

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pravastatine Sandoz 20 mg tabletten

Pravastatine Sandoz 40 mg tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 9,5 mg lactose en 0,4 mmol (8,9 mg) natrium

Elke tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 19,0 mg lactose en 0,8 mmol (17,8 mg) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet.

Lichtbruine, gespikkelde, ovale tabletten met een breukstreep aan beide kanten en bedrukt met P 20 of P 40 aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

##### *Hypercholesterolemie*

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie in aanvulling op een dieet, als de patiënt onvoldoende reageert op een dieet en andere niet-farmacologische behandelingen (bv. lichaamsbeweging, vermagering).

##### *Primaire preventie*

Verlaging van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met matige tot ernstige hypercholesterolemie en die een hoog risico lopen op een eerste cardiovasculair event, in aanvulling op een dieet (zie rubriek 5.1).

##### *Secundaire preventie*

Verlaging van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of instabiele angina pectoris en normale of verhoogde cholesterolspiegels in combinatie met correctie van andere risicofactoren (zie rubriek 5.1).

### *Na transplantatie*

Vermindering van posttransplantatiehyperlipidemie bij patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva na een orgaantransplantatie (zie rubrieken 4.2, 4.5 en 5.1).

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Vooraleer pravastatine-tabletten te starten, moeten secundaire oorzaken van hypercholesterolemie worden uitgesloten en moeten de patiënten een klassiek lipidenverlagend dieet krijgen, dat ook tijdens de behandeling moet worden voortgezet.

Pravastatine wordt éénmaal per dag per os ingenomen, bij voorkeur 's avonds en dat met of zonder voedsel.

### **Hypercholesterolemie**

De aanbevolen dosering is 10-40 mg pravastatinenatrium éénmaal per dag. De therapeutische respons wordt gezien binnen een week en het volledige effect van een gegeven dosering treedt in binnen vier weken. Daarom moeten er periodiek lipidenbepalingen worden uitgevoerd en moet de dosering dienovereenkomstig worden aangepast. De maximale dagdosering is 40 mg pravastatinenatrium.

### **Cardiovasculaire preventie**

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

### **Dosering na transplantatie**

Na orgaantransplantatie wordt een startdosering van 20 mg pravastatinenatrium per dag aanbevolen bij patiënten die een immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de respons van de lipidenparameters kan de dosering onder nauw medisch toezicht worden aangepast tot 40 mg pravastatinenatrium (zie rubriek 4.5).

### ***Pediatrische patiënten***

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

Het aanbevolen doseringsinterval is 10-20 mg eenmaal per dag tussen 8 en 13 jaar aangezien doseringen van meer dan 20 mg niet werden onderzocht in die populatie, en 10-40 mg per dag tussen 14 en 18 jaar (voor kinderen en vrouwelijke adolescenten van vruchtbare leeftijd zie rubriek 4.6; voor resultaten van de studie zie rubriek 5.1). Er zijn geen klinische gegevens voor kinderen jonger dan 8 jaar.

### ***Ouderen***

De dosering hoeft bij die patiënten niet te worden aangepast tenzij er predisponerende risicofactoren zijn (zie rubriek 4.4).

### ***Nier- of leverinsufficiëntie***

Een startdosering van 10 mg pravastatinenatrium per dag wordt aanbevolen bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie of significant leverlijden. De dosering moet worden aangepast volgens de respons van de lipidenparameters en onder medisch toezicht.

### ***Gelijktijdige behandelingen***

De vetverlagende effecten van pravastatinenatrium op de totale cholesterol en de LDL-cholesterol worden versterkt bij combinatie met galzuurbindende harsen (bv. colestyramine, colestipol). Pravastatine tabletten dienen een uur voor of minstens vier uur na het hars te worden ingenomen (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die ciclosporine al dan niet met andere immunosuppressieve geneesmiddelen innemen, moet de behandeling starten met 20 mg pravastatinenatrium eenmaal per dag en moet de dosering voorzichtig worden verhoogd tot 40 mg pravastatinenatrium (zie rubriek 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve leveraandoeningen, met inbegrip van onverklaarde, aanhoudend verhoogde serumtransaminasegehaltenes, hoger dan 3 x de bovengrens van het normale (BGN) (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

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

Pravastatine werd niet onderzocht bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. De behandeling is niet geschikt als de hypercholesterolemie toe te schrijven is aan een verhoogde HDL-cholesterol.

