

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten

Pravastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.

Elke tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

#### Hulpstof met bekend effect:

Een filmomhulde tablet bevat 104,60 mg lactosemonohydraat.

Een filmomhulde tablet bevat 207,36 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, capsulevormige tabletten met opdruk "20" op de ene zijde

Gele, capsulevormige tabletten met opdruk "40" op de ene zijde

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Hypercholesterolemie

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

##### Primaire preventie

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

##### Secundaire preventie

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

##### Na een transplantatie

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

## Dosering

### *Hypercholesterolemie*

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

### *Cardiovasculaire preventie*

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

### *Dosering na transplantatie*

Na orgaantransplantatie wordt een startdosering van 20 mg per dag aanbevolen voor patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5).

Afhankelijk van de lipidenwaarden kan de dosering tot 40 mg worden aangepast onder strikte medische controle (zie rubriek 4.5).

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

De aanbevolen dosering voor de leeftijdsgroep van 8-13 jaar is 10-20 mg eenmaal daags, aangezien doseringen hoger dan 20 mg niet zijn onderzocht bij deze leeftijdsgroep; en voor de leeftijdsgroep van 14-18 jaar dagelijks 10-40 mg (voor meisjes en adolescente vrouwen leeftijd, zie rubriek 4.6; voor de studieresultaten, zie rubriek 5.1). Er zijn onvoldoende klinische gegevens om het gebruik bij kinderen jonger dan 8 jaar aan te raden.

### *Ouderen*

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

### *Nier- of leverinsufficiëntie*

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

### *Gelijktijdige therapie*

Het lipidenverlagende effect van Pravastatine EG filmomhulde tabletten op totaal cholesterol en LDL-cholesterol (LDL-C) neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindende hars (bijv. colestyramine, colestipol). Pravastatine EG filmomhulde tabletten dienen 1 uur voor of tenminste 4 uur na de hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

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

## Wijze van toediening

Pravastatine EG filmomhulde tabletten worden eenmaal daags, bij voorkeur 's avonds, oraal ingenomen met of zonder voedsel.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor pravastatinenatrium of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

- Actieve leverziekte inclusief onverklaarbare, aanhoudende, verhogingen van de serumtransaminasen 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

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

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

Bij kinderen die nog niet in de pubertijd zijn dient de arts voor aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de behandeling te maken.

##### Hepatische effecten

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

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

Er zijn zeldzame postmarketing meldingen van fataal en niet-fataal leverfalen geweest bij patiënten die statines gebruikten, met inbegrip van pravastatine. Indien ernstige leverschade met de klinische symptomen en/of hyperbilirubinemia of geelzucht optreedt tijdens de behandeling met pravastatine, dient de therapie onmiddellijk te worden onderbroken. Als er geen alternatieve oorzaak gevonden kan worden, dient de behandeling met pravastatine niet opnieuw te worden opgestart.

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

##### Skeletspieraandoeningen:

Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers (statines), is pravastatine geassocieerd met het ontstaan van myalgie, myopathie en zeer zelden rabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spier symptomen zoals pijnlijke of overgevoelige spieren, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen creatinine kinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder).

De behandeling met statines dient tijdelijk te worden gestaakt wanneer CK spiegels  $> 5 \times$  ULN zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100 000 patiëntjaren) treedt rabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal  $> 30$  of  $40 \times$  ULN) leidend tot myoglobulinurie.

Het risico van myopathie door statines lijkt afhankelijk te zijn van de mate van blootstelling en kan daardoor verschillen per geneesmiddel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), inclusief de dosering en de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties. Hoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren zoals hoge leeftijd ( $> 65$ ), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierfunctiestoornis het risico van spiertoxiciteit verhogen en daarom een zorgvuldige evaluatie van de voordeel/risico-balans en speciale klinische monitoring 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 persistente proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

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

Statines, waaronder pravastatine, dienen niet gelijktijdig te worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na stoppen van de fusidinezuur behandeling. Bij patiënten waarbij systemische behandeling met fusidinezuur essentieel wordt geacht dient de behandeling met statines te worden stopgezet gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse bij patiënten (waaronder enkelen met dodelijke afloop) na gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). De patiënt dient onmiddellijk medisch advies in te winnen op het moment dat er symptomen van spierzwakte, -pijn of gevoeligheid worden ervaren.

