

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravator 40 mg, omhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke omhulde tablet bevat 40 mg pravastatine natrium.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 18 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

Groene, langwerpige omhulde tablet (lengte 13.9 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 aangepast 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 cardiovasculair accident, 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 na een transplantatie bij patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen na een orgaantransplantatie (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de behandeling met Pravator, 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 na één 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 overeenkomstig 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.

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 respons op de lipideparameters kan de dosering tot maximaal 40 mg worden verhoogd 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 kinderen en adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zie rubriek 4.6; voor de studieresultaten, zie rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van Pravastatin bij kinderen jonger dan 8 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

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

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Gelijktijdige behandelingen

Het lipidenverlagend effect van Pravastatin op de totale cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gecombineerd wordt met een galzuurbindend hars (bijv. colestyramine, colestipol).

Pravastatin dient 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 éénmaal daags en dient titratie tot 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Niet alle doseringen zijn mogelijk met dit geneesmiddel. Andere geneesmiddelen zijn beschikbaar voor toediening aan (pediatrische) patiënten die dosissen van 10 mg nodig hebben.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leverziekte geassocieerd met onverklaarbare en aanhoudende verhogingen van de serumtransaminases die 3 x 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

Pravastatin is niet onderzocht bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. De behandeling is niet geschikt wanneer de hypercholesterolemie te wijten is aan een verhoogd HDL-cholesterol.

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

Leverstoornissen

Zoals met andere lipidenverlagende behandelingen zijn matige toenames van levertransaminasespiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasespiegels 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 verhoging van de alanine aminotransferase (ALT) en van de aspartaat aminotransferase (AST) drie keer de bovengrens van de normaalwaarde overschrijden en aanhouden.

Er werden zeldzame gevallen van leverfalen met fatale en niet-fatale afloop gemeld sinds de vergunning voor het in de handel brengen bij patiënten die statines gebruikten, waaronder pravastatine. Als er ernstige leverinsufficiëntie met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, moet de behandeling meteen worden afgebroken. Als er geen andere etiologie kan worden gevonden, mag de behandeling niet opnieuw worden gestart.

Voorzichtigheid is geboden als pravastatine wordt toegediend aan patiënten met een leverziekte of met een hoog alcoholgehalte in het bloed in de anamnese.

Zenuwstelselaandoeningen

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

Spieraandoeningen

Zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines) kan pravastatine spierpijn, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse veroorzaken. Bij een patient onder behandeling met een statine die onverklaarde spiersymptomen krijgt zoals pijn of gevoeligheid, spierzwakte of spierkrampen, moet worden gedacht aan een myopathie. In dergelijke gevallen moet de creatinekinasespiegel (CK) worden gemeten (zie verder).

De behandeling met het statine moet tijdelijk worden onderbroken als het CK-gehalte $> 5x$ BLN of als er ernstige klinische symptomen zijn. Zeer zelden (in ongeveer 1 geval op de 100.000 patiëntjaren) treedt een rhabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute, mogelijk fatale aandoening van de skeletspieren, die zich om het even wanneer tijdens de behandeling kan voordoen. Het wordt gekenmerkt door massale spierversletting met een sterke stijging van het CK (gewoonlijk $> 30-$ of $40-$ maal de BLN) die leidt tot myoglobinurie.

Het risico op myopathie tijdens de behandeling met statines lijkt afhankelijk te zijn van de blootstelling. Het kan daarom verschillen van het ene statine tot het andere (wegens verschillen in het lipofiel karakter en de farmacokinetische eigenschappen), onder meer naargelang van hun dosering en potentieel voor medicamenteuze interacties. Hoewel er wat de spieren betreft geen contra-indicaties zijn voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren het risico op spiertoxiciteit verhogen en daarom een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding en een speciale klinische monitoring wettigen. Bij dergelijke patienten is meting van het CK geïndiceerd voor het begin van een behandeling met een statine (zie verder).

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenkinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Het risico en de ernst van spieraandoeningen tijdens een behandeling met statines worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van interagerende geneesmiddelen zoals ciclosporine, 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 te wijten zijn aan een behandeling met een statine verdwijnen ze gewoonlijk na stopzetting van de behandeling.

