

1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatinenatrium Accord 10 mg tabletten
Pravastatinenatrium Accord 20 mg tabletten
Pravastatinenatrium Accord 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg Pravastatinenatrium.

Hulpstof: Lactosemonohydraat 71.65 mg. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke tablet bevat 20 mg Pravastatinenatrium.

Hulpstof: Lactosemonohydraat 143.31 mg. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Elke tablet bevat 40 mg Pravastatinenatrium.

Hulpstof: Lactosemonohydraat 286.62 mg. Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Pravastatinetabletten 10 mg: Geel gekleurde, biconvexe, ongecoate tabletten, rechthoekig afgerond van vorm, met aan één zijde de inscriptie 'PDT' en aan de andere zijde de inscriptie '10'.

Pravastatinetabletten 20 mg: Geel gekleurde, biconvexe, ongecoate tabletten, rechthoekig afgerond van vorm, met aan één zijde de inscriptie 'PDT' en aan de andere zijde de inscriptie '20'.

Pravastatinetabletten 40 mg: Geel gekleurde, biconvexe, ongecoate tabletten, rechthoekig afgerond van vorm, met aan één zijde de inscriptie 'PDT' en aan de andere zijde de inscriptie '40'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie.

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als aanvulling op dieet, bij onvoldoende respons op dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. beweging, gewichtsafname).

Primaire preventie

Verlagen van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met matige of ernstige hypercholesterolemie en die een hoog risico lopen op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, als aanvulling op dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

Verlagen van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een geschiedenis van myocardiale infarcten of instabiele angina pectoris met hetzij normaal hetzij verhoogd cholesterolgehalte, als aanvulling op correctie of andere risicofactoren (zie rubriek 5.1).

Na transplantatie

Verlagen van hyperlipidemie na een transplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie ontvangen na een orgaantransplantatie (zie rubriek 4.2, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voordat Pravastatinetabletten voorgeschreven worden, moeten oorzaken van hypercholesterolemie uitgesloten worden. Patiënten dienen op een standaard vetverlagend dieet gezet te worden, hetgeen tijdens behandeling voortgezet dient te worden.

Pravastatinenatrium wordt één maal per dag oraal toegediend, bij voorkeur 's avonds met of zonder voedsel.

Hypercholesterolemie: De aanbevolen dosering is éénmaal daags 10-40 mg. De therapeutische respons is binnen een week waarneembaar, terwijl een maximale respons van een gegeven dosering binnen vier weken bereikt wordt. Daarom dienen er periodieke lipidenbepalingen te worden gedaan, waarna de dosering dienovereenkomstig aangepast kan worden. De maximale dagelijkse dosering is 40 mg.

Cardiovasculaire preventie: Bij alle preventieve morbiditeits- en mortaliteitsstudies was de enige bestudeerde begin- en onderhoudsdosis 40 mg per dag.

Dosering na transplantatie: Na een orgaantransplantatie wordt een begindosis van 20 mg per dag aanbevolen bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de respons van de lipidenparameters kan de dosis onder strikte medische supervisie aangepast worden tot 40 mg (zie rubriek 4.5)

Kinderen en adolescenten (van 8-18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie: Voor kinderen tussen de 8 en 13 jaar ligt de aanbevolen dosis tussen 10-20 mg éénmaal daags omdat hogere doseringen dan 20 mg niet in deze populatie bestudeerd zijn. Bij jongeren tussen de 14 en 18 jaar is de dosis éénmaal daags

10-40 mg (voor kinderen en adolescente, potentieel vruchtbare vrouwen, zie rubriek 4.6; voor studieresultaten zie rubriek 5.1).

Oudere patiënten: Bij deze patiënten is geen aanpassing van de dosering nodig tenzij er predisponerende risicofactoren zijn (zie rubriek 4.4).

Nier- of leverinsufficiëntie: Een begintosis van 10 mg per dag wordt aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie of aanzienlijke leverinsufficiëntie. De dosering moet afhankelijk van de lipidenparameters en onder medische supervisie aangepast worden.