Behandeling met statines mag worden hervat 7 dagen na de laatste dosering van fusidinezuur.

In uitzonderlijke gevallen waarbij fusidinezuur langdurig systemisch beschikbaar dient te zijn, zoals voor behandeling van ernstige infecties, dient gelijktijdig gebruik van pravastatine met fusidinezuur enkel per situatie en onder streng medisch toezicht zorgvuldig te worden overwogen.

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan vergroot worden door het gelijktijdig gebruik van pravastatine met colchicine, en voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen met pravastatine samen met colchicine (zie rubriek 4.5).

#### CK-meting en interpretatie:

Routinematige monitoring van CK of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld worden. CK-meting wordt echter wel aanbevolen voor aanvang van de behandeling met een statine bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statinetherapie bij patiënten die skeletspiersymptomen ontwikkelen, zoals verder 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 potentiële factoren die mogelijk voorbijgaande spierschade kunnen aanrichten zoals zware training of spiertrauma.

#### Voor aanvang van de behandeling:

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren zoals verminderde nierfunctie, hypothyroïdie, geschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat, persoonlijke of familiale geschiedenis van erfelijke spierstoornissen of alcoholmisbruik. In deze gevallen dienen CK-spiegels voor aanvang van de therapie bepaald te worden. CK-metingen dienen ook overwogen te worden bij personen ouder dan 70 jaar, vooral als er ook andere predisponerende factoren aanwezig zijn in deze populatie. 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 CK-uitgangswaarden kunnen ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

#### Tijdens de behandeling:

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

### ***Interstitiële longziekte***

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte werden gerapporteerd met sommige statines, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien vermoed wordt dat een patiënt interstitiële longziekte heeft, dient de behandeling met statines te worden stopgezet.

### ***Myasthenia gravis/ Oculaire myasthenie***

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 Pravastatine EG moet worden stopgezet in geval van verergering van de

1 Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to PRAC recommendations on safety signals. Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen EMA/PRAC/30778/2023 Blz. 2/6 symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

### ***Diabetes Mellitus***

Enkele gegevens suggereren dat statines als klasse het bloedsuikergehalte verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op diabetes in de toekomst, tot een hoog niveau van hyperglykemie kunnen leiden waarbij formele diabeteszorg aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de vermindering van het vasculaire risico met statines en mag daarom geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (glucose bij vasten 5,6 tot 6,9 mmol/L, BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$ , verhoogd aantal triglyceriden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch opgevolgd te worden conform de nationale richtlijnen.

### ***Pravastatine EG bevat lactose en natrium***

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Fibraten**

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

### **Colestyramine/Colestipol**

Gelijktijdige toediening resulteerde in een afname van de biologische beschikbaarheid van pravastatine met ongeveer 40 tot 50%. Er was geen klinisch significante afname in biologische beschikbaarheid of therapeutisch effect wanneer pravastatine één uur voor of vier uur na colestyramine of één uur voor colestipol werd toegediend (zie rubriek 4.2).

### Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename in de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de toename van de pravastatine blootstelling echter groter zijn. Het wordt aanbevolen om bij patiënten die deze combinatie krijgen klinische en biochemische controles uit te voeren (zie rubriek 4.2).

### Vitamine K-antagonisten

Zoals bij andere HMG-CoA reductase remmers, kan de start van de behandeling of dosisverhogende titratie met pravastatine bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of andere coumarine anti-coagulantia) leiden tot een verhoging in International Normalised Ratio (INR). Staken of dosisverlagende titratie met pravastatine kan leiden tot een afname in INR. Bij dit soort situaties is gepaste controle van INR nodig.