Pravator mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met het statine worden gestaakt gedurende de volledige behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur gelijktijdig met statines 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 behandeling met het statine kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Pravator en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

Gevalen van myopathie, waaronder rhabdomyolyse, zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van pravastatine en colchicine. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer pravastatine samen met colchicine wordt voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

Meting en interpretatie van het creatinekinase

Routinemonitoring van het creatinekinase (CK) of andere spierenzymen wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die worden behandeld met statines. Het verdient echter aanbeveling het CK te meten vooraleer een behandeling met statines wordt gestart bij patiënten met specifieke predisponerende factoren en bij patiënten die spiersymptomen ontwikkelen tijdens behandeling met statines, zoals verder wordt beschreven. Als het CK-gehalte significant verhoogd is bij het begin van de behandeling ($> 5x$ BLN), moet het 5 tot 7 dagen later opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen. Bij meting moet het CK-gehalte worden geïnterpreteerd in de context van andere potentiële factoren die een voorbijgaande spieraantasting kunnen veroorzaken, zoals een zware inspanning of een spiertrauma.

Voor het begin van de behandeling:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren zoals nierinsufficiëntie, hypothyroïdie, voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of een fibraat en persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekte of alcoholabusus. In die gevallen moet het CK-gehalte worden gemeten voor het begin van de behandeling. Meting van het CK moet ook worden overwogen voor het begin van de behandeling bij mensen ouder dan 70 jaar, vooral als er nog andere predisponerende factoren zijn. Als het CK-gehalte significant verhoogd is ($> 5x$ BLN), mag de behandeling niet worden gestart en moet het 5-7 dagen later opnieuw worden gemeten. Het initiële CK-gehalte kan ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere stijging onder behandeling met statines.

Tijdens de behandeling:

De patiënten moeten de raad krijgen om onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen meteen te melden. In die gevallen moet het CK-gehalte worden gemeten. Als het CK-gehalte sterk verhoogd is ($> 5x$ BLN), moet de behandeling met het statine worden onderbroken. Stopzetting van de behandeling moet ook worden overwogen als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, ook als het CK-gehalte $\leq 5x$ BLN blijft. Als de symptomen verdwijnen en het CK-

gehalte weer normaal wordt, kan worden overwogen om de behandeling met het statine te hervatten in de laagste dosering en onder nauwe monitoring. Als bij een dergelijke patiënt een erfelijke spierziekte wordt vermoed, wordt een hervatting van de behandeling met het statine niet aanbevolen.

Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte zijn gemeld na toediening van sommige statines, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn onder andere dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtverlies en koorts). Bij het vermoeden dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met het statine worden afgebroken.

Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes in een later stadium, ze een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele behandeling voor diabetes geschikt is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico met statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchtere glykemie van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; verhoogde triglyceriden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch worden gevolgd, conform de nationale richtlijnen.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Pediatrische patiënten

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 of beide is) 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 volledige duur van de behandeling met fusidinezuur. Zie ook rubriek 4.4.

Fibraten

Het gebruik van fibraten alleen gaat occasioneel gepaard met een myopathie. Een verhoogd risico op bijwerkingen op de spieren, met inbegrip van rhabdomyolyse werd gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van fibraten en andere statines. Deze bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten met pravastatine; daarom moet een gecombineerd gebruik van pravastatine en fibraten (bv. gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen worden vermeden (zie rubriek 4.4). Als de combinatie noodzakelijk wordt geacht, is zorgvuldige klinische en CK-monitoring van patiënten met een dergelijk regime vereist.

Colestyramine / colestipol

Concomitante toediening verlaagde de biologische beschikbaarheid van pravastatine met ongeveer 40 tot 50 %. Er was geen klinisch significante daling van de biologische beschikbaarheid of het therapeutische effect wanneer pravastatine werd toegediend één uur voor of vier uur na colestyramine of één uur voor colestipol (zie rubriek 4.2).

Ciclosporine

Concomitante toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige stijging van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de blootstelling aan

pravastatine echter groter zijn. Klinische en biochemische monitoring van patiënten die deze combinatie krijgen wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Macroliden

Bij gelijktijdig gebruik van macroliden en statines kunnen de macroliden de blootstelling aan statines verhogen. Voorzichtigheid is geboden als pravastatine samen met macrolide antibiotica (bv. erythromycine, claritromycine, roxitromycine) wordt gebruikt, vanwege een mogelijk verhoogd risico op myopathieën.

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

Warfarine en andere orale anticoagulantia

De parameters van de biologische beschikbaarheid van pravastatine in evenwichtstoestand wijzigden niet als gevolg van toediening met warfarine. Langdurige toediening van beide middelen veroorzaakte geen veranderingen in de anticoagulerende werking van warfarine.