Net zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers wordt een combinatie van pravastatine met fibraten niet aanbevolen.

#### Pediatrische populatie

Bij prepuberale kinderen moet de risico-batenverhouding van de behandeling zorgvuldig door artsen worden geëvalueerd vooraleer een behandeling wordt gestart.

#### **Leverinsufficiëntie**

Net zoals met andere vetverlagende middelen werd een matige stijging van de levertransaminasen waargenomen. In de meeste gevallen keerden de concentraties van de levertransaminasen terug tot de beginwaarde zonder dat de behandeling diende te worden stopgezet.

Bijzondere aandacht is geboden bij patiënten die een stijging van de transaminasen ontwikkelen, en de behandeling moet worden stopgezet als de concentraties van alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) langdurig stijgen tot meer dan driemaal de bovenste limiet van het normale.

Er werden zeldzame gevallen van leverfalen met fatale of niet-fatale afloop gemeld sinds de vergunning voor het in de handel brengen van de statines, met inbegrip van pravastatine. Indien klinische symptomen ontstaan van leverbeschadiging en/of hyperbilirubinemie of geelzucht tijdens de behandeling met pravastatine, moet de behandeling onmiddellijk

stopgezet worden. Als er geen alternatieve etiologie bevestigd kan worden, mag de behandeling met pravastatine niet worden voortgezet.

Voorzichtigheid is geboden als pravastatine wordt toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen of zwaar alcoholgebruik.

### **Interstitieel longlijden**

Er werden uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden gerapporteerd met bepaalde statines, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, vermagering en koorts). Bij vermoeden dat een patiënt interstitieel longlijden heeft ontwikkeld, moet de behandeling met het statine worden stopgezet.

### **Diabetes mellitus**

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse de glykemie verhogen en bij sommige patiënten die een hoog risico lopen om later diabetes te ontwikkelen, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele behandeling voor suikerziekte geschikt is. Dat risico weegt echter niet op tegen de daling van het vasculaire risico met statines en mag dus geen reden zijn om een behandeling met statines stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glykemie 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.

### **Spieraandoeningen**

Net zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers (statines) werd het gebruik van pravastatine in verband gebracht met het optreden van spierpijn, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse. Een myopathie moet worden overwogen bij elke patiënt onder behandeling met een statine die onverklaarde spiersymptomen heeft zoals pijn of gevoeligheid, spierzwakte of spierkrampen. In dergelijke gevallen moet de creatinekinasespiegel (CK) worden gemeten (zie verder).

De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken als de CK-spiegel > 5x BLN is of als er ernstige klinische symptomen zijn. Zeer zelden (in ongeveer 1 geval op meer dan 100 000 patiëntjaren) treedt rhabdomyolyse op, met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute, potentieel fatale aandoening van de skeletspieren, die om het even wanneer tijdens de behandeling kan optreden en gekenmerkt wordt door een massale spierafbraak met een sterke CK-stijging (gewoonlijk > 30 tot 40x BLN) leidende tot myoglobulinurie.

Het risico van myopathie tijdens de behandeling met statines lijkt afhankelijk te zijn van de blootstelling en kan dus verschillen per geneesmiddel (door verschillen in het lipofiel karakter en de farmacokinetische eigenschappen), met inbegrip van de dosering en het interactiepotentieel. Hoewel er geen musculaire contra-indicatie is voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren, met inbegrip van leeftijd (□ 65), ongecontroleerde hypothyroïdie en nierinsufficiëntie, het risico op spiertoxiciteit verhogen en dus een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding en speciale klinische monitoring wettigen. Bij die patiënten moet de CK-concentratie worden gemeten vooraleer een statine wordt gestart (zie verder).

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 serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Het risico en de ernst van spieraandoeningen tijdens een behandeling met statines nemen toe bij gelijktijdige toediening van interagerende geneesmiddelen, zoals cyclosporine, clarithromycine en andere macrolide antibiotica of niacine. Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met een myopathie. Gelijktijdig gebruik van een statine en fibraten moet over het algemeen worden vermeden. Er werd ook een stijging van de incidentie van myopathie beschreven bij patiënten die andere statines kregen in combinatie met remmers van het cytochroom P450-metabolisme. Dat kan een gevolg zijn van farmacokinetische interacties, die niet werden gedocumenteerd met pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien te wijten aan een behandeling met een statine, verdwijnen de spiersymptomen gewoonlijk na stopzetting van de behandeling met het statine.

