

1.3.1.1 SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatinenatrium DOC Generici 10 mg, tabletten
Pravastatinenatrium DOC Generici 20 mg, tabletten
Pravastatinenatrium DOC Generici 40 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pravastatinenatrium DOC Generici 10 mg, 20 mg en 40 mg tabletten bevatten per tablet respectievelijk 10 mg, 20 mg en 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof met bekend effect: bevat lactosemonohydraat,
10 mg tablet bevat 40,3 mg lactosemonohydraat
20 mg tablet bevat 80,6 mg lactosemonohydraat
40 mg tablet bevat 161,2 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Uiterlijk:

10 mg tablet: licht roze, rond, geen deelstreep, inscriptie APO aan de ene kant en PRA boven 10 op de andere kant.

20 mg tablet: gebroken wit tot licht geel, rond, geen deelstreep, inscriptie APO aan de ene kant en PRA boven 20 op de andere kant.

40 mg tablet: licht groen, rond, geen deelstreep, inscriptie APO aan de ene kant en PRA boven 40 op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

Primaire preventie

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met matige of ernstige hypercholesterolemie en met een verhoogd risico op een eerste cardiovasculaire event, als toevoeging aan een dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

Verlaging van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten die eerder een myocardinfarct of onstabiele angina pectoris hebben gehad en die normale of verhoogde cholesterolspiegels hebben, als toevoeging aan correctieve maatregelen ten aanzien van andere risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Na een transplantatie

Verlaging van hyperlipidemie als gevolg van een transplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na een orgaantransplantatie (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de behandeling met pravastatinenatrium 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.

Dosering

Hypercholesterolemie

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

Cardiovasculaire preventie

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

Dosering na transplantatie

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

Kinderen en adolescenten (8-18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanbevolen dosering is 10-20 mg éénmaal daags voor patiënten tussen de 8 en 13 jaar, omdat doseringen groter dan 20 mg niet in deze populatie zijn onderzocht, en 10-40 mg eenmaal daags voor patiënten tussen de 14 en 18 jaar (voor kinderen en adolescente vruchtbare vrouwen, zie rubriek 4.6; voor resultaten van de studie zie rubriek 5.1)

Oudere patiënten

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

Patiënten met 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.

Wijze van toediening

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

Gelijktijdige therapie

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

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

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 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijden (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Bij kinderen voor de puberteit, moeten de voordelen en risico's zorgvuldig worden beoordeeld door artsen, voordat met de behandeling wordt begonnen.

Leverstoornissen

Zoals met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminase spiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminase waarden terug naar het uitgangsniveau zonder de noodzaak van onderbreking van de behandeling.

Speciale aandacht moet worden gegeven aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen en de behandeling moet worden gestaakt als de alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) waarden tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde stijgen en aanhouden. Voorzichtigheid is geboden als pravastatine wordt toegediend aan patiënten met een leverziekte of met overmatig alcoholgebruik in de anamnese.

Skeletspieraandoeningen

Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers (statines), is pravastatine geassocieerd met het ontstaan van myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse.

Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spier symptomen zoals pijnlijke of overgevoelige spieren, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen creatine kinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder). De behandeling met statines dient tijdelijk te worden gestaakt wanneer CK spiegels $> 5 \times$ ULN zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) treedt rhabdomyolyse op, met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal > 30 of $40 \times$ ULN) leidend tot myoglobinurie.

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 geneesmiddelinteracties. Alhoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren het risico van spiertoxiciteit verhogen en daarom zorgvuldige evaluatie van de werkzaamheid/veiligheid balans en speciale klinische monitoring rechtvaardigen. CK meting is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

Het risico en de ernst van skeletspieraandoeningen tijdens statine therapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, 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. Bij gecombineerd gebruik van statines en nicotinezuur dient voorzichtigheid te worden betracht. Een toename van de incidentie van myopathie is ook beschreven voor patiënten die andere statines kregen in combinatie met remmers van het cytochroom P450 metabolisme. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die niet gezien zijn bij pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien de skeletspiersymptomen geassocieerd zijn met statinetherapie verdwijnen ze meestal na staken van de behandeling.

Pravastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met fusidinezuur-bevattende systemische formuleringen of binnen 7 dagen na het beëindigen van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten waar het gebruik van fusidinezuur noodzakelijk is, moet de behandeling met statines worden gestaakt tijdens de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele fatale gevallen) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken in geval van spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosering fusidinezuur worden hervat

In uitzonderlijke gevallen wanneer langdurige behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van pravastatine tabletten en fusidinezuur na individuele beoordeling en onder nauwkeurig medisch toezicht worden overwogen.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persistente 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 DOC Generici moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

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 mat van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculair 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.

