

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pravastatinenatrium Sandoz 10:
Elke tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 4,8 mg lactose en 0,2 mmol (4,5 mg) natrium.

Pravastatinenatrium Sandoz 20:
Elke tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 9,5 mg lactose en 0,4 mmol (8,9 mg) natrium.

Pravastatinenatrium Sandoz 40:
Elke tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 19,0 mg lactose en 0,8 mmol (17,8 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

10 mg tabletten

Lichtbruine, gespikkelde ovale tabletten, met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie P10 aan één zijde.

20 mg tabletten

Lichtbruine, gespikkelde ovale tabletten, met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie P20 aan één zijde.

40 mg tabletten

Lichtbruine, gespikkelde ovale tabletten, met een breukstreep aan beide zijden en met de inscriptie P40 aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

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

Hypercholesterolemie

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

Cardiovasculaire preventie

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

Dosering na transplantatie

Na orgaantransplantatie wordt een startdosering van 20 mg pravastatinenatrium per dag aanbevolen voor patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de respons van de lipidenwaarden kan de dosering onder strikte medische controle tot maximaal 40 mg worden verhoogd (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 kinderen 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 oud.

Ouderen

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

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Gelijktijdige therapie

Het lipidenverlagende effect van pravastatine tabletten op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindende hars (bijv. colestyramine, colestipol).

Pravastatine dient 1 uur voor of ten minste 4 uur na de hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die ciclosporine gebruiken, 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).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leverziekte, waaronder onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminasen tot meer dan 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (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. De behandeling is niet geïndiceerd wanneer de hypercholesterolemie te wijten is aan verhoogd HDL-cholesterol.

Zoals ook geldt voor andere HMG-CoA-reductaseremmers, wordt een combinatie van pravastatine met fibraten niet aanbevolen.

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 met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminasespiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar het uitgangsniveau zonder de noodzaak de behandeling te staken.

Speciale aandacht moet worden gegeven aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen en de behandeling moet worden gestaakt als de alanine aminotransferase (ALAT) en aspartaat aminotransferase (ASAT) waarden tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde stijgen en aanhouden.

Er zijn zeldzame postmarketing meldingen van fataal en niet-fataal leverfalen geweest bij patiënten die statines gebruiken, 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.

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

Interstitieel longlijden

Met sommige statines zijn uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden gemeld, vooral bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene toestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als er een vermoeden bestaat dat een patiënt interstitieel longlijden ontwikkelt, moet de behandeling met het statine worden stopgezet.

Diabetes Mellitus

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

Spieraandoeningen

Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines) wordt het gebruik van pravastatine geassocieerd met beginnende myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse. Myopathie dient in gedachten te worden gehouden bij elke patiënt die tijdens behandeling met een statine onverklaarbare spiersymptomen krijgt, zoals pijnlijke of gevoelige spieren, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen de creatinekinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder).

De behandeling met statines dient tijdelijk te worden onderbroken wanneer de CK spiegels >5x ULN zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) treedt rhabdomyolyse op, met of zonder secundaire nierinsufficiëntie.

Rhabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door enorme spierdestructie in samenhang met sterk verhoogd CK (meestal >30 of 40xULN) leidend tot myoglobininurie.

Het risico op myopathie gedurende de statinebehandeling 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 geneesmiddelinteracties. Alhoewel spieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren zoals hoge leeftijd (>65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierfunctiestoornis het risico op spiertoxiciteit verhogen en daarom zorgvuldige evaluatie van de voordeel/risicobalans en speciale klinische monitoring rechtvaardigen. Meten van CK is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

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

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

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.

Metten en interpretatie van creatinekinase (CK)

Routinematige monitoring van creatinekinase (CK) of andere spierenzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld worden. Het meten van deCK-gehalten wordt echter wel aanbevolen voor aanvang van de behandeling met een statine bij patiënten met speciale predisponerende factoren en bij patiënten die tijdens statinetherapie spiersymptomen ontwikkelen, zoals hieronder beschreven is. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (>5xULN), 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 veroorzaken, 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 familiegeschiedenis van erfelijke spierstoornissen of alcoholmisbruik. In deze gevallen dienen de CK-spiegels voor aanvang van de therapie bepaald te worden. Meting van CK dient ook overwogen te worden bij personen ouder dan 70 jaar, vooral als er ook andere predisponerende factoren zijn. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($>5xULN$), dient de behandeling niet te worden gestart en moeten de waarden na 5-7 dagen weer gemeten worden. De CK-waarden in de uitgangssituatie kunnen ook nuttig zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

Tijdens de behandeling

Patiënten moeten worden geadviseerd om onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen direct te melden. In deze gevallen dienen de CK-spiegels bepaald te worden. Als een beduidend verhoogde CK-spiegel ($>5xULN$) wordt gezien, moet de behandeling met statine worden onderbroken. 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 $\leq 5xULN$. Als de symptomen verdwijnen en de CK-waarden normaliseren, kan herintroductie van de statine in de laagst mogelijke dosering en onder strikte monitoring worden overwogen. Als een erfelijke spierziekte wordt vermoed bij deze patiënten, wordt een herstart van de statinebehandeling niet aangeraden.