Statines, met inbegrip van 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 de statine te worden stopgezet tijdens de volledige duur van de behandeling met fusidinezuur.

Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur gelijktijdig met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënten dienen het advies te krijgen om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien zij symptomen ervaren van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De behandeling met de 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.

Er werden gevallen van myopathie, met inbegrip van rhabdomyolyse, gemeld bij gelijktijdig gebruik van pravastatine en colchicine. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van pravastatine en colchicine (zie rubriek 4.5).

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

#### *Meting en interpretatie van creatinekinase (CK)*

Routinemonitoring van creatinekinase (CK) of andere spierenzymspiegels wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten onder behandeling met statines. Meting van CK

wordt evenwel aanbevolen voor de start van een behandeling met een statine bij patiënten met speciale predisponerende factoren en bij patiënten die spiersymptomen krijgen tijdens behandeling met een statine zoals hieronder beschreven. Als het CK-gehalte significant verhoogd is bij aanvang ( $> 5 \times \text{BLN}$ ), moet het CK-gehalte na 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen. Bij meting moet de CK-spiegel worden geïnterpreteerd in de context van andere factoren die een voorbijgaande spierbeschadiging kunnen veroorzaken, zoals een zware inspanning of 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 fibraat, persoonlijke of familiale antecedenten van hereditaire spierstoornissen of alcoholabusus. In die gevallen moet de CK-spiegel worden gemeten voor de start van de behandeling. Meting van de CK-spiegel voor de start van de behandeling moet ook worden overwogen bij 70-plussers, vooral als er nog andere predisponerende factoren in die populatie zijn. Als de CK-spiegel bij het begin significant verhoogd is ( $> 5 \times \text{BLN}$ ), mag de behandeling niet worden gestart en moet de spiegel na 5-7 dagen opnieuw worden gemeten. De initiële CK-spiegel kan ook nuttig zijn als referentiewaarde, mocht er later een stijging optreden tijdens behandeling met het statine.

#### *Tijdens behandeling*

De patiënten moeten de raad krijgen om onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen onmiddellijk te melden. In die gevallen moet de CK-spiegel worden gemeten. Als de CK-spiegel sterk verhoogd is ( $> 5 \times \text{BLN}$ ), moet de behandeling met het statine worden onderbroken. Men dient ook te overwegen om de behandeling stop te zetten bij ernstige spiersymptomen die dagelijks ongemak veroorzaken, ook al blijft het CK-gehalte  $\leq 5 \times \text{BLN}$ . Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegel weer normaal wordt, kan worden overwogen om de behandeling met het statine te hervatten in de laagste dosering en met een nauwgezette monitoring. Als er een erfelijke spierziekte wordt vermoed bij een dergelijke patiënt, wordt een hervatting van de behandeling met een statine niet aanbevolen.

### **Speciale waarschuwingen betreffende de hulpstoffen**

Pravastatine Sandoz bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### **Fibraten**

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met een myopathie. Een verhoogd risico op bijwerkingen op de spieren met inbegrip van rhabdomyolyse werd gerapporteerd als fibraten samen met andere statines werden toegediend. Deze bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten voor pravastatine; daarom moet gelijktijdig gebruik van pravastatine en fibraten (zoals gemfibrozil, fenofibraat) over het algemeen worden vermeden (zie rubriek 4.4). Als die

combinatie noodzakelijk wordt geacht, is een zorgvuldige klinische en CK-monitoring van de patiënten op een dergelijk schema vereist.

### **Colestyramine/colestipol**

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

### **Fusidinezuur**

Het risico op myopathie met inbegrip van rhabdomyolyse kan toegenomen zijn bij gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (of die farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen 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.**

### **Ciclosporine**

Gelijktijdige toediening van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-maal hogere systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan de blootstelling aan pravastatine echter sterker toenemen. Bij patiënten die die combinatie krijgen, wordt klinische en biochemische monitoring aanbevolen (zie rubriek 4.2).

### **Vitamine-K-antagonisten**

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers kan bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine-K-antagonisten (bv. warfarine of een andere coumarine-anticoagulans) het starten van een behandeling met pravastatine of een dosisverhoging leiden tot een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Het staken of verlagen van de dosering van pravastatine kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het noodzakelijk de INR adequaat op te volgen.