Interstitiële longziekte

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

Creatine kinase meting en interpretatie

Routinematige monitoring van creatine kinase (CK) of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld worden. CK meting wordt echter wel aanbevolen voor aanvang van de behandeling bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statine therapie bij patiënten die skeletspiersymptomen ontwikkelen, zoals hierna omschreven. Als CK spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 x ULN), dienen ze ongeveer 5-7 dagen later weer gemeten te worden om de resultaten te bevestigen. Na meting dienen de CK waarden geïnterpreteerd te worden in de context van andere factoren die mogelijk voorbijgaande spierschade kunnen aanrichten zoals zware training of spiertrauma.

Voor aanvang van de behandeling

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren zoals verminderde nierfunctie, hypothyroïdie, geschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat, persoonlijke of familiale geschiedenis van erfelijke spierstoornissen of alcoholmisbruik. In deze gevallen dienen CK spiegels voor aanvang van de therapie bepaald te worden. CK metingen dienen ook overwogen te worden bij personen ouder dan 70 jaar, met name als er ook andere predisponerende factoren zijn. Als de CK

spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$) dient de behandeling niet te worden gestart en moeten de waarden na 5-7 dagen weer gemeten worden. De uitgangs CK-waarden kunnen ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

Tijdens de behandeling

Patiënten moeten worden geadviseerd om onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen direct te melden. In deze gevallen dienen CK spiegels bepaald te worden. Als de CK spiegel beduidend is toegenomen ($> 5 \times \text{ULN}$) moet de behandeling met statine worden gestaakt. Staken van de behandeling dient ook te worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, ook al is de toename van CK $\leq 5 \times \text{ULN}$. Als de symptomen verdwijnen en de CK waarden naar normaal terugkeren, kan herintroductie van de statine in de laagst mogelijke dosering en onder strikte monitoring worden overwogen. Als een erfelijke spierziekte aannemelijk is bij deze patiënten, wordt een herstart van de statine behandeling niet aangeraden.

Dit product bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie zouden dit geneesmiddel niet moeten gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

Het gebruik van fibraten als monotherapie is incidenteel geassocieerd met myopathie. Een toegenomen kans op spiergerelateerde bijwerkingen, inclusief rhabdomyolyse, is gemeld wanneer fibraten gelijktijdig worden toegediend met andere statines. Deze bijwerkingen kunnen met pravastatine niet uitgesloten worden, vandaar dat gelijktijdig gebruik van pravastatine en fibraten (bijv. gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen vermeden dient te worden (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, is zorgvuldige klinische 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 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).

Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en ciclosporine 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).

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 verhoogd zijn door gelijktijdig gebruik van systemisch fusidinezuur met statines. Het onderliggende mechanisme van deze interactie (of dit farmacodynamisch, farmacokinetisch, of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele fatale gevallen) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Wanneer behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dan moet de behandeling met pravastatine gestaakt worden gedurende de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

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).

In een van de twee interactiestudies met pravastatine en erytromycine werd een statistisch significante verhoging van de pravastatine AUC (70%) en de C_{\max} (121%) gezien. In een gelijksoortige studie met claritromycine werd een statische significante toename in 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.

Vitamine K antagonisten

Zoals met andere HMG-CoA reductaseremmers het geval is, kan het starten van de behandeling of de titratie naar een hogere dosering pravastatine bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten, (bijvoorbeeld warfarine of andere coumarine anticoagulantia) leiden tot een toename van de INR (Interantional Normailised Ratio). Het staken van de behandeling of het omlaag titreren van de dosering pravastatine kan leiden tot een verlaging van de INR. Indien nodig zal de INR gecontroleerd moeten worden.

Andere middelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Pravastatine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd en dient alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden gegeven als ze voldoende beschermd zijn tegen zwangerschap en geïnformeerd zijn over de mogelijke gevaren. Als een vrouw zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient de therapie onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijk risico voor de foetus.

Borstvoeding

Pravastatine wordt voor een geringe hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk, daarom is pravastatine gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Pravastatine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid 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 ($< 1/10,000$).

Klinische studies

Pravastatine is onderzocht bij 40 mg in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21,000 patiënten zijn behandeld met pravastatine (n= 10764) of placebo (n= 10719), 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 pravastatine groep vergeleken met de placebogroep.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbelzien).

Maagdarmstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksueel dysfunctioneren.

Algemene aandoeningen

Soms: vermoeidheid.

Bijzondere klinische gebeurtenissen

Skeletspieren: tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. musculoskeletale pijn waaronder arthralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK spiegels gemeld. De frequentie van myalgie (1,4% pravastatine versus 1,4% placebo) en spierzwakte (0,1% pravastatine versus < 0,1 % placebo) en de incidentie van CK spiegels > 3 x ULN en > 10 x ULN in CARE, WOSCOP en LIPID was gelijk aan die bij placebo (1,6% pravastatine versus 1,6% placebo en respectievelijk 1,0% pravastatine versus 1,0% placebo) (zie rubriek 4.4).

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

Postmarketing

Aanvullend op bovenstaande bijwerkingen, zijn voor pravastatine na marktintroductie de volgende bijwerkingen gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen

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

Frequentie niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Frequentie niet bekend: Oculaire myasthenie

Immuunsysteemaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobinurie, myopathie (zie rubriek 4.4)

Geïsoleerde gevallen van peesafwijkingen, soms gecompliceerd door ruptuur.

Skeletspierstelselandoeningen:

Frequentie niet bekend: Spierscheuring, Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: dermatomyositis

De volgende bijwerkingen zijn gemeld met pravastatine:

- nachtmerries
- geheugenverlies
- depressie
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter van ≥ 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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: 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: serumlipidenverlagings-/cholesterol- en triglyceridenverlagings/HMG CoA reductaseremmers.

ATC-code: C 10 AA 03

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 bewerkstelligt zijn lipiden-verlagende effect 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 en een verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol

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

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

Klinische werkzaamheid

Primaire preventie

De "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6595 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 een Myocard Infarct in de anamnese. De gemiddelde behandelduur was 4,8 jaar. Patiënten werden naast een dieet behandeld met een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine, of met placebo. In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een verminderde kans op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal MI (de relatieve risico reductie RRR was 31%; $p=0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% in de pravastatinegroep). De effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire events werden al merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur;
- een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair event (RRR 32% ($p=0,03$));
- als de risicofactoren in ogenschouw werden genomen, werd ook een RRR van 24% ($p=0,039$) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden;
- een vermindering van het relatieve risico om revascularisatieprocedures van het hart (bypass operatie van coronaire vaten of coronaire angioplastiek) te moeten ondergaan met 37% ($p=0,009$) en voor coronaire angiografie met 31% ($p=0,007$).

Het voordeel van de behandeling op de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, deze konden niet in de studie worden ingesloten.

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

Secundaire preventie

De "Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)" studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine 40 mg éénmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serum cholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol van 155 tot 271 mg/dl [4,0 - 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol is 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met variabele triglyceridenwaarden tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. In de voorafgaande 3-36 maanden hadden zij een myocardinfarct of instabiele angina pectoris. 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 myocard infarct) met 24% ($p<0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p<0,0001$). In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een vermindering van zowel het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ($p<0,0001$) en op cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($p<0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op het ondergaan van cardiovasculaire revascularisatieprocedures (transplantatie van coronaire vaten of percutane transluminale coronaria-angioplastiek) met 20% ($p<0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op een beroerte met 19% ($p=0,048$).

De "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine 40 mg éénmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4159 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 (transplantatie van coronaire vaten of percutane transluminale coronaria-angioplastiek) 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 beroerte met een TIA met 27% ($p= 0,02$).

Het voordeel van de behandeling op de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 75 jaar, deze konden niet in de CARE en LIPID studies worden ingesloten.

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

In de CARE en LIPID studies kreeg ongeveer 80% van de patiënten acetylsalicylzuur als onderdeel van hun behandelingschema.

Hart- en niertransplantatie

De werkzaamheid van pravastatine bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na:

- een harttransplantatie is beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n= 97$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met pravastatine (20-40 mg) of geen pravastatine, en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische belasting na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar ($p= 0,025$), en verminderde het risico van coronaire vasculopathie in het transplantaat zoals bepaald met angiografie en bij autopsie ($p= 0,049$).