Gelijktijdige therapie: De lipidenverlagende effecten van Pravastatinenatrium op de totale cholesterol en LDL-cholesterol worden versterkt indien gecombineerd met een galzuurbindend hars (bijv. colestyramine, colestipol). Pravastatinenatrium dient hetzij één uur voor of minstens vier uur na het hars ingenomen te worden (zie rubriek 4.5).

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen. Acute leverziekte of onverklaarde, aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen die 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN, upper limit of normal) overschrijdt (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Pravastatine is niet geëvalueerd bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. Therapie is niet geschikt wanneer hypercholesterolemie het gevolg is van een verhoogd HDL-cholesterol.

Voor overige HMG-CoA reductaseremmers wordt een combinatie van pravastatine met fibraten niet aanbevolen.

Pravastatinenatrium mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Pravastatinenatrium Accord en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Bij kinderen voor de puberteit moet het voordeel/risico van de behandeling voor aanvang zorgvuldig geëvalueerd worden door artsen.

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

Leverstoornissen: Net als bij andere lipidenverlagende middelen zijn matige stijgingen in levertransaminasegehaltenes waargenomen. In de meerderheid van de gevallen is het levertransaminasegehalte weer gezakt naar een normale waarde zonder dat de behandeling afgebroken hoefde te worden. Speciale aandacht dient gegeven te worden aan patiënten die een verhoogd transaminasegehalte ontwikkelen en therapie dient te worden gestaakt als alaninaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) waarden tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde stijgen en aanhouden.

Er zijn zeldzame postmarketing-meldingen geweest van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines gebruikten, waaronder pravastatine. Als ernstige leverbeschadiging met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, dient u de behandeling onmiddellijk te onderbreken. Als er geen alternatieve etiologie wordt gevonden, start pravastatine dan niet opnieuw.

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Pravastatine bij patiënten met een geschiedenis van leverziekte of zwaar alcoholgebruik.

Spieraandoeningen: Net als met andere HMG-CoA reductaseremmers (statinen), is pravastatine geassocieerd met het begin van myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse. Bij elke patiënt die statinetherapie ondergaat moet myopathie in overweging worden genomen als er zich onverklaarbare spiersymptomen voordoen, zoals pijn of gevoeligheid, spierzwakte, of spierkramp. In dergelijke gevallen moeten de creatinekinasegehaltenes (CK) gemeten worden (zie hieronder). Statinetherapie dient tijdelijk onderbroken te worden als de CK-gehaltenes $> 5 \times$ ULN zijn of bij ernstige klinische symptomen. Rhabdomyolyse komt zeer zelden voor (in ongeveer 1 geval op de 100.000 patiëntjaren), met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute potentieel fatale conditie van de skeletspieren, die op elk tijdstip tijdens de behandeling kan optreden en die gekarakteriseerd wordt door enorme spierdestructie gepaard met een sterke stijging in CK (gewoonlijk > 30 of $40 \times$ ULN), leidend tot myoglobinuria.

Het risico op myopathie met statinen lijkt afhankelijk te zijn van de mate blootstelling en kan daarom per medicijn verschillen (vanwege lipofiele en farmacokinetische verschillen), waaronder de dosering en potentieel voor medicijninteracties.

Hoewel er geen musculaire contra-indicatie is bij het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren, waaronder een hogere leeftijd (> 65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierinsufficiëntie, het risico op musculaire toxiciteit verhogen en daardoor is een zorgvuldige evaluatie van de voordelen/risico's en speciale klinische controles gerechtvaardigd. Bij deze patiënten is een CK-meting geïndiceerd vóór aanvang van statinetherapie.

Het risico op en ernst van spierkwalen tijdens statinetherapie neemt toe door de co-administratie van met elkaar reagerende medicijnen, waaronder ciclosporine, claritromycine en andere macroliden, of niacine. Het gebruik van uitsluitend fibraten wordt soms geassocieerd met myopathie. Het gecombineerd gebruik van een statine en fibraten dient het in algemeen te worden vermeden. Bij de co-administratie van statinen en nicotinezuur dient voorzichtigheid betracht te worden. Een stijging in myopathiegevallen is ook beschreven bij patiënten die andere statinen kregen in combinatie met remmers van het cytochroom P450 metabolisme. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die voor pravastatine niet gedocumenteerd zijn (zie rubriek 4.5). Spiersymptomen, indien geassocieerd met statinetherapie, verdwijnen meestal na het staken van de statinetherapie.