### **Producten die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450**

Pravastatine wordt niet in klinisch significante mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem. Daarom kunnen producten die worden gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem of die dat systeem remmen, worden toegevoegd aan een stabiel schema van pravastatine zonder significante veranderingen van de plasmaconcentraties van pravastatine te veroorzaken, zoals wordt gezien met andere statines. De afwezigheid van significante farmacokinetische interactie met pravastatine werd specifiek aangetoond met verschillende producten, vooral substraten/remmers van CYP3A4 zoals diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9-remmers (bv. fluconazol).

### **Macroliden**

Bij gelijktijdig gebruik van macroliden en statines kunnen de macroliden de blootstelling aan statines verhogen. Pravastatine moet voorzichtig gebruikt worden met macrolide antibiotica (bv. erythromycine, clarithromycine, roxithromycine) aangezien er mogelijk een groter risico bestaat op myopathie.

In één van twee interactiestudies met pravastatine en erythromycine werd een statistisch significante stijging van de AUC (70%) en van de  $C_{\max}$  (121%) van pravastatine gezien. In een soortgelijke studie met clarithromycine werd een statistisch significante stijging van de AUC (110%) en de  $C_{\max}$  (127%) waargenomen. Hoewel die veranderingen gering waren, is voorzichtigheid geboden bij combinatie van pravastatine met erythromycine of clarithromycine.

### **Warfarine en andere anticoagulantia**

De parameters van de biologische beschikbaarheid van pravastatine in evenwichtstoestand veranderden niet na toediening van warfarine. Langdurig gebruik van de twee geneesmiddelen veroorzaakte geen veranderingen van de antistollingswerking van warfarine.

### **Colchicine**

Vorzichtigheid is geboden tijdens gebruik: Omwille van het verhoogde risico op myopathie/rhabdomyolyse wordt klinische en laboratoriummonitoring aanbevolen, in het bijzonder tijdens het begin van de gelijktijdige behandeling van pravastatine met colchicine.

### **Nicotinezuur**

Bij gelijktijdig gebruik van statines en nicotinezuur is er een hoger risico op spiertoxiciteit. In één klinische studie toonden Chinese patiënten een hogere incidentie van myopathie en rhabdomyolyse dan Kaukasische patiënten na gelijktijdig gebruik van nicotinezuur en laropirant met simvastatine.

### **Rifampicine**

In één interactiestudie met pravastatine en rifampicine werd een bijna drievoudige stijging van het AUC en de  $C_{\max}$  van pravastatine geobserveerd. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de gelijktijdige toediening van pravastatine en rifampicine. 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 rhabdomyolyse als statines gecombineerd worden met lenalidomide. Daarom is een grotere klinische en laboratoriummonitoring vereist, in het bijzonder tijdens de eerste behandelingsweken.

### **Andere producten**

In interactiestudies werden geen statistisch significante verschillen in biologische beschikbaarheid waargenomen als pravastatine samen werd toegediend met acetylsalicylzuur, antacida (indien toegediend een uur voor pravastatine), nicotinezuur en probucol.

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

### *Zwangerschap*

Pravastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en mag aan vrouwen die kinderen kunnen krijgen, alleen worden toegediend als ze waarschijnlijk niet zwanger kunnen worden en als ze werden ingelicht over het mogelijke risico. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij vrouwelijke adolescenten die kinderen zouden kunnen krijgen, om ervoor te zorgen dat ze het potentiële risico van behandeling met pravastatine tijdens de zwangerschap goed begrijpen.

Als een patiënte een zwangerschap plant of zwanger wordt, moet de arts onmiddellijk worden ingelicht en moet pravastatine worden stopgezet gezien het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.3).

#### *Borstvoeding*

Een klein deel van pravastatine gaat bij mensen over in de moedermelk. Daarom is pravastatine gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### *Vruchtbaarheid*

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar (zie ook rubriek 5.3). Effecten op de mannelijke vruchtbaarheid werden waargenomen bij niet-klinische onderzoeken na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. De relevantie bij klinisch gebruik is niet bekend (zie rubriek 5.3).

### **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 om machines te gebruiken. Bij het rijden of bedienen van machines moet er echter rekening mee worden gehouden dat duizeligheid en gezichtsstoornissen kunnen optreden tijdens de behandeling.

