

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatin AB 20 mg tabletten  
Pravastatin AB 40 mg tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Pravastatin AB 20 mg bevat 20 mg pravastatinenatrium.  
Hulpstoffen met bekend effect: 134,02 mg lactosemonohydraat en 1,05 mg natrium per tablet.

Een tablet Pravastatin AB 40 mg bevat 40 mg pravastatinenatrium.  
Hulpstoffen met bekend effect: 268,05 mg lactosemonohydraat en 2,1 mg natrium per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

#### *Pravastatin AB 20 mg tabletten*

Gele, capsulevormige, biconvexe, gevlekte, niet omhulde tabletten met gekartelde zijden met dubbele kruising, met de aanduiding "Y" aan een zijde en "61" op de andere zijde. De afmeting is 11,1 mm x 5,6 mm. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### *Pravastatin AB 40 mg tabletten*

Gele, capsulevormige, biconvexe, gevlekte, niet omhulde tabletten met gekartelde zijden met dubbele kruising, met de aanduiding "Z" aan een zijde en "18" op de andere zijde. De afmeting is 14,1 mm x 7 mm. 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, wanneer de respons op het dieet en de andere niet-farmacologische behandelingen (bijv. lichaamsbeweging, gewichtsverlies) niet voldoende is.

##### **Primaire preventie**

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

##### **Secundaire preventie**

Verlaging van de 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).

##### **Post-transplantatie**

Verlaging van hyperlipidemie door transplantatie bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen na een orgaantransplantatie (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

Voordat een behandeling met Pravastatin AB wordt gestart, dienen secundaire oorzaken van hypercholesterolemie worden uitgesloten en moeten de patiënten op een standaard lipidenverlagend dieet worden gezet, dat moet worden voortgezet tijdens de behandeling.

Pravastatin AB wordt oraal toegediend in één inname per dag, bij voorkeur 's avonds tijdens of buiten een maaltijd.

### **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 lipiden bepalingen te worden uitgevoerd en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast. De maximale dagelijkse dosis is 40 mg.

### **Cardiovasculaire preventie**

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

### **Dosis na transplantatie**

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

### **Pediatrische patiënten (8-18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie**

De aanbevolen dosering is 10-20 mg éénmaal daags voor de leeftijdsgroep van 8-13 jaar, aangezien doseringen hoger dan 20 mg niet zijn onderzocht bij deze leeftijdsgroep; en dagelijks 10-40 mg voor de leeftijdsgroep van 14-18 jaar (voor meisjes en adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zie rubriek 4.6; voor de studieresultaten, zie rubriek 5.1). Er zijn geen klinische gegevens over kinderen jonger dan 8 jaar.

### **Oudere patiënten**

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

### **Nier- of leverinsufficiënte**

Voor patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis of significante leverinsufficiëntie is de aanbevolen startdosering 10 mg per dag. De dosering dient onder strikt medisch toezicht te worden aangepast volgens het verloop van de lipideparameters.

### **Gelijktijdige behandelingen**

Het lipidenverlagend effect van Pravastatin AB tabletten op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gecombineerd wordt met een galzuurbindend hars (bijv. colestyramine, colestipol). Pravastatin AB tabletten dienen 1 uur vóór 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 pravastatinenatrium éénmaal daags en dient titratie tot 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

## 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (pravastatinenatrium) of voor een van de in rubriek 6.1

vermelde hulpstoffen.

- Actieve leverziekte inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminase die 3x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijden (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Pravastatine werd niet geëvalueerd bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. De behandeling is niet geschikt wanneer de hypercholesterolemie te wijten is aan een hoge HDL- cholesterol.

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

Bij kinderen die nog niet in de pubertijd zijn, dient de arts vóór aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de risico/baten van de behandeling te maken.

#### **Leverstoornissen**

Zoals bij andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminase spiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminase spiegels terug naar het uitgangsniveau zonder de noodzaak van onderbreking van de behandeling. Patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, moeten bijzondere aandacht krijgen en de behandeling moet worden gestaakt als de stijgingen van alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) drie keer de bovengrens van de normaalwaarde overschrijden en aanhouden.