In zeer zeldzame gevallen is melding gemaakt van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Gevallen van myopathie, waaronder rabdomyolyse, zijn gemeld bij pravastatine gelijktijdig toegediend met colchicine, en voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van pravastatine met colchicine (zie rubriek 4.5).

Creatinekinasemeting en interpretatie: Routinematige controle van creatinekinase (CK) of andere spierenzymgehalten wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die statinetherapie volgen. Een CK-meting wordt echter wel aanbevolen vóór aanvang van statinetherapie bij patiënten met speciale predisponerende factoren en bij patiënten die tijdens statinetherapie spiersymptomen ontwikkelen, zoals hieronder beschreven. Als CK-gehalten aanzienlijk verhoogd zijn boven het basisniveau (> 5x ULN), dan moet het CK-gehalte ongeveer 5 tot 7 dagen later nogmaals gemeten worden om de resultaten te bevestigen. Na meting dient het CK-gehalte geïnterpreteerd te worden in de context van andere potentiële factoren die transiënte spierbeschadiging kunnen veroorzaken, zoals overmatig sporten of spiertrauma.

Vóór aanvang behandeling: Let op bij patiënten met predisponerende factoren zoals nierinsufficiëntie, hypothyroïdisme, eerdere geschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat, persoonlijke of familiale geschiedenis van erfelijke spierkwalen, of alcoholmisbruik.

In deze gevallen dient het CK-gehalte vóór aanvang van de therapie gemeten te worden. CK-meting dient ook in overweging genomen te worden voordat behandeling gestart wordt bij personen ouder dan 70 jaar, vooral indien er in deze populatie predisponerende factoren aanwezig zijn. Indien het CK-gehalte aanzienlijk verhoogd is

(>5x ULN) boven de uitgangssituatie, dan mag de behandeling niet gestart worden en moeten de meting na 5-7 dagen nogmaals uitgevoerd worden. – Het basis CK-gehalte kan ook nuttig zijn als referentie in geval van een latere stijging tijdens de statinetherapie.

Tijdens de behandeling: patiënten moeten geadviseerd worden om onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of kramp direct te melden. In deze gevallen moet het CK-gehalte gemeten worden. Als er een duidelijk verhoogd (> 5 x ULN) CK-gehalte waargenomen wordt, dan moet de statinetherapie onderbroken worden. Het staken van de behandeling moet ook in overweging genomen worden als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken zelfs als de CK-stijging \leq 5 x ULN blijft. Als de symptomen verdwijnen en het CK-gehalte weer daalt tot normaal, dan kan het verdergaan van de statinetherapie overwogen worden, met de laagste dosering en onder strenge controle. Als er bij dergelijke patiënten een erfelijke spierziekte vermoed wordt, wordt het opnieuw beginnen met statinetherapie niet aanbevolen.

Interstitiële longziekten: uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekten zijn bij statinegebruik voorgekomen, met name bij langdurige therapie (zie sectie 4.8). Het volgende kan zich hierbij voordoen: dyspnoe, aanhoudend hoesten en achteruitgang van de gezondheid in het algemeen (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als het vermoeden bestaat dat bovenstaande van toepassing is op de patiënt, dient de statinebehandeling stopgezet te worden.

Diabetes mellitus

Er zijn bewijzen die suggereren dat de geneesmiddelenklasse van statines de bloedglucosespiegel kan verhogen, en bij sommige patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van diabetes hyperglykemie veroorzaakt, waarvoor formele diabetesbehandeling is aangewezen. De verlaging van het vasculaire risico met statinen weegt echter op tegen dit risico en het zou daarom geen reden moeten zijn om de statinebehandeling te staken. Risicopatiënten (nuchtere glucosespiegels van 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m², verhoogde triglyceridespiegel, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gemonitord volgens de nationale richtlijnen.