### **4.8 Bijwerkingen**

De frequenties van de bijwerkingen worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\ 000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $< 1/1\ 000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

#### **Klinische studies**

Pravastatine 40 mg tabletten werden onderzocht in zeven gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met in totaal meer dan 21 000 patiënten die werden behandeld met pravastatine (n=10 764) of een placebo (n=10 719), in totaal 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 gerapporteerd; geen enkele heeft zich voorgedaan met een frequentie die meer dan 0,3% hoger was in de pravastatinegroep dan in de placebogroep.

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornis, insomnie

#### Oogaandoeningen:

Soms: gezichtsstoornis (waaronder wazig zicht en diplopie)

#### Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: dyspepsie/zuurbranden, buikpijn, nausea/braken, constipatie, diarree, flatulentie

#### Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: pruritus, uitslag, urticaria, afwijkingen hoofdhuid/haar (waaronder alopecia)

#### Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: abnormale urinelozing (met inbegrip van dysurie, frequentie, nycturie)

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksuele disfunctie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: vermoeidheid

### **Evenementen die klinisch bijzonder belangrijk zijn**

#### *Skeletspieren*

Effecten op de skeletspieren, zoals musculoskeletale pijn met inbegrip van artralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK-spiegels, werden gerapporteerd in klinische studies. Het percentage myalgie (1,4% bij pravastatine versus 1,4% bij placebo), spierzwakte (0,1% bij pravastatine versus < 0,1% bij placebo) en de incidentie van CK-spiegels > 3 x BLN en > 10 x BLN in Cholesterol and Recurrent Events (CARE) studie, West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) studie en Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) was vergelijkbaar met placebo (1,6% bij pravastatine versus 1,6% bij placebo en 1,0% bij pravastatine versus 1,0% bij placebo, respectievelijk) (zie rubriek 4.4).

#### *Levereffecten*

Een stijging van de serumtransaminasen werd gerapporteerd. In de drie langetermijn, placebogecontroleerde klinische studies CARE, WOSCOPS en LIPID werden duidelijke afwijkingen van ALT en AST (> 3 x BLN) met een vergelijkbare frequentie gezien ( $\leq 1,2\%$ ) in beide behandelingsgroepen.

### **Postmarketing**

Aanvullend op bovenstaande werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd in de postmarketingervaring met pravastatine.

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoelighedsreacties: anafylaxie, angio-oedeem, lupus erythematosusachtig syndroom

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer zelden: perifere polyneuropathie, vooral bij langdurig gebruik, paresthesie  
Niet bekend: myasthenia gravis

#### Oogaandoeningen

Niet bekend: oculaire myasthenie

#### Maag-darmstelselaandoeningen:

Zeer zelden: alvleesklierontsteking

#### Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante levernecrose

Niet bekend: leverfalen met fatale en niet-fatale afloop

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden: fotosensibiliteitsreactie

Zeer zelden: dermatomyositis

Niet bekend: huiduitslag - inclusief lichenoïde uitslag

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Peesaandoeningen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd met een ruptuur

Zeer zelden: rhabdomyolyse, die gepaard kan gaan met een acuut nierfalen door myoglobulinurie, myopathie (zie rubriek 4.4), myositis, polymyositis.

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

#### **De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:**

- Nachtmerries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: de frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glykemie  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis 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 het 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).

Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **4.9 Overdosering**

Tot nog toe is er maar beperkte ervaring met overdosering van pravastatine. Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering. In geval van een overdosering moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en zijn ondersteunende maatregelen vereist.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende middelen, gewoon, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA03

#### Werkingsmechanisme

Pravastatine is een competitieve remmer van het 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym-A-reductase (HMG CoA-reductase), het enzym dat instaat voor het katalyseren van de vroege en snelheidsbeperkende stap in de biosynthesepathway van cholesterol. Het geneesmiddel werkt op twee manieren lipidenverlagend. Ten eerste, door een reversibele en specifieke competitieve remming van het HMG-CoA-reductase vermindert het de synthese van intracellulaire cholesterol wat. Dat resulteert in een stijging van het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak en een toename van het door receptoren gemedieerde katabolisme en de klaring van de circulerende LDL-cholesterol.

Ten tweede remt pravastatine de LDL-productie door remming van de synthese van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol, in de lever.

Zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatinenatrium de volgende serumlipiden: totale cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden; terwijl de HDL-cholesterol en apolipoproteïne A stijgen.

#### Klinische doeltreffendheid

##### *Primaire preventie*

De "*West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*" was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 6 595 mannelijke patiënten van 45 tot 64 jaar met een matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct, die gedurende gemiddeld 4,8 jaar werden behandeld met pravastatine 40 mg per dag of een placebo in aanvulling op een dieet.