Vitamine K-antagonisten

Net als bij andere HMG-CoA-reductaseremmers kan de start van de behandeling met pravastatine of een verhoging van de dosering van pravastatine bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bv. warfarine of een ander coumarine-anticoagulans) leiden tot een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Stopzetting van de behandeling met pravastatine of verlaging van de dosis van pravastatine kan leiden tot een daling van de INR. In dergelijke situaties is een passende monitoring van de INR noodzakelijk.

Colchicine

Vorzichtigheid is geboden tijdens gebruik: gezien het verhoogde risico op myopathie/rabdomyolyse wordt klinische en biologische monitoring aangeraden, vooral bij de start van de combinatie van pravastatine en colchicine.

Nicotinezuur

Het risico op spiertoxiciteit stijgt wanneer statines gelijktijdig met nicotinezuur worden toegediend. In één studie vertoonden Chinese patiënten een hogere incidentie van myopathie en rabdomyolyse in vergelijking met Kaukasische patiënten na gelijktijdig gebruik van nicotinezuur en laropirant met simvastatine.

Rifampicine

In één interactiestudie waarin pravastatine samen met rifampicine werd gegeven, is een circa 3-voudige stijging waargenomen van de AUC en de C_{max} van pravastatine. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer pravastatine en rifampicine in combinatie op hetzelfde tijdstip worden toegediend. Er wordt geen interactie verwacht als beide geneesmiddelen afzonderlijk worden toegediend met een interval van minstens twee uur tussen elke toediening.

Lenalidomide

Er is een verhoogd risico op rabdomyolyse wanneer statines gecombineerd worden met lenalidomide. Daarom is een grotere klinische en biologische monitoring vereist, in het bijzonder gedurende de eerste weken van de behandeling.

Producten die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem. Daarom kunnen producten die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450-systeem of die dit systeem remmen, worden toegevoegd aan een stabiel regime van pravastatine zonder significante veranderingen van de plasmaspiegels van pravastatine te veroorzaken, zoals wel bij andere statines is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor verschillende producten, met name substraten/remmers van

CYP3A4 zoals diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9-remmers (bijv. fluconazol).

Andere producten

In interactiestudies werden geen statistisch significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen wanneer pravastatine werd toegediend met acetylsalicylzuur, antacida (bij toediening één uur voor pravastatine), 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 wanneer het onwaarschijnlijk is dat deze patiënten zwanger worden en geïnformeerd zijn over het mogelijke risico.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij adolescente vrouwen in de vruchtbare leeftijd om zeker te zijn van een goed begrip van het mogelijke risico dat gepaard gaat met het gebruik van pravastatine tijdens de zwangerschap. Als een patiënte zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts onmiddellijk worden geïnformeerd en dient pravastatine 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 op het vermogen om machines te gebruiken. Maar bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat duizeligheid kan optreden tijdens behandeling.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100 tot < 1/10); soms (> 1/1.000 tot < 1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); frequentie niet bekend (kan niet geschat worden op basis van aanwezige gegevens).

Klinische studies

Pravastatine is onderzocht bij 40 mg in zeven gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21 000 patiënten werden behandeld met pravastatine (n= 10 764) of placebo (n= 10 719), hetgeen overeenkomt met meer dan 47 000 patiëntjaren blootstelling aan pravastatine. Meer dan 19 000 patiënten werden gevolgd gedurende een mediane periode van 4,8 - 5,9 jaar.

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

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, insomnie.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en diplopie).

Maag-darmstelselaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, huiduitslag, urticaria, hoofd/haarafwijkingen (inclusief alopecie).

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksueel dysfunctioneren.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid.

Bijzondere klinische gebeurtenissen

Skeletspieren

Tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, zoals 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, WOSCOPS en LIPID was gelijkaardig aan die bij placebo (1,6 % pravastatine versus 1,6 % placebo en 1,0 % pravastatine versus 1,0 % placebo, respectievelijk) (zie rubriek 4.4).

Levereffecten

Verhogingen van serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langetermijn, placebogecontroleerde klinische studies CARE, WOSCOPS en LIPID, traden duidelijke afwijkingen van ALT en AST (> 3 x ULN) met een vergelijkbare frequentie ($\leq 1,2$ %) in beide behandelingsgroepen op.

Postmarketing

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Niet bekend: myasthenia gravis.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Maag-darmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Onbekend: fataal en niet-fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensibiliteitsreactie

Zeer zelden: dermatomyositis.

Niet bekend: rash met inbegrip van lichenoïde rash

Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis.

Soms: peesafwijkingen, vooral tendinitis, soms gecompliceerd door ruptuur.

Niet bekend: spierscheuring.