Lactose: Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit medicijn niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fusidinezuur: Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet Pravastatinenatrium worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Fibraten: Het gebruik van uitsluitend fibraten wordt soms geassocieerd met myopathie. Een verhoogd risico op negatieve spiergerelateerde gebeurtenissen, waaronder rhabdomyolyse, zijn gemeld wanneer fibraten samen met andere statinen toegediend worden. Deze negatieve gebeurtenissen met pravastatine kunnen niet uitgesloten worden, daarom moet het gecombineerd gebruik van pravastatine en fibraten (bijv. gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen vermeden worden (zie rubriek 4.4). Als deze combinatie noodzakelijk geacht wordt, is voor patiënten met een dergelijke regime zorgvuldige klinische en CK-controle vereist.

Colestyramine / Colestipol: Gelijktijdige toediening resulteerde in een stijging van ongeveer 40 tot 50% van de biobeschikbaarheid van pravastatine. Er was geen klinisch duidelijke verlaging van de biobeschikbaarheid of therapeutisch effect toen pravastatine één uur voor of vier uur na de colestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend (zie rubriek 4.2)

Ciclosporine: Gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een gemiddelde 4-voudige stijging in systemische pravastatine blootstelling. Bij sommige patiënten kan de stijging in de pravastatine blootstelling groter zijn. Klinische en biochemische controle van patiënten die deze combinatie ontvangen wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Colchicine: voorzorg bij gebruik: vanwege het verhoogde risico op myopathie / rhabdomyolyse is klinische en biologische monitoring aanbevolen, vooral bij het starten van de associatie tussen pravastatine en colchicine.

Nicotinezuur: het risico op spiertoxiciteit is groter wanneer statines gelijktijdig met nicotinezuur worden toegediend. In één studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropiprant gelijktijdig met simvastatine gebruikten een hogere incidentie van myopathie en rhabdomyolyse hadden in vergelijking met kaukasische patiënten.

Rifampicine: in een interactiestudie waarbij pravastatine samen met rifampicine werd gegeven, werd een ongeveer drievoudige verhoging van de AUC en C_{max} van pravastatine waargenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het combineren van pravastatine tot rifampicine als beide tegelijkertijd worden gegeven. Er is geen interactie te verwachten als de dosering ten minste twee uur uit elkaar wordt gehaald.

Lenalidomide: er is een verhoogd risico op rhabdomyolyse wanneer statines worden gecombineerd met lenalidomide. Uitgebreidere klinische en biologische monitoring is met name gerechtvaardigd tijdens de eerste weken van de behandeling.

Warfarine en andere orale anticoagulanten: Parameters voor biobeschikbaarheid bij een stabiele toestand van pravastatine werden na het toedienen van warfarine niet beïnvloed. Chronische dosering van de twee producten resulteerde niet in veranderingen in de anticoagulerende werking van warfarine.

Macroliden: macroliden kunnen de statineblootstelling verhogen als ze in combinatie worden gebruikt. Pravastatine moet voorzichtig worden gebruikt met macrolide-antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine, claritromycine, roxitromycine) vanwege een mogelijk verhoogd risico op myopathieën.

Producten die door cytochroom P450 gemetaboliseerd worden: Pravastatine wordt niet in een klinisch belangrijke mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem. Daarom kunnen producten die gemetaboliseerd worden door, of remmers van, het cytochroom P450 systeem toegevoegd worden aan een stabiel regime van pravastatine zonder beduidende veranderingen in het plasmagehalte van pravastatine te veroorzaken zoals met andere statinen is gebeurd. Het ontbreken van een beduidende farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor diverse producten, met name de substraten/remmers van CYP3A4 bijv. diltiazem, verapamil, itraconazole, Ketoconazole, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9-remmers (bijv. fluconazole).