De resultaten bij de met pravastatine behandelde patiënten waren:

- een daling van het mortaliteitsrisico door coronaire aandoeningen en niet-fataal myocardinfarct (relatieve risicoreductie (RRR) met 31%;  $p = 0,0001$ , met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% in de groep die werd behandeld met pravastatine); de effecten op de percentages van deze cumulatieve cardiovasculaire events traden al op na 6 maanden behandeling;
- een daling van het totale aantal overlijdens naar aanleiding van een cardiovasculair event (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- rekening houdend met de risicofactoren, een RRR van 24% ( $p = 0,039$ ) van de totale mortaliteit bij patiënten die werden behandeld met pravastatine;

- een daling van het relatieve risico op revascularisatieprocedures ter hoogte van het myocard (overbrugging van de kransslagaders of coronaire angioplastiek) met 37% ( $p = 0,009$ ) en van coronaire angiografie met 31% ( $p = 0,007$ ).

Het gunstige effect van de behandeling op de bovenvermelde criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, omdat die patiënten niet aan de studie mochten deelnemen. Bij gebrek aan gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in combinatie met een triglyceridengehalte groter dan 6 mmol/l (5,3 g/l) na 8 weken dieet, kon in deze studie het nut van een behandeling met pravastatine niet worden aangetoond voor deze patiënten.

#### *Secundaire preventie*

De "*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)*"-studie was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin de effecten van pravastatine (40 mg 1x/d) gedurende gemiddeld 5,6 jaar werden vergeleken met die van een placebo bij 9 014 patiënten van 31 tot 75 jaar met een normale of verhoogde serumcholesterolconcentratie (initiële totale cholesterol = 155 tot 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], gemiddelde totale cholesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en variabele triglyceridenspiegels tot 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of instabiele angina pectoris de laatste 3 tot 36 maanden. Behandeling met pravastatine veroorzaakte een significante reductie van het relatieve risico van overlijden naar aanleiding van een cardiovasculaire oorzaak van 24% ( $p = 0,0004$ , met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% in de groep die werd behandeld met pravastatine), van het relatieve risico van coronaire events (zowel cardiovasculaire mortaliteit als niet-fataal MI) van 24% ( $p < 0,0001$ ) en van het relatieve risico van fataal of niet-fataal myocardinfarct van 29% ( $p < 0,0001$ ). De resultaten bij de met pravastatine behandelde patiënten waren:

- een daling van het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ( $p < 0,0001$ ) en op cardiovasculaire mortaliteit met 25% ( $p < 0,0001$ );
- een daling van het relatieve risico op myocardrevascularisatieprocedure (coronaire-overbruggingschirurgie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 20% ( $p < 0,0001$ );
- een daling van het relatieve risico op CVA met 19% ( $p = 0,048$ ).

De "*Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*"-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die het effect naging van pravastatine (40 mg, éénmaal per dag) op de mortaliteit door coronairlijden en op niet-fataal myocardinfarct. 4 159 patiënten tussen 21 en 75 jaar oud, werden gemiddeld 4,9 jaar opgevolgd. Ze hadden normale waarden van totale cholesterol (gemiddelde totale cholesterol bij aanvang  $< 240$  mg/dl) en hadden antecedenten van een myocardinfarct tijdens de laatste 3 tot 20 maanden. De behandeling met pravastatine verlaagde significant:

- de incidentie van recidief van coronaire evenementen (sterfte aan coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct) met 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- het relatieve risico op revascularisatieprocedure (coronaire-overbruggingschirurgie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 27% ( $p < 0,001$ ).

Ook het relatieve risico op CVA daalde met 32% ( $p = 0,032$ ) en het gecombineerde risico op CVA en transient ischemic attack (TIA) daalde met 27% ( $p = 0,02$ ).

De gunstige effecten van de behandeling op de bovenvermelde criteria zijn niet bekend bij patiënten ouder dan 75 jaar, omdat die niet mochten deelnemen aan de CARE- studie en de LIPID-studie.

Bij gebrek aan gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in combinatie met een triglyceridengehalte van meer dan 4 mmol/l (3,5 g/l of meer dan 5 mmol/l (4,45 g/l) na 4 tot 8 weken dieet, werd in de CARE- en de LIPID-studie, respectievelijk, het nut van een behandeling met pravastatine niet aangetoond voor deze patiënten.