Extra waarschuwing betreffende hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

Het gebruik van fibraten als monotherapie gaat soms gepaard met myopathie. Een toegenomen kans op spiergerelateerde bijwerkingen, waaronder 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 en 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 van de biologische beschikbaarheid of het therapeutische effect wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na colestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend (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

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de toename van de pravastatine blootstelling echter 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 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 gemetaboliseerd door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem. Daarom kunnen substraten of remmers van het cytochroom P450 systeem worden toegevoegd aan een stabiel pravastatineregime zonder significante veranderingen van de plasmaspiegels van pravastatine te veroorzaken, 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 remmers van CYP2C9 (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, clarithromycine, roxithromycine) in verband met verhoogd risico op myopathie.

In een van de twee interactieonderzoeken met pravastatine en erytromycine werd een statistisch significante verhoging van de pravastatine AUC (70%) en de C_{max} (121%) gezien. In een gelijksoortig onderzoek met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110%) en de C_{max} (127%) gezien. Hoewel deze wijzigingen gering waren, dient voorzichtigheid in acht te worden genomen wanneer pravastatine samen met erytromycine of claritromycine wordt gegeven.

Warfarine en andere orale anticoagulantia

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

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 rabdomyolyse wanneer statines gelijktijdig worden toegediend met lenalidomide. Een intensievere klinische en biologische monitoring is geboden, vooral gedurende de eerste weken van de behandeling.

Andere middelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pravastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag alleen worden toegediend aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd als die patiënten voldoende beschermd zijn tegen zwangerschap en zijn ingelicht over het potentiële risico.

Bijzondere voorzichtigheid is aanbevolen bij adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd om er zeker van te zijn dat zij het potentiële risico van een behandeling met pravastatine tijdens zwangerschap goed begrijpen.

Als een patiënt zwanger wil worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient pravastatine onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. In niet-klinische studies waarbij de blootstelling significant hoger was dan de maximale therapeutische blootstelling bij mensen werden effecten op de vruchtbaarheid bij mannen waargenomen. De relevantie voor klinisch gebruik is niet bekend (zie rubriek 5.3).

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. Tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er echter rekening gehouden mee te worden dat duizeligheid en visuele stoornissen op kunnen treden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Klinisch onderzoek

Pravastatine is onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21.000 patiënten zijn behandeld met pravastatine 40 mg (n=10.764) of placebo (n=10.719), in totaal ruim 47.000 patiëntjaren blootstelling aan pravastatine. Meer dan 19.000 patiënten werden gevolgd gedurende een mediane periode van 4,8-5,9 jaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld; geen enkele kwam vaker dan 0,3% voor in de pravastatinegroep vergeleken met de placebogroep.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid

Oogaandoeningen:

Soms: visuele stoornissen (waaronder wazig zien en dubbel zien)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: abnormale mictie (waaronder dysurie, frequentie, nocturie).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksueel disfunctioneren.

Algemene aandoeningen:

Soms: vermoeidheid.

Gebeurtenissen van bijzonder klinisch belang

Skeletspieren

Tijdens klinisch onderzoek zijn effecten op de skeletspieren gemeld, bijv. musculoskeletale pijn waaronder artralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK-spiegels. 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 >3xULN en >10xULN in Cholesterol and Recurrent Events (CARE) studie, West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) en Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) was gelijk aan die bij placebo (respectievelijk 1,6% pravastatine versus 1,6% placebo en 1,0% pravastatine versus 1,0% placebo) (zie rubriek 4.4).

Levereffecten

Een verhoging van serumtransaminasen is gemeld. In de drie langlopende, placebogecontroleerde klinische onderzoeken CARE, WOSCOP en LIPID traden in beide behandelgroepen duidelijke afwijkingen in ALT en AST (>3xULN) op met een vergelijkbare frequentie (≤1,2%).

Postmarketing

Naast bovenstaande bijwerkingen zijn voor pravastatine na marktintroductie de volgende bijwerkingen gemeld:

Immuunsysteemaandoeningen:

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenmodificerende middelen, gewoon/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 en produceert zijn lipiden-verlagende effect op twee manieren. Ten eerste resulteert de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA-reductaseactiviteit in een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakken, met als gevolg een verhoogd receptorgemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol.

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

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

Klinische werkzaamheid

Primaire preventie

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

- een verminderde kans op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal myocardinfarct (de relatieve risicoreductie 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 waren al na 6 maanden behandeling merkbaar;
- een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair event (RRR 32%; $p=0,03$);
- als de risicofactoren in aanmerking 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 (bypassoperatie 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 het onderzoek worden opgenomen.