- een niertransplantatie was gedurende 4 maanden onderzocht in één prospectief, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek ($n=48$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met wel of geen pravastatine (20 mg) en een standaard immuunsuppressief behandelingschema van ciclosporine en prednison. Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant zowel de incidentie van meerdere afstotingsepisodes alsook de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

Pediatrische patiënten

Een dubbelblind placebogecontroleerde studie is -gedurende 2 jaar- uitgevoerd bij 214 jonge patiënten met heterozygote familiäre hypercholesterolemie. De kinderen (8-13 jaar) werden gerandomiseerd ingedeeld in een groep met placebo ($n=63$) of met 20 mg pravastatine per dag ($n=65$). De adolescenten (14-18 jaar) werden gerandomiseerd ingedeeld in een groep met placebo ($n=45$) of met 40 mg pravastatine per dag ($n=41$).

Om in deze studie ingedeeld te worden, moest één ouder klinisch of moleculair gediagnostiseerd zijn als lijdend aan familiäre hypercholesterolemie.

De gemiddelde uitgangswaarde van LDL-C was 239 mg/dl (6.2 mmol/l) respectievelijk 237 mg/dl (6.1 mmol/l) in de pravastatine groep (range 151-405 mg/dl [3.9-10.5 mmol/l]) en de placebo groep (range 154-375 mg/dl [4.0-9.7 mmol/l]).

Bij analyse van de 'pooled data' gegevens van zowel kinderen als adolescenten, werd voor LDL-C een significante reductie van het gemiddelde percentage gevonden van -22.9%, en in totaal cholesterol van -17.2%, dit was gelijk aan de gedemonstreerde werkzaamheid in volwassenen bij gebruik van 20 mg pravastatine.

De effecten van pravastatine behandeling in de twee leeftijdsgroepen was vergelijkbaar. De bereikte gemiddelde LDL-C was 186 mg/dl (4.8 mmol/l) (range 67-363 mg/dl [1.7-9.4 mmol/l]) in de pravastatine groep, vergeleken met 236 mg/dl (6.1 mmol/l) (range: 105-38 mg/dl [2.7-11.3 mmol/l]) in de placebo groep. Bij patiënten die pravastatine kregen, werden geen verschillen gezien in elk van de gevolgde endocriene parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (meisjes) of testosteron (jongens)] relatief ten opzichte van placebo.

Er werden geen verschillen gezien in de ontwikkeling, veranderingen in testiculair volume of verschillen in de Tanner score, ten opzichte van placebo. Het onderscheidend vermogen van deze studie, om een verschil te detecteren tussen de twee behandelde groepen, was laag.

Het is niet vastgesteld dat pravastatine therapie in de kinderjaren effectief is om mortaliteit en morbiditeit bij volwassenen te reduceren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek plasmawaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de absolute biologische beschikbaarheid 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterol verlagend effect is onafhankelijk van inname met of zonder voedsel.

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine first-pass extractie in de lever, de belangrijkste werkingsplaats en de plaats waar de belangrijkste cholesterol synthese en LDL-cholesterol klaring plaatsvindt. *In vitro* studies hebben laten zien dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen.

Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben plasmabepalingen van pravastatine slechts een beperkte voorspellende waarde in het voorspellen van een lipiden-verlagend 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.

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 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/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, dit wijst op tubulaire secretie.

Risicogroepen

Pediatrische patiënten: gemiddelde waarden van C_{max} en AUC voor pravastatine bij kinderen, 'gepooled' voor leeftijd en geslacht, waren vergelijkbaar met de waarden gezien in volwassenen na een orale dosis van 20 mg.

Leverfalen: de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten is bij patiënten met cirrose ten gevolge van drankmisbruik ongeveer 50% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

Nierfalen: er werden geen significante effecten waargenomen bij patiënten met mild nierfalen. Echter ernstige en matig ernstige nierinsufficiëntie kan leiden tot een tweevoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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 (≥ 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
croscarmellose natrium (E466)
magnesiumstearaat (E470b)
ijzeroxide rood (E172) (10 mg tabletten),
ijzeroxide geel (E172) (20 mg en 40 mg tabletten)
briljant blauw (E133) (40 mg tabletten).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C
Bewaar de tabletten in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in PVC/PVAC/aluminium blisterverpakkingen van 10, 14, 28 en 30 tabletten en als EAV.
Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milaan
Italië

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

RVG 31769 Pravastatinenatrium DOC Generici 10 mg, tabletten
RVG 31770 Pravastatinenatrium DOC Generici 20 mg, tabletten

RVG 31771 Pravastatinenatrium DOC Generici 40 mg, tabletten.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 augustus 2005.

Datum van laatste hernieuwing: 15 juni 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 18 maart 2024.