In een van de twee interactiestudies met pravastatine en erythromycine werd er een statistisch significante stijging in pravastatine AUC (70%) en Cmax (121%) waargenomen. In een gelijksoortige studie met clarithromycine werd er een statistisch significante stijging in pravastatine AUC (110%) en Cmax (127%) waargenomen. Hoewel deze wijzigingen zeer miniem waren, met er goed opgelet worden bij het associëren van pravastatine met erythromycine of clarithromycine.

Overige producten: in interactiestudies werden geen significante verschillen in biobeschikbaarheid waargenomen als pravastatine werd toegediend samen met acetylsalicylzuur, antacida (indien één uur vóór pravastatine gegeven), nicotinezuur, of probucol.

Vitamine K antagonisten: Net als met andere HMG-CoA reductaseremmers, kan het begin van de behandeling of een verhoging van de dosering van pravastatine bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een andere cumarine) resulteren in een toename van de International Normalised Ratio (INR). De behandeling stoppen of de dosering van pravastatine verlagen kan resulteren in een daling van INR. In dergelijke situaties is een adequate controle van de INR nodig.

4.6 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. Speciale aandacht wordt aanbevolen bij adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd om zeker te zijn van een goed begrip van het mogelijke risico van gebruik van pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een vrouw zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient de pravastatine onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding: Pravastatine wordt in 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 van het vermogen om machines te bedienen

Pravastatine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid en gezichtsstoornissen 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Klinische studies: Pravastatine 40 mg is onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21.000 patiënten zijn behandeld met pravastatine (n = 10.764) of placebo (n = 10.719), die 47.000 patiëntjaren blootstelling aan pravastatine vertegenwoordigen. Meer dan 19.000 patiënten werden gevolgd gedurende gemiddeld 4,8 - 5,9 jaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld; van deze waren er geen meer dan 0,3% in de pravastatinegroep vergeleken met de placebogroep.

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid

Niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen:

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en diplopie).

Niet bekend: Oculaire myasthenie

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 disfunctioneren.

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 verhoogd CK-gehalte 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).

Levereffecten: 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.

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.
Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Soms: peesstoornissen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd door een breuk..
Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4); myositis, polymyositis.
Niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4), Spierscheuring.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zelden: lichtgevoeligsheidsreactie.
Zeer zelden: dermatomyositis.
Niet bekend: huiduitslag inclusief – lichenoïde huiduitslag.

Klasse-effecten

- Nachtmeries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekten, met name bij langdurig therapie (zie sectie 4.4)

Endocriene aandoeningen

Diabetes mellitus: De frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glucosespiegels $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceridespiegel, voorgeschiedenis van hypertensie).

4.9 Overdosering

Tot op heden is er beperkte ervaring met overdoseringen met Pravastatine. Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosering. In het geval van overdosering, moet de patiënt symptomatisch behandeld worden en moeten er zonnodig ondersteunende maatregelen worden genomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Serum lipidenverlagers/cholesterol- en triglyceridenverlagers/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 de lipidenverlagende werking op twee manieren. Ten eerste resulteert de reversibele en specifieke competitieve remming van de 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 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 myocardiaal 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 myocardiaal infarct (de relatieve risico reductie RRR was 31%; $p = 0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% in de pravastatinegroep); de effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire events werden merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur;
- Een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair event (RRR 32%; ($p = 0,03$);
- Als de risicofactoren in ogenschouw werden genomen, werd ook een RRR van 24% ($p = 0,039$) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden;
- Een vermindering van het relatieve risico om myocardiale revascularisatieprocedures (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 opgenomen.

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 tot 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 MI) met 24% ($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p < 0,0001$). In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

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

De "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine (40 mg éénmaal daags) op coronaire sterfte en niet fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4.159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol < 240 mg/dl) die een myocardinfarct doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Pravastatine verminderde significant:

- De kans op herhaling van een coronair event (sterfte a.g.v. coronaire hartziekte of een niet fataal MI) met 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- Het relatieve risico dat revascularisatieprocedures (bypass operatie van coronaire vaten of percutane transluminale coronaire angioplastiek) moesten worden ondergaan met 27% ($p < 0,001$).

