoogt het HDL-cholesterol en apolipoproteïne A.

Klinische werkzaamheid

Primaire preventie

De WOSCOPS studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6595 mannelijke patiënten tussen de 45 en 64 jaar oud met een matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder MI in het verleden, die gemiddeld 4,8 jaar behandeld werden met hetzij een dagelijkse dosis pravastatine van 40 mg, hetzij een placebo samen met een dieet. Bij de met pravastatine behandelde patiënten waren de volgende uitkomsten te zien:

- een verminderd risico op mortaliteit door coronairziekte en niet-fataal MI (relatieve risicovermindering RRR was 31%; $p=0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% bij de placebogroep en 5,5% bij de pravastatinegroep); de effecten op de cumulatieve frequentie van deze cardiovasculaire verschijnselen waren zelfs al na 6 maanden behandelen evident;
- een afname in het totale aantal sterfgevallen door cardiovasculaire events (RRR 32%; $p=0,03$);
- wanneer risicofactoren in aanmerking werden genomen, werd bij patiënten die met pravastatine werden behandeld ook een RRR van 24% ($p=0,039$) van de totale mortaliteit waargenomen;
- een verlaging van de relatieve kans op het moeten ondergaan van een cardiale revascularisatieprocedure (coronary artery bypass graft surgery of coronaire angioplastiek) met 37% ($p=0,009$) en coronaire angiografie met 31% ($p=0,007$).

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is het voordeel van de behandeling met betrekking tot bovengenoemde criteria niet bekend, omdat ze niet konden deelnemen aan het onderzoek. Aangezien er in dit onderzoek geen gegevens waren voor patiënten met hypercholesterolemie en een triglyceridenconcentratie van meer dan 6 mmol/l (5,3 g/l) na een dieet van 8 weken, konden de voordelen van een pravastatinebehandeling bij dit type patiënten niet worden vastgesteld.

Secundaire preventie

De LIPID studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, waarbij gedurende gemiddeld 5,6 jaar de effecten van pravastatine (40 mg eenmaal per dag) werden vergeleken met een placebo bij 9014 patiënten tussen de 31 en 75 jaar oud met normale tot verhoogde cholesterolconcentraties in het serum (uitgangswaarde totaal cholesterol 155 tot 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), diverse triglyceridenconcentraties van maximaal 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en met een voorgeschiedenis van MI of onstabiele angina pectoris in de voorafgaande 3 tot 36 maanden. De behandeling met pravastatine verlaagde de kans op overlijden door coronaire hartziekte significant met 24% ($p=0,0004$), met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% in de pravastatinegroep, en verlaagde het relatieve risico op coronaire voorvallen (overlijden als gevolg van coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct) met 24% ($p<0,0001$) en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal MI met 29% ($p<0,0001$). Bij de met pravastatine behandelde patiënten waren de volgende uitkomsten te zien:

- een verlaging van het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ($p<0,0001$) en cardiovasculaire mortaliteit van 25% ($p<0,0001$);
- een verlaging van het relatieve risico op het moeten ondergaan van cardiale revascularisatieprocedures (coronary artery bypass grafting of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 20% ($p<0,0001$);
- een verlaging van het relatieve risico op een beroerte met 19% ($p = 0,048$).

De CARE studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarbij de effecten van pravastatine (40 mg eenmaal daags) op overlijden door coronaire hartziekte en niet-fataal MI gedurende gemiddeld 4,9 jaar werden vergeleken bij 4159 patiënten tussen de 21 en 75 jaar oud met normale cholesterolconcentraties (gemiddelde uitgangswaarde totaal cholesterol <240 mg/dl), die in de voorgaande 3 tot 20 maanden een MI hadden gehad. De behandeling met pravastatine had een significante verlaging tot gevolg van:

- de frequentie van een opnieuw optredend coronair voorval (overlijden door coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct) met 24% ($p=0,003$, bij placebo 13,3%, bij pravastatine 10,4%);
- het relatieve risico op het moeten ondergaan van een revascularisatieprocedure (coronary artery bypass grafting of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 27% ($p<0,001$).

Ook was de relatieve kans op een beroerte verminderd met 32% ($p=0,032$), en de kans op een beroerte of een voorbijgaande ischemische aanval (TIA) samen was verminderd met 27% ($p=0,02$).

Het voordeel van de behandeling met betrekking tot bovengenoemde criteria is niet bekend voor patiënten ouder dan 75 jaar, omdat die niet aan de CARE en LIPID onderzoeken konden deelnemen.

Aangezien er geen gegevens zijn bij patiënten met hypercholesterolemie samen met een triglyceridenconcentratie van meer dan 4 mmol/l (3,5 g/l) of meer dan 5 mmol/l (4,45 g/l) na een

dieet van 4 of 8 weken in respectievelijk het CARE en het LIPID onderzoek, kon het voordeel van een pravastatinebehandeling bij dit type patiënten niet worden vastgesteld.

Bij het CARE en LIPID onderzoek kreeg ongeveer 80% van de patiënten acetylsalicylzuur als onderdeel van de behandeling.