Er zijn zeldzame postmarketingmeldingen van fataal en niet-fataal leverfalen geweest bij patiënten die statines gebruikten, waaronder pravastatine. Indien ernstige leverletsel met de klinische symptomen en/of hyperbilirubinemia of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, moet de behandeling meteen worden afgebroken. Als er geen alternatieve oorzaak gevonden kan worden, dient de behandeling met pravastatine niet opnieuw te worden opgestart.

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

#### **Spieraandoeningen**

Net zoals bij de andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines), werd pravastatine in verband gebracht met het optreden van myalgie, myopathie en zeer zelden rabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt onder statinebehandeling met onverklaarbare spiersymptomen zoals pijn of gevoeligheid, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen creatininekinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder). De behandeling met statines moet tijdelijk worden gestaakt wanneer het CK-gehalte groter is dan 5 ULN of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (1 geval op 10.000 patiënten-jaren) treedt een rabdomyolyse op, al dan niet gepaard met secundaire nierinsufficiëntie. Rabdbomyolyse is een acute en mogelijk fatale aandoening van de skeletspieren, die onvoorzien kan optreden tijdens de behandeling en die wordt gekenmerkt door massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal > 30 of 40 x ULN) leidend tot myoglobulinurie.

Het risico op myopathie lijkt bij statines afhankelijk te zijn van de graad van blootstelling en kan dan ook variëren per individueel werkzaam bestanddeel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), inclusief hun dosering en de mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties. Hoewel 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 vergroten en derhalve een zorgvuldige evaluatie van de verhouding tussen nut en risico en van een bijzonder klinisch toezicht rechtvaardigen. CK-meting is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)

gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinemylkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Het risico en de ernst van spieraandoeningen tijdens statinetherapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van interagerende geneesmiddelen zoals cyclosporine, claritromycine en andere macroliden of niacine. Het gebruik van fibraten als monotherapie wordt incidenteel geassocieerd met myopathie. Gecombineerd 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 gedocumenteerd zijn voor pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien de spiersymptomen geassocieerd zijn met statinetherapie verdwijnen ze meestal na staken van de behandeling.

Statines waaronder pravastatine mogen niet samen met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met het statine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5).

De patiënt moet het advies krijgen om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij/zij symptomen ervaart van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De behandeling met het statine mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat. In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van pravastatine en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder strikte medische supervisie worden overwogen.

Gevalen van myopathie, waaronder rhabdomyolyse, zijn gemeld met pravastatine toegediend in combinatie met colchicine, en voorzichtigheid is geboden wanneer pravastatine samen met colchicine wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

#### Creatinekinasemeting en interpretatie

Routinematige opvolging van creatinekinase (CK) of andere spierenzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld worden. CK-meting wordt echter wel aanbevolen vóór aanvang van de statinebehandeling bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statinetherapie bij patiënten die spiersymptomen ontwikkelen, zoals hieronder beschreven. Als CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ( $>5 \times \text{ULN}$ ), dienen ze ongeveer 5 tot 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.

#### Vóór 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 vóór het starten van de behandeling bij personen ouder dan 70 jaar, voornamelijk als er in deze leeftijdsgroep 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 uitgangswaarden van de CK-spiegels 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 onverklaarbare spierpijn, gevoeligheid, zwakte of krampen onmiddellijk te melden. In deze gevallen moeten de CK-spiegels worden gemeten. Als een duidelijk verhoogde ( $>5$  x ULN) CK-spiegel wordt gedetecteerd, moet de statinetherapie worden gestaakt. Stopzetting van de behandeling moet ook worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als de CK-verhoging  $\leq 5$  x ULN blijft. Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer normaal worden, kan herintroductie van statinetherapie met de laagste dosis en onder nauwlettende controle worden overwogen. Als bij dergelijke patiënten een erfelijke spierziekte wordt vermoed, wordt het hervatten van de statinetherapie niet aanbevolen.

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

#### Interstitiële longaandoening

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen werden gemeld met enkele statines, vooral bij langdurige therapie (zie rubriek 4.8). Kenmerken hiervan zijn onder andere dyspnoe, niet-productieve hoest en afname van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longaandoening heeft ontwikkeld, dient de statinebehandeling te worden gestaakt.