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

Secundaire preventie

Het “Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)” onderzoek was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin de effecten van pravastatine 40 mg eenmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serumcholesterolwaarden (uitgangswaarde voor totaal cholesterol 155 -271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met een variabele triglyceridenwaarde tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. In de voorafgaande 3-36 maanden hadden zij een myocardinfarct of instabiele angina pectoris gehad. Behandeling met pravastatine verminderde het relatieve risico op sterfte door coronaire hartziekten significant met 24% ($p=0,0004$, met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% in de pravastatinegroep), het relatieve risico op coronaire complicaties (sterfte a.g.v. coronaire hartziekten of niet-fataal MI) met 24% ($p<0,0001$), en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p<0,0001$). In de pravastatinegroep 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 (bypassoperatie van coronaire vaten of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 20% ($p<0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op beroerte met 19% ($p=0,048$).

Het “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)” onderzoek was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, waarin het effect van pravastatine 40 mg eenmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4.159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol <240 mg/dl) die een myocardinfarct doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Behandeling met 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 (bypassoperatie van coronaire vaten of percutane transluminale coronaire angioplastiek) moesten worden ondergaan met 27% ($p<0,001$).

Het relatieve risico op een beroerte was tevens verminderd met 32% ($p=0,032$) en de gecombineerde kans op een 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 onderzoeken worden opgenomen.

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

In de CARE en LIPID onderzoeken had ongeveer 80% van de patiënten acetylsalicylzuur gekregen als onderdeel van de behandeling.

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 wel of geen pravastatine (20-40 mg) en een standaard immunosuppressief behandelregime van ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische belasting na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar

($p=0,025$), en verminderde het risico op coronaire vasculopathie in het transplantaat, bepaald met angiografie en bij autopsie ($p=0,049$).

- een niertransplantatie is beoordeeld in één prospectief, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek van 4 maanden ($n=48$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met wel of geen pravastatine (20 mg) en een standaard immuunsuppressief behandelregime van ciclosporine en prednison. Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant de incidentie van meerdere afstotingsepisodes, de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes 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 werd 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. 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/dl]) 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, verandering van het volume van de testikels of Tanner scores. De waarde 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: de maximale serumwaarden worden 1 tot 1,5 uur na inname bereikt. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de absolute biologische beschikbaarheid 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagende effect is onafhankelijk van inname met of zonder voedsel.

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine first-pass extractie in de lever, de belangrijkste werkingsplaats en de belangrijkste plaats waar cholesterol synthese en LDL-cholesterolklaring

plaatsvindt. *In vitro* onderzoek heeft 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 plasma concentraties van pravastatine slechts beperkte voorspellende waarde voor het lipidenverlagende effect. De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie

De eiwitbinding van pravastatine is ongeveer 50%.
Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.
Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 en het is ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne, maar een substraat van andere transporteiwitten. Ongeveer 20% van de toegediende orale dosis wordt in de urine uitgescheiden en 70% in de feces. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van oraal toegediend pravastatine ligt tussen 1,5 en 2 uur. Na intraveneuze toediening is er 47% renale klaring en 53% klaring via galexcretie en biotransformatie. Het belangrijkste metaboliet van pravastatine is de 3 α -hydroxy-isomeer. Deze metaboliet is 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA-reductase dan pravastatine. De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/h/kg en de renale klaring is 0,38 l/h/kg; dit wijst op tubulaire secretie.

Risicogroepen

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 is bij patiënten met alcoholische cirrose ongeveer 50% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfalen

Er zijn geen significante wijzigingen waargenomen bij patiënten met licht nierfalen. Ernstige en matig ernstige nierinsufficiëntie kunnen echter leiden tot een verdubbeling van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere risico's voor de patiënt dan die verwacht kunnen worden als gevolg van het farmacologische werkingsmechanisme. Dit is gebaseerd op conventioneel onderzoek naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde-dosistoxiciteit en reproductietoxiciteit.

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

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

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

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

Colloïdaal siliciumdioxide (watervrij)
Lactose monohydraat,
Povidon K25
Natriumlaurylsulfaat
Croscarmellose-natrium
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Dinatriumfosfaat (watervrij)
Bruin ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

10 mg tabletten / 20 mg tabletten / 40 mg tabletten: 3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg tabletten:
Alu/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 100x1 tabletten.

20 mg tabletten:

Alu/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 100x1 tabletten.

40 mg tabletten:

Alu/Alu blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 100x1 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

Pravastatinenatrium Sandoz 10 is geregistreerd onder nummer: RVG 30479

Pravastatinenatrium Sandoz 20 is geregistreerd onder nummer: RVG 30503

Pravastatinenatrium Sandoz 40 is geregistreerd onder nummer: RVG 30504

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2004

Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8; 26 maart 2024.