Hart- en niertransplantatie

De werkzaamheid van pravastatine bij patiënten die een behandeling met immunosuppressiva krijgen na:

- een harttransplantatie werd geëvalueerd in een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (n=97). De patiënten werden tegelijkertijd behandeld met of zonder pravastatine (20-40 mg) en standaard immunosuppressiva bestaande uit ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine had een significante verlaging tot gevolg van de frequentie van cardiale afstoting met hemodynamische stoornissen na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar (p=0,025) en verlaagde de kans op coronaire vasculopathie in het transplantaat zoals vastgesteld door middel van angiografie en autopsie (p=0,049).
- een niertransplantatie werd geëvalueerd in een prospectief, niet gecontroleerd, niet gerandomiseerd onderzoek (n=48) gedurende 4 maanden. De patiënten werden tegelijkertijd behandeld met of zonder pravastatine (20 mg) en standaard immunosuppressiva bestaande uit ciclosporine en prednison. Na de niertransplantatie verlaagde pravastatine zowel de incidentie van multipale afstotingsepisodes als de incidentie van bij biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes, en het gebruik van intermitterende kuren van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

Pediatrische populatie

Kinderen en adolescenten (8-18 jaar):

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

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 239 mg/dl (6,2 mmol/l) en 237 mg/dl (6,1 mmol/l) bij pravastatine (interval: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) en placebo (interval: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). 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 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (interval: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) bij de pravastatinegroep vergeleken met 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (interval: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) 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, testiculaire 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 in de actieve vorm toegediend. Het middel wordt snel geabsorbeerd; 1 tot 1,5 uur na inname worden de maximale serumconcentraties bereikt. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd, met een absolute biologische beschikbaarheid van 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal leidt tot een verminderde biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagende effect van pravastatine is hetzelfde, ongeacht of het middel met of zonder voedsel wordt ingenomen.

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine een first pass extractie door de lever, het belangrijkste orgaan waar het middel actief is en ook de plaats waar de cholesterolsynthese en de klaring van LDL-C plaatsvinden. *In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat pravastatine naar de hepatocyten wordt getransporteerd, en veel minder door andere cellen wordt opgenomen.

Gezien deze aanzienlijke first pass door de lever hebben de plasmaconcentraties van pravastatine slechts een beperkte waarde bij het voorspellen van het lipidenverlagende effect. De plasmaconcentraties zijn recht evenredig met de toegediende doseringen.

Distributie

Ongeveer 50% van het circulerende pravastatine is gebonden aan plasmaproteïnen.

Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.

Een kleine hoeveelheid pravastatine gaat over in de moedermelk bij de mens.

Biotransformatie en eliminatie

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

Na orale toediening wordt 20% van de aanvankelijke dosis geëlimineerd in de urine en 70% in the feces. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van oraal ingenomen pravastatine is 1,5 tot 2 uur.

Na intraveneuze toediening wordt 47% van de dosis via renale excretie geëlimineerd en 53% door biliaire excretie en biotransformatie. Het belangrijkste metaboliet van pravastatine is de 3- α -hydroxy-isomere metaboliet. De remmingsactiviteit van deze metaboliet op HMG-CoA-reductase ligt een factor tien tot veertig lager dan die van het oorspronkelijke middel.

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

Patiëntenpopulaties die risico lopen

Pediatrische patiënten

De gemiddelde C_{max} 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 bij patiënten met alcoholcirrose is ongeveer 50% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Er zijn geen significante wijzigingen waargenomen bij patiënten met een geringe nierfunctiestoornis. Ernstige en matige nierfunctiestoornissen kunnen echter leiden tot een verdubbeling van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gebaseerd op conventioneel onderzoek naar de veiligheidsfarmacologie, de toxiciteit na herhaalde toediening en de reproductietoxiciteit zijn er geen andere risico's voor de patiënt dan de risico's die verwacht kunnen worden als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme.

Onderzoek naar herhaalde dosering geeft aan dat pravastatine in wisselende mate hepatotoxiciteit en myopathie kan veroorzaken; in het algemeen werden alleen substantiële effecten op deze weefsels waargenomen bij doseringen die een factor 50 of meer hoger waren dan de maximale dosis in mg/kg bij de mens.

In vitro en *in vivo* onderzoek naar de genetische toxiciteit gaf geen aanwijzingen voor mutageen potentieel.

Bij een 2 jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij muizen die pravastatine kregen, bleken doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (≥ 310 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens), een statistisch significante toename van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannetjes en vrouwtjes te veroorzaken, en van longadenomen alleen bij vrouwtjes. Onderzoek van 2 jaar naar de carcinogeniteit bij ratten toonde bij een dosis van 100 mg/kg/dag (125 maal de maximale dosis in mg/kg bij de mens) een statistisch significante toename aan van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen, alleen bij mannetjes.

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

Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Microkristallijne cellulose
Trometamol
Dinatriumfosfaatdihydraat
Povidon K30
Magnesiumstearaat
IJzeroxide geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blister (Al/OPA/Al/PVC): 3 jaar
Blister (Al/PVC/COC/PVdC): 1 jaar
Tablettenflacon: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blister (Al/OPA/Al/PVC):
Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Blister (Al/PVC/COC/PVdC):
Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Tablettenflacon:
Bewaren beneden 30°C.
De tablettenflacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blister (Al/PVC/COC/PVdC)
Blister(Al/OPA/Al/PVC)
Verpakkingsgrootten: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100x1 en 100 tabletten.

Polyethyleen tablettenflacon met polypropyleen dop met droogmiddel (silicagel)
Verpakkingsgrootten: 28, 30, 98, 100 en 250 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 30138 (Pravastatinenatrium Sandoz 10 mg, tabletten)
RVG 30139 (Pravastatinenatrium Sandoz 20 mg, tabletten)
RVG 30141 (Pravastatinenatrium Sandoz 40 mg, tabletten)

9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 juni 2004
Datum van hernieuwing van de vergunning: 19 januari 2009

10. Datum van herziening van de tekst

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 4 april 2023