#### Diabetes Mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse de glycemie verhogen en bij sommige patiënten die een hoog risico lopen om later diabetes te ontwikkelen, een mate van hyperglycemie kunnen veroorzaken waarbij een formele diabetesbehandeling wenselijk is. Dat risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico met statines en mag dus geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten. Patiënten die een risico lopen (nuchtere glycemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

#### **Lactose**

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te 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 risico 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-opvolging 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**

De gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een verhoging met een factor van ongeveer 4 van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij bepaalde patiënten kan de verhoging van de blootstelling aan pravastatine 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 met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan de start van de behandeling met pravastatine, of een verhoging van de dosering daarvan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bv. warfarine of een ander coumarineanticoagulans) leiden tot een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Stopzetting van de behandeling met pravastatine, of verlaging van de dosis daarvan kan leiden tot een daling van de INR. In dergelijke situaties is een passende monitoring van de INR noodzakelijk.

### **Macroliden**

Macroliden kunnen de blootstelling aan statines verhogen indien ze in combinatie worden gebruikt. Voorzichtigheid is geboden als pravastatine samen met macrolideantibiotica (bv. erythromycine, claritromycine, roxitromycine) wordt gebruikt, vanwege een mogelijk verhoogd risico op myopathie.

In een van de twee interactiestudies met pravastatine en erythromycine werd een statistisch significante verhoging van de pravastatine AUC (70%) en de  $C_{max}$  (121 %) gezien. In een gelijksoortige studie met claritromycine werd een statistische 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 erythromycine of claritromycine wordt gegeven.

### **Warfarine en andere orale anticoagulantia**

De biologische beschikbaarheidsparameters van pravastatine in steady-state werden niet gewijzigd als gevolg van de toediening van warfarine. Langdurige toediening van beide middelen veroorzaakte geen veranderingen in de anticoagulerende activiteit van warfarine.

### **Fusidinezuur**

Het risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse kan toegenomen zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van die interactie (of die farmacodynamisch, farmacokinetisch is of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen.

Als een behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met pravastatine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

### **Colchicine**

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

### **Nicotinezuur**

Het risico van spiertoxiciteit stijgt wanneer statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur. In een studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig innamen met simvastatin 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 is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig toedienen van pravastatine en rifampicine. Er zou geen interactie te verwachten zijn als de toediening met een tussenpoos van ten minste twee uur plaatsvindt.

### **Lenalidomide**

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

### **Middelen gemetaboliseerd door cytochroom P450**

Pravastatine wordt niet op klinisch significante mate gemetaboliseerd door het systeem van cytochroom P450. Daarom kunnen producten die gemetaboliseerd worden door, of remmers van, het cytochroom P450 systeem worden toegevoegd aan een stabiel pravastatine regime zonder veroorzaken 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 middelen, met name substraten/remmers van CYP3A4 bijv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9 remmers (bijv. fluconazol).

### **Andere middelen**

In interactiestudies met aspirine, antacida (één uur vóór pravastatine), nicotinezuur of probucol werden geen significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Pravastatine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd en dient alleen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gegeven als deze patiënten voldoende beschermd zijn tegen zwangerschap en geïnformeerd zijn over het mogelijke risico. Bijzondere 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 patiënte zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient pravastatine onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijk risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

### **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 van het vermogen om machines te bedienen**

Pravastatine heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Echter, tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid en visuele stoornissen tijdens de behandeling.

## **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt geklasseerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); frequentie niet bekend (kan niet geschat worden op basis van aanwezige gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Klinische studies:** Pravastatine aan 40 mg zijn onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21000 patiënten zijn behandeld met pravastatine (n= 10764) of placebo (n= 10719), die meer dan 47000 patiëntjaren voor blootstelling aan pravastatine vertegenwoordigen. Meer dan 19000 patiënten werden gevolgd gedurende gemiddeld 4,8 - 5,9 jaar.

De volgende bijwerkingen werden gemeld; geen van deze kwamen voor met een frequentie van meer dan 0,3% in de pravastatinegroep vergeleken met de placebogroep.

### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid

### Oogaandoeningen

Soms: gezichtstoornissen (waaronder wazig zien en dubbelzien)

### Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: dyspepsie/pyrosis, abdominale pijn, misselijkheid/braken, constipatie, diarree, flatulentie

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: jeuk, huiduitslag, urticaria, problemen met de haarvaten en van de hoofdhuid (met inbegrip van haaruitval)

### Nier- en urinewegaandoeningen

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

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele stoornissen

### Algemene aandoeningen

Soms: vermoeidheid

## **Gebeurtenissen van bijzonder klinisch belang**

Skeletspieren: Effecten op de skeletspieren, bijvoorbeeld pijn in de skeletspieren, waaronder gewrichtspijn, spierkrampen, spierpijn, spierzwakte en verhoogd CK-gehalte werden gemeld in klinische studies. In het kader van de studies “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)”, “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” en “Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” was het percentage myalgie (1,4% bij pravastatine tegen 1,4% onder placebo), spierzwakte (0,1% bij pravastatine tegen <0,1% onder placebo) en de incidentie van CK-spiegels >3 ULN en >10 ULN (1,6% bij pravastatine tegen 1,6% onder placebo en 1,0% onder pravastatine tegen 1,0% onder placebo, respectievelijk) gelijkaardig aan dat van de placebo (zie rubriek 4.4).

Hepatische effecten: Er werden verhogingen van de serumtransaminasen gemeld. In de drie placebogecontroleerde langetermijnstudies CARE, WOSCOPS en LIPID, was de frequentie van duidelijke afwijkingen van de ALAT- en ASAT-spiegels (>3 ULN) gelijkaardig in de twee behandelingsgroepen (≤1,2%).

## **Postmarketing**

Aanvullend op het bovenstaande zijn volgende bijwerkingen gemeld tijdens ervaring na marktintroductie van pravastatine:

### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden: perifere polyneuropathie, in het bijzonder bij langdurig gebruik, paresthesie  
Frequentie niet bekend: Myasthenia gravis

### Oogaandoeningen:

Frequentie niet bekend: Oculaire myasthenie

### Immuunsysteemaandoeningen

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

### Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis

### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose  
Onbekend: fataal en niet-fataal leverfalen

### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolyse, die gepaard kan gaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobininurie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis

Soms: peesafwijkingen, vooral tendinitis, soms gecompliceerd door ruptuur  
Niet bekend: spierscheuring

#### Huid- en onderhuid aandoeningen

Zelden: fotosensibiliteitsreactie

Zeer zelden: Dermatomyositis

Onbekend: uitslag inclusief lichenoïde uitslag

#### Klasse-effecten

- Nachtmerries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: de frequentie zal afhangen van het al dan niet bestaan van risicofactoren (nuchtere glycemie van  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$ kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

#### Skeletspierstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

**Farmacotherapeutische categorie:** lipidenmodificerende middelen, 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 bekomt de lipidenverlagende werking op twee manieren. Ten eerste, met de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase zorgt het voor een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakten en verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol.

Ten tweede, remt pravastatine de LDL productie door de hepatische aanmaak van VLDL-cholesterol, de 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, terwijl HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

### **Klinische werkzaamheid en veiligheid**

#### *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 myocardinfarct in de anamnese, met een gemiddelde behandelduur van 4,8 jaar met naast een dieet ofwel een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine of placebo.

In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- Een verminderd risico 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% bij patiënten behandeld met pravastatine); de effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire accidenten werden reeds merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur;
- Een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair accident (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- Als de risicofactoren in beschouwing 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 de studie worden opgenomen.

Gezien de afwezigheid van gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in samenhang met een triglyceridespiegel 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 = 155 tot 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met variabele triglyceride waarden tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en met een geschiedenis van myocardinfarct of instabiele angina pectoris in de voorafgaande 3-36 maanden. Behandeling met pravastatine verminderde het relatieve risico op sterfte door coronaire hartziekten (CHZ) significant met 24% ( $p = 0,0004$ , met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% bij patiënten behandeld met pravastatine), het relatieve risico op coronaire complicaties (sterfte als gevolg van CHZ of niet-fataal myocardinfarct (MI)) met 24% ( $p < 0,0001$ ); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ( $p < 0,0001$ ).

Bij de patiënten behandeld met pravastatine waren er de volgende resultaten:

- Een vermindering van 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 myocardiale revascularisatie procedures (coronaire bypassoperatie 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 de effecten van pravastatine (40 mg éénmaal daags) op sterfte als gevolg van coronaire hartziekte 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 accident (ofwel sterfte als gevolg van coronaire hartziekte of een niet-fataal MI) met 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- Het relatieve risico dat revascularisatieprocedures van het hart (coronaire bypassoperatie 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 op een gecombineerde beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (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 opgenomen.