In de CARE- en LIPID-studies werd ongeveer 80% van de patiënten ook behandeld met acetylsalicylzuur.

#### *Hart- en niertransplantatie*

De doeltreffendheid van pravastatine bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling kregen na:

- Harttransplantatie werd onderzocht in een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie (n=97). De patiënten werden al dan niet gelijktijdig behandeld met pravastatine (20-40 mg) en met een klassiek immunosuppressief regime met ciclosporine, prednison en azathioprine.

De behandeling met pravastatine verlaagde significant de incidentie van hemodynamisch belangrijke resectie van het hart na een jaar, verbeterde de 1 jaarsoverleving (p=0,025) en verlaagde het risico op coronair vaatlijden in het transplantaat zoals bepaald bij angiografie en autopsie (p=0,049).

- Niertransplantatie werd geanalyseerd in een prospectieve, niet-gecontroleerde, niet-gerandomiseerde studie (n=48) van 4 maanden. De patiënten werden al dan niet gelijktijdig behandeld met pravastatine (20 mg) en een klassiek immunosuppressief regime met ciclosporine en prednison.

Na een niertransplantatie verlaagde pravastatine significant de incidentie van meerdere episoden van resectie en de incidentie van episoden van bioptisch bewezen acute resectie en het gebruik van pulsinjecties van prednisolon en Muromonab-CD3.

#### Pediatrische populatie

##### *Kinderen en adolescenten (van 8-18 jaar)*

Er werd een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 2 jaar uitgevoerd bij 214 pediatrie patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie. De kinderen (8 -13 jaar) werden gerandomiseerd naar een placebo (n=63) of 20 mg pravastatine per dag (n = 65) en de adolescenten (leeftijd 14 -18 jaar) werden gerandomiseerd naar placebo (n = 45) of 40 mg pravastatine per dag (n = 41).

Inclusie in de studie vereiste een ouder met hetzij een klinische of moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde initiële LDL-C-waarde was 239 mg/dl (6,2 mmol/l) in de pravastatinegroep (spreiding 151 - 405 mg/dl [3,9 -10,5 mmol/l]) en 237 mg/dl (6,1 mmol/l) in de placebogroep (spreiding 154 -375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). Er werd een significante gemiddelde percentuele daling van de LDL-C gezien met -22,9% en ook van de totale cholesterol (-17,2%) bij analyse van de samengevoegde gegevens van kinderen en adolescenten, vergelijkbaar met de bewezen doeltreffendheid van 20 mg pravastatine bij volwassenen.

De effecten van een behandeling met pravastatine in de twee leeftijdsgroepen waren vergelijkbaar. De gemiddelde behaalde LDL-C was 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (spreiding: 67 - 363 mg/dl [1,7 – 9,4 mmol/l]) in de pravastatinegroep en 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (spreiding: 105 - 438 mg/dl [2,7 – 11,3 mmol/l]) in de placebogroep. Bij patiënten die pravastatine kregen, waren er geen verschillen in de gemeten endocriene parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, oestradiol (meisjes) of testosteron (jongens)] in vergelijking met de placebo. Er waren geen verschillen in ontwikkeling, veranderingen van het testisvolume of verschillen in de Tannerscore met de placebo. De kracht van de studie om een verschil tussen de twee behandelingsgroepen te detecteren was laag.

De langetermijndoeltreffendheid van behandeling met pravastatine bij kinderen om de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen is niet aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Pravastatine wordt per os toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd; de piekserumspiegels worden bereikt 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de per os toegediende dosis geabsorbeerd met een absolute biologische beschikbaarheid van 17%. Aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal leidt tot een daling van de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterolverlagende effect van pravastatine blijft hetzelfde ongeacht of het met of zonder voedsel wordt ingenomen.

Na absorptie ondergaat 66% van het pravastatine een eerstestapassage-extractie door de lever, het primaire aangrijpingspunt van pravastatine en de primaire plaats van cholesterol synthese en klaring van LDL-cholesterol. In in-vitrostudies is aangetoond dat pravastatine naar de hepatocyten wordt gevoerd en in veel mindere mate wordt opgenomen door andere cellen. Gezien de belangrijke eerste passage door de lever hebben de plasmaconcentraties van pravastatine maar een beperkte waarde bij het voorspellen van het vetverlagende effect. De plasmaconcentraties zijn evenredig met de toegediende doses.