Oogaandoeningen

Niet bekend: oculaire myasthenie.

Klasse-effecten

De volgende bijwerkingen zijn met sommige statines gemeld:

- Nachtmerries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen, vooral bij langdurige therapie (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: de frequentie zal afhangen van het al dan niet bestaan van risicofactoren (nuchtere glykemie van 5,6 mmol/l, BMI > 30kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Skeletspierstelselaandoeningen

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tot op heden is er beperkte ervaring met overdosering van pravastatine. Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosering. In geval van een overdosering dient de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten ondersteunende maatregelen worden genomen, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Serum lipidenverlagers/cholesterol- en triglyceridenverlagers/3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym (HMG-CoA) reductaseremmers.

ATC-code: C10AA03.

Werkingsmechanisme

Pravastatine is een competitieve remmer van het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductase; het enzym dat de vroege snelheidsbeperkende stap in de cholesterolbiosynthese katalyseert en bekomt zijn lipidenverlagend effect op twee manieren. Ten eerste bewerkstelligt het met de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal lipoproteïnen met lage dichtheid (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 lipoproteïnen met zeer lage dichtheid (VLDL)-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol.

Bij zowel gezonde personen als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatine natrium de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden, terwijl lipoproteïnen met hoge dichtheid (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 6 595 mannelijke patiënten 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, die gedurende gemiddeld 4,8 jaar behandeld werden met pravastatine natrium 40 mg per dag of een placebo als aanvulling op een dieet.

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 na 6 maanden behandeling duidelijk;
- 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 op myocardiale revascularisatieprocedures (overbrugging van de kransslagaders of coronaire angioplastiek) met 37 % ($p = 0,009$) en van coronaire angiografie met 31 % ($p = 0,007$).

Het gunstig effect van de behandeling op de bovenvermelde criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, omdat deze patiënten niet in het onderzoek konden worden opgenomen.

Gezien de afwezigheid van gegevens bij patiënten met hypercholesterolemie geassocieerd met een triglyceridespiegel hoger dan 6 mmol/l (5,3 g/l) na 8 weken dieet, kon in deze studie het voordeel van een behandeling met pravastatine bij deze patiënten niet worden aangetoond.

Secundaire preventie

De 'Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)'-studie was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine natrium (40 mg éénmaal daags) met die van placebo werden vergeleken bij 9 014 patiënten 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 triglyceridewaarden tot 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en met een voorgeschiedenis 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 gebeurtenissen (ofwel 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 myocardiale revascularisatieprocedures (overbrugging van de kransslagaders 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 natrium (40 mg éénmaal daags) op sterfte als gevolg van coronaire hartziekte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar vergeleken werden bij 4 159 patiënten van 21 tot 75 jaar, met normale totale cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddelde totale cholesterol < 240 mg/dl), die een myocardinfarct doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden.

Behandeling met pravastatine verminderde significant:

- De snelheid van 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 op revascularisatieprocedures (overbrugging van de kransslagader of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 27 % ($p < 0,001$).

Het relatieve risico op een beroerte werd tevens verminderd met 32 % ($p = 0,032$) en het gecombineerde risico op beroerte en voorbijgaande ischemische aanval (TIA) daalde met 27 % ($p = 0,02$).

De gunstige effecten van de behandeling op de bovenvermelde criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 75 jaar, omdat deze in de CARE- en LIPID-studies konden worden opgenomen. Gezien de afwezigheid van gegevens bij patiënten met hypercholesterolemie geassocieerd met een triglyceridespiegel hoger dan 4 mmol/l (3,5 g/l) of meer dan 5 mmol/l (4,45 g/l) na 4 tot 8 weken dieet in de CARE- en de LIPID-studie, respectievelijk, is 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 regime.

Hart- en niertransplantatie

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

- een harttransplantatie werd beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n = 97$). Patiënten werden al dan niet gelijktijdig behandeld met pravastatine (20-40 mg), en een standaard immunosuppressief regime van ciclosporine, prednison en azathioprine. De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische belasting na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar ($p = 0,025$) en verminderde het risico op coronaire vasculopathie in het transplantaat 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 al dan niet gelijktijdig behandeld met pravastatine (20 mg) en een klassiek immunosuppressief regime 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 pulsinjecties 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 naar een placebo ($n = 63$) of 20 mg pravastatine per dag ($n = 65$) en de adolescenten (14-18 jaar) werden gerandomiseerd naar placebo ($n = 45$) of 40 mg pravastatine per dag ($n = 41$).