Gezien de afwezigheid van gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in samenhang met een triglyceridespiegel 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 met pravastatine bij deze patiënten niet vastgesteld.

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

#### *Hart- en niertransplantatie*

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

- een harttransplantatie werd beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ( $n = 97$ ). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met of zonder pravastatine (20-40 mg), 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 werd gedurende 4 maanden onderzocht in één prospectief, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek ( $n = 48$ ). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met of zonder pravastatine (20 mg) en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine en prednison. Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant zowel de incidentie van meerdere afstotingsepisodes alsook de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes, en het gebruik van puls injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

#### *Pediatrische patiënten (8-18 jaar)*

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

Inclusie in dit onderzoek vereiste één ouder met of een klinische of een moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 239 mg/dl (6,2 mmol/l) en 237 mg/dl (6,1 mmol/l) bij pravastatine (interval: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) en placebo (interval: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Er was een significante gemiddelde procentuele daling van 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 endocriene 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 de vermindering van 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 piekplasmawaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de biologische beschikbaarheid ongeveer 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagend effect van pravastatine 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 primaire plaats voor cholesterol synthese en LDL cholesterol klaring. *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 voor de voorspelling van het lipideverlagend effect.

De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

### Distributie

De eiwitbinding van het circulerend pravastatine is ongeveer 50%.

Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Metabolisatie en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 en het blijkt ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne te zijn, maar eerder 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 wordt 47% van de dosis geëlimineerd via renale excretie en 53% via gal excretie en biotransformatie. Het belangrijkste degradatieproduct van pravastatine is de 3- $\alpha$ -hydroxy-isomeer metaboliet. Deze metaboliet is 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan de moederstof.

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 matige nierinsufficiëntie kan leiden tot een tweevoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

### 5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere risico's voor de patiënt dan deze die verwacht kunnen worden als gevolg van het farmacologisch werkingsmechanisme. Dit is gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Studies met herhaalde dosering geven aan dat pravastatine hepatotoxiciteit en myopathie in verschillende mate kan veroorzaken. In het algemeen waren meetbare effecten op deze weefsels pas zichtbaar bij dosissen 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 carcinogeniteitsonderzoek gedurende 2 jaar met pravastatine in doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag ( $\geq 310$  keer de maximale dosis in mg/kg voor mensen) bij muizen werd er voor beide doseringen 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 carcinogeniteitsstudie waarbij ratten pravastatine doseringen kregen van 100 mg/kg/dag (125 keer de maximale humane dosering in mg/kg), werd bij alleen de mannetjes een statistisch significante toename gezien van de incidentie van hepatocellulaire carcinomen.

Bij jonge ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) werd bij toediening van 5 tot 45 mg/kg/dag een afname van het corpus callosum waargenomen bij serumspiegels van pravastatine van ongeveer  $\geq 1$ -maal (AUC) de maximale pediatrische en adolescentische dosis van 40 mg. Bij pravastatinespiegels van ongeveer  $\geq 2$ -maal (AUC) de humane dosis van 40 mg werden neurologische gedragsveranderingen waargenomen (versterkte schrikrespons en meer fouten bij de watermaze-test). Er werd geen afname van het corpus callosum waargenomen bij ratten die gedurende 3 maanden pravastatine ( $\geq 250$  mg/kg/dag) toegediend kregen vanaf PND 35, wat wijst op een verhoogde sensitiviteit bij jongere ratten. De oorzaak en de significantie van de afname van het corpus callosum en neurologische gedragsveranderingen bij jonge ratten zijn niet bekend.

Bij mannetjes werden veranderde eindpunten met betrekking tot het sperma en verminderde vruchtbaarheid waargenomen met 335-maal (AUC) de humane dosis. De niveaus waarbij geen effecten op de reproductie-eindpunten werden waargenomen bedroegen 1-maal (AUC) (mannetjes) en 2-maal (AUC) (vrouwtjes) de humane dosis van 40 mg.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose  
Lactosemonohydraat  
Zwaar magnesiumoxide  
Natriumcroscarmellose  
Geel ijzeroxide (E172)

Povidon K30  
Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

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**

Polyamide/aluminium/PVC/aluminiumblisterverpakkingen met 20, 28, 30, 60 en 98 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

## **8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pravastatin AB 20 mg: BE598471  
Pravastatin AB 40 mg: BE598480

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 06/2024  
Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024