### Distributie

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

### Biotransformatie en eliminatie

Pravastatine wordt niet significant gemetaboliseerd door cytochroom P450 en lijkt ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne, maar eerder een substraat van andere transportproteïnen.

Na orale toediening wordt 20% van de initiële dosis in de urine geëlimineerd en 70% in de stoelgang. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van pravastatine per os is 1,5 tot 2 uur.

Na intraveneuze toediening wordt 47% van de dosis geëlimineerd door renale excretie en 53% door biliaire excretie en biotransformatie. De belangrijkste metaboliet van pravastatine is de isomere 3- $\alpha$ -hydroxymetaboliet. Die metaboliet heeft een tiende tot een veertigste van de HMG-CoA-reductaseremmende activiteit van de moederstof.

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

## Risicopopulaties

### *Pediatrische populatie*

De gemiddelde  $C_{\max}$  en AUC van pravastatine bij pediatrische patiënten ongeacht de leeftijd en het geslacht waren vergelijkbaar met de waarden die bij volwassenen werden waargenomen na een orale dosering van 20 mg.

### *Leverfalen*

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

### *Nierinsufficiëntie*

Er werden geen significante veranderingen waargenomen bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie. Ernstige en matige nierinsufficiëntie kan echter aanleiding geven tot een verdubbeling van de systemische blootstelling aan pravastatine en zijn afbraakproducten.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Pre-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen buiten wat kan worden verwacht gezien het farmacologische werkingsmechanisme. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit.

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

In genetische toxicologische studies *in vitro* en *in vivo* werden geen aanwijzingen van mutageen potentieel waargenomen.

Bij muizen heeft men in een 2-jaar durende carcinogeniciteitsstudie met pravastatine aangetoond dat bij dosissen van 250 en 500 mg/kg/dag ( $\geq 310$  keer de maximale dosis (mg/kg) voor mensen) er statistisch significante stijgingen optreden van de incidentie van hepatocellulaire carcinomata bij de mannelijke en de vrouwelijke dieren en van longadenomata bij de vrouwelijke dieren. In een carcinogeniciteitsstudie van 2 jaar bij ratten veroorzaakte een dosering van 100 mg/kg/dag (125-maal de maximale dosering bij de mens in mg/kg) een statistisch significante stijging van de incidentie van hepatocellulair carcinoom, maar alleen bij de mannetjes.

Bij toediening aan jonge ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) van 5 tot 45 mg/kg/dag werd een verdunning van het corpus callosum waargenomen bij serumpravastatinespiegels die overeenkwamen met ongeveer 1-maal (AUC) de maximale dosering bij kinderen en adolescenten van 40 mg. Bij pravastatinespiegels die ongeveer gelijk waren aan 2-maal (AUC) de dosering van 40 mg bij de mens, werden neurogedragsveranderingen waargenomen

(sterkere schrikreactie en meer fouten bij het waterdoolhofleren). Er werd geen verdunning van het corpus callosum waargenomen bij ratten die pravastatine (250 mg/kg/dag) kregen vanaf PND 35 gedurende 3 maanden, wat wees op een hogere gevoeligheid bij jongere ratten. De oorzaak en de significantie van verdunning van het corpus callosum en de neurogedragseffecten bij jonge ratten zijn niet bekend.

Verstoorde eindpunten van het sperma en verminderde vruchtbaarheid werden waargenomen bij mannetjesdieren die 335-maal (AUC) de dosering bij de mens kregen. De dosering waarbij geen effect werd waargenomen op reproductieve eindpunten, was 1 (mannetjes) en 2 (wijfjes) keer (AUC) de dosering bij de mens van 40 mg.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Povidon K25  
Natriumlaurylsulfaat  
Natriumcroscarmellose  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Watervrij dinatriumfosfaat  
(Bruin) ijzeroxide E 172

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Voor 20 mg en 40 mg tabletten:  
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**

#### **Pravastatine Sandoz 20 mg tabletten:**

Alu/Alu blisterverpakkingen in dozen met 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 en 100 x 1 tabletten.

#### **Pravastatine Sandoz 40 mg tabletten:**

Alu/Alu blisterverpakkingen in dozen met 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 en 100 x 1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Pravastatine Sandoz 20 mg: BE263934

Pravastatine Sandoz 40 mg: BE263943

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

Datum van eerste verlening: 10 oktober 2003

Datum van verlenging: 9 december 2016

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

Datum van herziening van de tekst: 09/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025