Inclusie in dit onderzoek vereiste één ouder met hetzij een klinische of een moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 239 mg/dl (6,2 mmol/l) in de pravastatinegroep (interval: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) en 237 mg/dl (6,1 mmol/l) in de placebogroep (interval: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Er was een significante gemiddelde procentuele daling van de LDL-C van 22,9% en ook van het totaal cholesterol (-17,2%) bij de analyse van de samengevoegde gegevens van zowel kinderen als adolescenten, vergelijkbaar met de bewezen effectiviteit van 20 mg pravastatine bij volwassenen.

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 kracht van deze studie om een verschil tussen de twee behandelingsgroepen aan te tonen was laag. De lange-termijn effectiviteit van de behandeling met pravastatine bij kinderen met betrekking tot de vermindering van morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, piek plasmawaarden worden bereikt 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34 % van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid ongeveer 17%. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagend effect van pravastatine blijft hetzelfde ongeacht of het met of zonder voedsel wordt ingenomen. Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine een eerstestap-passagie-extractie door de lever, het primaire aangrijpingspunt en de primaire plaats van cholesterol synthese en LDL-cholesterolklaring. In-vitro studies hebben aangetoond dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen. Gezien de substantiële eerstestap-passagie in de lever, hebben plasmabepalingen van pravastatine slechts een beperkte waarde bij de voorspelling van het lipideverlagend effect. De plasmaconcentraties zijn evenredig ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie

Het circulerende pravastatine wordt voor ongeveer 50% gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg. Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 noch lijkt het een substraat of remmer van P-glycoproteïne, 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 galexcretie en biotransformatie. De belangrijkste degradatieproduct van pravastatine is de isomere 3- α -hydroxymetabooliet. Deze metabooliet 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, wat wijst op tubulaire secretie.

Risicogroepen

Pediatrie patiënten

De gemiddelde C_{max} en AUC van pravastatine bij pediatrie patiënten, ongeacht de leeftijd en het geslacht, waren vergelijkbaar met de waarden waargenomen bij volwassenen na een orale dosis van 20 mg.

Leverfalen

De systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metaboolieten 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 metaboolieten.

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 conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

Studies met herhaalde dosering geven aan dat pravastatine aanleiding kan geven tot verschillende mate van hepatotoxiciteit en myopathie. In het algemeen werden er slechts duidelijke effecten in deze weefsels gezien bij dosissen die 50 of meer keer hoger waren dan de maximale dosis (mg/kg) voor mensen.

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 (≥ 310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen) bij muizen werd er voor beide doseringen in zowel mannetjesdieren als vrouwtjesdieren een statistisch significante toename in incidentie van hepatocellulaire carcinomen gezien en van longadenomen bij alleen vrouwtjesdieren. In een 2-jaar durende carcinogeniteitsstudie waarbij ratten pravastatine doseringen kregen van 100 mg/kg/dag (125 keer de maximale humane mg/kg dosering), 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 ≥ 1 -maal (AUC) de maximale dosering bij kinderen en adolescenten van 40 mg. Bij pravastatinespiegels van ongeveer ≥ 2 -maal (AUC) de dosering van 40 mg bij de mens, 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 (≥ 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 van de neurologische gedragsveranderingen bij jonge ratten zijn niet bekend.

Bij mannetjesdieren werden verstoorde eindpunten van het sperma en verminderde vruchtbaarheid waargenomen bij 335-maal (AUC) de dosering bij de mens. De dosering waarbij geen effecten op de reproductieve eindpunten werd waargenomen bedroeg 1 (mannetjes) en 2 (vrouwtjes) keer (AUC) de dosering bij de mens van 40 mg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:

- Lactose monohydraat
- Microkristallijn cellulose (E460)
- Povidon K29-32
- Natriumbicarbonaat
- Natriumzetmeelglycolaat type A
- Magnesiumstearaat (E470b)

Tablet omhulling:

- Hypromellose (E464)
- Gelatine
- Titaniumdioxide (E171)
- Geel ijzeroxide (E172)
- Indigotine (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30° C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

PVDC/PE/PVC-aluminium blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 7, 10 of 14 omhulde tabletten.

Verpakkingsgrootte: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 140, 180, 200, 280 of 300 omhulde tabletten.

Geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 50, 56, 98, 100, 200, 280 of 300 omhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat 26-28
1080 Brussel
België
Tel. +32 2 411 48 28

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

BE551991

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2019

Datum van laatste verlenging: 30/09/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Goedkeuringsdatum van de samenvatting van de productkenmerken: 04/2024

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het FAGG :

<https://www.fagg-afmps.be>