Het relatieve risico op een beroerte werd tevens verminderd met 32% ($p = 0,032$) en beroerte of transient ischaemic attack (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 ASA als onderdeel van hun behandelingschema.

Hart- en niertransplantatie

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

Een harttransplantatie is beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n = 97$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met pravastatine (20 -40 mg) of geen pravastatine, en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het 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.

Kinderen en adolescenten (8-18 jaar):

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

Inclusie in dit onderzoek vereiste één ouder met of een klinische of een moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 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 toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek plasmawaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de systemische beschikbaarheid ongeveer 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal verlaagt de biobeschikbaarheid, 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 cholesterolsynthese en LDL-cholesterol klaring plaatsvindt. In vitro studies hebben aangetoond dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen. Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben plasmabepalingen

van pravastatine slechts beperkte waarde bij het voorspellen van het lipidenverlagende effect.

De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie:

De eiwitbinding van circulerende 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 transformatie. Het belangrijkste degradatieproduct van pravastatine is de 3- α -hydroxy-isomere metaboliet. Deze metaboliet is in vitro 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan pravastatine.

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

Risicogroepen:

Pediatrische patiënten: De gemiddelde C_{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 werden geen significante wijzigingen waargenomen bij patiënten met mild nierfalen. Echter ernstige en matig ernstige nierinsufficiëntie kan leiden tot een tweevoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, carcinogeen en reproductietoxiciteit. Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine in verschillende mate hepatotoxiciteit en myopathie 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 een carcinogeniteits-onderzoek gedurende 2 jaar bij muizen met pravastatine in doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (\geq 310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen), werd er bij zowel mannetjes als vrouwtjes een statistisch significante toename

in incidentie van hepatocellulaire carcinomen gezien en bij alleen de vrouwtjes van longadenomen.

In een 2-jaar durende studie waarbij ratten pravastatine doseringen kregen van 100 mg/kg/dag (125 keer de maximale humane dosering), werd bij alleen de mannetjes een significante toename gezien van de incidentie van hepatocellulair carcinomen.

Bij toedienen van 5 tot 45 mg/kg/dag aan juveniele ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) werd verdunning van het corpus callosum waargenomen bij serumpravastatinewaarden van ongeveer ≥ 1 maal (AUC) de maximale pediatrische en volwassen dosering van 40 mg.

Bij pravastatinewaarden van ongeveer 2 maal (AUC) de humane dosis van 40 mg, werden neurologische gedragsstoornissen waargenomen (verhoogde schrikreactie en meer fouten in water doolhof-leren). Er werd geen verdunning in het corpus callosum gezien bij ratten waarbij pravastatine (≥ 250 mg/kg/dag) werd toegediend vanaf PND 35 gedurende 3 maanden, wat kan duiden op toegenomen overgevoeligheid bij jongere ratten. De oorzaak en significantie van de verdunning van het corpus callosum en de gedragsneurologische effecten bij juveniele ratten zijn niet bekend.

Gewijzigde eindpunten voor sperma en verminderde vruchtbaarheid werden waargenomen bij mannetjes bij 335 maal (AUC) de menselijke dosering. De "no-observed-effect-levels" voor reproductie eindpunten waren 1 (man) en 2 (vrouw) maal (AUC) de humane dosis van 40 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat
croscarmellosenatrium
magnesiumstearaat
licht magnesiumoxide
cellulose, microkristallijn
povidon
geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 25°C.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pravastatinenatrium Accord tabletten 10/20/40mg zijn verpakt in doordrukstrips en zijn verkrijgbaar in doosjes van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ongebruikt product of afvalmateriaal moet in overeenstemming met de plaatselijke voorschriften weggegooid worden.

7. VERGUNNINGHOUDER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

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

Pravastatinenatrium Accord 10 mg tabletten – RVG 35297

Pravastatinenatrium Accord 20 mg tabletten – RVG 35298

Pravastatinenatrium Accord 40 mg tabletten – RVG 35299

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 oktober 2008

Datum van laatste verlenging: 2 maart 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 15 maart 2024.