### Macrolides

Macrolides, bij gebruik met pravastatine, kunnen een toename van systemische blootstelling veroorzaken. Men dient voorzichtig te zijn bij gebruik van pravastatine met antibiotica (zoals erythromycine, clarithromycine, roxithromycine) in verband met verhoogd risico op myopathie.

In een van beide studies naar de geneesmiddelinteractie tussen pravastatine en erytromycine, werd een statistisch significante toename van de AUC van pravastatine (70%) en van  $C_{max}$  (121%) waargenomen. In een vergelijkbare studie over claritromycine werd een statistisch significante toename van AUC (110%) en  $C_{max}$  (127%) waargenomen. Hoewel deze wijzigingen miniem waren, is toch voorzichtigheid geboden bij de combinatie van pravastatine met erytromycine of claritromycine.

### Warfarine en andere orale anticoagulantia

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

### Fusidinezuur

Bij gelijktijdige systemische toediening van fusidinezuur en statines bestaat er een verhoogd risico op myopathie, inclusief rhabdomyolyse. Het mechanisme van deze interactie (zowel farmacodynamisch als farmacokinetisch) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse bij patiënten (waaronder enkelen met dodelijke afloop) na gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines. Als systemische behandeling met fusidinezuur noodzakelijk is, moet behandeling met pravastatine worden gestopt gedurende de gehele periode van de fusidinezuur behandeling (zie ook paragraaf 4.4).

### Colchicine

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

### Nicotinezuur

Het risico van spiertoxiciteit neemt toe indien statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur. In een studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig innamen met 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 moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van pravastatine met rifampicine. Indien deze middelen minimaal twee uur na elkaar worden toegediend, valt geen interactie te verwachten.

### Lenalidomide

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

### Middelen gemetaboliseerd door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem in een klinisch significante mate. Daarom kunnen substraten of remmers van het cytochroom P450 systeem worden toegevoegd aan een stabiel pravastatine regime zonder significante veranderingen van de plasmaspiegels van pravastatine te veroorzaken, zoals wel bij andere statines is gezien. De afwezigheid van een significante farmacokinetische interactie met pravastatine is specifiek aangetoond voor meerdere geneesmiddelen, met name substraten/remmers van CYP3A4 bijv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, pompelmoessap en CYP2C9 remmers (bijv. fluconazol).

### Andere middelen

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

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

### Zwangerschap

Pravastatine is tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd 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 onmiddellijk worden geïnformeerd en dient de therapie 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 gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

Pravastatine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen. Tijdens het autorijden en bedienen van machines dient er echter 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke groepsfrequentie moeten de bijwerkingen worden opgesomd in volgorde van dalende ernst.

### ***Klinische studies:***

De pravastatine tabletten van 40 mg werden 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 meer dan 47 000 patiëntjaren voor pravastatine vertegenwoordigen. Meer dan 19 000 patiënten werden gevolgd gedurende gemiddeld 4,8 - 5,9 jaar. De volgende bijwerkingen werden gemeld; geen van deze kwamen voor meer dan 0,3% voor in de pravastatinegroep vergeleken met de placebogroep.

### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid

### Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbelzien)

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

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

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Soms: abnormaal urineren (waaronder dysurie, frequentie, nycturie)

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: seksuele dysfunctie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: vermoeidheid

#### ***Bijzondere klinische gebeurtenissen:***

##### Skeletspieren

Tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. musculoskeletale pijn waaronder artralgie, 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 de “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)”, “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” en “Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” studies 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 serumtransaminasen zijn gemeld. In de drie langlopende, placebo-gecontroleerde studies CARE, WOSCOPS en LIPID, traden duidelijke ALT en AST afwijkingen (> 3 x ULN) op met een vergelijkbare frequentie (≤ 1,2%) in beide behandelingsgroepen.

##### ***Postmarketing:***

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

##### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: overgevoeligheidsreacties: anafylaxie, angio-oedeem, lupus erythematodesachtig syndroom

##### Zenuwstelselaandoeningen

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

Niet bekend: myasthenia gravis

##### Oogaandoeningen

Niet bekend: oculaire myasthenie

##### Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden: pancreatitis

##### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose

Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen



### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensitiviteitsreactie

Zeer zelden: dermatomyositis

Niet bekend: uitslag inclusief lichenoïde uitslag

### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden: rabdomyolyse, die geassocieerd kan worden met acuut nierfalen secundair aan myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis

Soms: peesafwijkingen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd door ruptuur

Niet bekend: Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4), spierscheuring

### Klasse-effecten

- Nachtmeries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: de frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie)

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

**België:** 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).

**Luxemburg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Overdosering

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 zorgt op twee manieren voor het lipidenverlagende effect. Ten eerste zorgt de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase activiteit voor een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakken, met als gevolg een verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-C.

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

Bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatinenatrium de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-C, apolipoproteïne B,

VLDL-cholesterol en triglyceriden. De hoeveelheden HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

### Klinische werkzaamheid

#### *Primaire preventie:*

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 MI 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 myocardinfarct (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 accidenten werden merkbaar vanaf 6 maanden behandelingsduur;
- Een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair accident (RRR 32% ( $p=0,03$ ));
- Als de risicofactoren in ogenschouw werden genomen, werd ook een RRR van 24% ( $p=0,039$ ) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden;
- Een vermindering van het relatieve risico om revascularisatieprocedures van het myocard (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, die niet in de studie konden worden ingesloten.

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

#### *Secundaire preventie:*

De LIPID studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine (40 mg eenmaal daags) met die van placebo werden vergeleken bij 9014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde 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 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. In de voorafgaande 3-36 maanden hadden zij een MI of instabiele angina pectoris. De 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 als gevolg van coronaire hartziekten of niet-fataal MI) met 24% ( $p<0,0001$ ); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal MI met 29% ( $p<0,0001$ ). In de pravastatine behandelingsgroep 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 cardiovasculaire revascularisatieprocedures (bypass transplantatie 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 CARE studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine (40 mg eenmaal daags) op sterfte door coronaire hartziekten en niet-fataal MI gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd vergeleken bij 4159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol  $<240$  mg/dl) die een MI doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden.

De behandeling met pravastatine verminderde significant:

- De kans op herhaling van een coronair event (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 (bypass transplantatie 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 de kans op een gecombineerde beroerte of TIA (transient ischaemic attack) met 27% ( $p=0,02$ ).

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

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

#### *Hart- en niertransplantatie:*

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

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

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

Een dubbelblind, placebo gecontroleerd, onderzoek bij 214 pediatrische 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 6,1 mmol/l (237 mg/dl) 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 cholesteol (-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.

De effecten van de behandeling met pravastatine was gelijk in beide leeftijdsgroepen. Het gemiddelde bereikte LDL-C was 4,8 mmol/l (186 mg/dl) (interval: 1,7-9,4 mmol/dl [67-363 mg/dl]) bij de pravastatinegroep vergeleken met 6,1 mmol/l (236 mg/dl) (interval: 2,7-11,3 mmol/l [105-438 mg/dl]) 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 absolute biologische beschikbaarheid 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagend effect van pravastatine blijft hetzelfde met of zonder inname van 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-C klaring plaatsvindt. In vitro studies hebben laten zien dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen.

Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben de plasmaconcentraties van pravastatine slechts beperkte waarde om het lipidenverlagende effect te voorspellen.

De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

### Distributie

De eiwitbinding van circulerend pravastatine is ongeveer 50%. Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Biotransformatie en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 en het is ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne, maar een substraat van andere transporteiwitten.

Ongeveer 20% van de toegediende orale aanvangsdosis 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. Het belangrijkste degradatieproduct is de 3 $\alpha$ -hydroxy-isomeer. Deze metaboliet is 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan pravastatine. De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, dit wijst op tubulaire secretie.

### Risicogroepen:

#### *Pediatrie patiënten*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

De systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten is bij patiënten met alcoholische cirrose ongeveer 50% hoger dan bij patiënten met een normale leverfunctie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er werden geen significante wijzigingen waargenomen bij patiënten met mild nierfalen. Ernstige en matige nierinsufficiëntie kunnen echter leiden tot een tweevoudige toename van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metabolieten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen andere risico's voor de patiënt dan die verwacht kunnen worden als gevolg van het farmacologisch werkingsmechanisme. Dit is gebaseerd op conventionele veiligheids-farmacologische, herhaalde-dosis-toxiciteits- en reproductietoxiciteitsstudies.

Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine hepatotoxiciteit en myopathie in verschillende maten kan veroorzaken. Over het algemeen waren belangrijke effecten op deze weefsels pas zichtbaar bij doses van 50 maal of hoger de maximale humane mg/kg dosis.

In vitro en in vivo studies naar genetische toxiciteit gaven geen aanwijzing voor potentiële mutageniteit.

Bij de muis heeft een onderzoek naar de carcinogeniciteit over twee jaar met pravastatine, aangetoond dat bij doses van 250 en 500 mg/kg/dag ( $\geq 310$  keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg), de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij de mannetjes en de vrouwtjes statistisch significant zijn verhoogd, en die van pulmonale adenomen alleen bij de vrouwtjes zijn verhoogd. Bij de rat heeft een onderzoek naar de carcinogeniciteit over 2 jaar bij een dosis van 100 mg/kg/dag (= 125 keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg) aangetoond dat de incidentie van hepatocellulaire carcinomen statistisch significant zijn verhoogd, alleen bij de mannetjes.

Bij toedienen van 5 tot 45 mg/kg/dag, aan juveniele ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) werd verdunning van de corpus callosum waargenomen bij serum pravastatine waarden van ongeveer  $\geq 1$  maal (AUC) de maximale pediatrische en volwassen dosering van 40 mg. Bij pravastatine waarden van ongeveer  $\geq 2$  maal (AUC) de humane dosis van 40 mg, werden neurologische gedragsstoornissen waargenomen (verhoogde schrikreactie en meer fouten in water maze-leren). Er werd geen verdunning in het corpus callosum gezien bij ratten waarbij pravastatine ( $\geq 250$  mg/kg/dag) werd toegediend vanaf PND 35 gedurende 3 maanden, wat kan duiden op toegenomen overgevoeligheid bij jongere ratten. De oorzaak en significantie van de verdunning van de corpus callosum en de gedragsneurologische effecten bij juveniele ratten zijn niet bekend.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose E460

Natriumcroscarmellose E468

Macrogol 8000

Copovidon

Zwaar magnesiumcarbonaat E504

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat E470b

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide E551

Geel ijzeroxide	E172
-----------------	------

Geel ijzeroxide	E172
-----------------	------

#### Filmomhulling

Opadry clear YS-5-7044 bevattend:

Hyprolose E463

Macrogol 400

Macrogol 3350  
Hypromellose E464

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 Jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Pravastatine EG 20 en 40 mg filmomhulde tabletten: PVC/PCTFE-aluminium-blisterverpakkingen of PVC/PVDC-aluminium-blisterverpakkingen met 7, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100,120 of 200 tabletten.

Pravastatine EG 20 en 40 mg filmomhulde tabletten: PVC/PCTFE-aluminium-blisterverpakkingen of PVC/PVDC-aluminium-blisterverpakkingen met 7, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100,120 of 200 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

Eurogenerics NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Pravastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten: PVC/PCTFE/Al: BE268335  
Pravastatine EG 20 mg filmomhulde tabletten: PVCP/PVDC/Al: BE473662  
Pravastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten: PVC/PCTFE/Al: BE268326  
Pravastatine EG 40 mg filmomhulde tabletten: PVCP/PVDC/Al: BE473671

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18/10/2004

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2024