

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatine Viatris 10 mg tabletten
Pravastatine Viatris 20 mg tabletten
Pravastatine Viatris 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere 10 mg tablet bevat 10 mg pravastatinenatrium.
Iedere 20 mg tablet bevat 20 mg pravastatinenatrium.
Iedere 40 mg tablet bevat 40 mg pravastatinenatrium.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Iedere 10 mg tablet bevat 72,9 mg lactose.
Iedere 20 mg tablet bevat 145,8 mg lactose.
Iedere 40 mg tablet bevat 291,7 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Pravastatine Viatris 10 mg tabletten: lichtroze gekleurde, gespikkelde, ronde, platte tablet (6 mm) met afgeschuinde kanten, met inscriptie '10' op de ene zijde en vlak aan de andere zijde.

Pravastatine Viatris 20 mg tabletten: Lichtgeel gekleurde, gespikkelde, ronde tablet (8 mm) met inscriptie '20' op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Pravastatine Viatris 40 mg tabletten: Lichtroze gekleurde, gespikkelde, ronde tablet (10 mm) met inscriptie '40' op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

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) 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 als gevolg van 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

Dosering

Voorafgaand aan de behandeling met Pravastatine Viatris 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.

Hypercholesterolemie

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

Cardiovasculaire preventie

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

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 het verloop van de lipide parameters kan de dosering tot 40 mg worden aangepast onder strikte medische controle (zie rubriek 4.5).

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

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

Oudere patiënten

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

Nier- of 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 het verloop van de lipide parameters.

Gelijktijdige therapie

Het lipidenverlagend effect van Pravastatine Viatris tabletten op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gecombineerd wordt met een galzuurbindend hars (bijv. Colestyramine, colestipol). Pravastatine Viatris tabletten dienen 1 uur vóór of tenminste 4 uur na de hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

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

Wijze van toediening

Pravastatine Viatris tabletten worden 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 inclusief onverklaarbare, aanhoudende verhogingen van de serumtransaminase 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

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

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 vóór aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de risico/baten van de behandeling te maken.

Leverstoornissen

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

In de postmarketingfase zijn zeldzame gevallen van fataal en niet-fataal leverfalen gemeld bij patiënten die statines gebruikten, waaronder pravastatine. Als er ernstig leverletsel met klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht optreedt

tijdens de behandeling met pravastatine, moet de behandeling meteen worden afgebroken. Als er geen andere ziekteoorzaak kan worden gevonden, mag pravastatine niet opnieuw worden gestart.

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

Spieraandoeningen

Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers (statines), is pravastatine geassocieerd met het ontstaan van myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt onder statine behandeling met onverklaarbare spiersymptomen zoals pijn of gevoeligheid, 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 $> 5 \times \text{ULN}$ zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100000 patiënt-jaren) treedt rhabdomyolyse op, met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale aandoening 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 $40 \times \text{ULN}$) leidend tot myoglobinurie.

Het risico van myopathie door statines lijkt afhankelijk te zijn van de mate van blootstelling en kan daardoor verschillen per individueel werkzaam bestanddeel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), inclusief hun dosering en de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties. Hoewel spieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren zoals een gevorderde leeftijd (≥ 65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierinsufficiëntie het risico van spiertoxiciteit verhogen en daarom zorgvuldige evaluatie van de risico/baten en speciale klinische opvolging rechtvaardigen. CK meting is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

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

Het risico en de ernst van spieraandoeningen tijdens statine therapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van interagerende geneesmiddelen zoals cyclosporine, claritromycine en andere macroliden of niacine. Het gebruik van fibraten als monotherapie wordt incidenteel geassocieerd met myopathie. Gecombineerd gebruik van een statine en fibraten dient over het algemeen te worden vermeden. Een toename van de incidentie van myopathie is ook beschreven voor patiënten die andere statines kregen in combinatie met remmers van het cytochroom P450 metabolisme. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die niet gedocumenteerd zijn voor pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien de spiersymptomen geassocieerd zijn met statinetherapie verdwijnen ze meestal na staken van de behandeling. Statines zoals pravastatine mogen niet samen met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met het statine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele

gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet het advies krijgen om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij/zij symptomen ervaart van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De behandeling met het statine mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bv. Voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van Pravastatine Viatris en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder strikte medische supervisie worden overwogen.

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

Creatine kinase meting en interpretatie

Routinematige opvolging van creatine kinase (CK) of andere spier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld worden. CK meting wordt echter wel aanbevolen vóór aanvang van de statine behandeling bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statine therapie bij patiënten die spiersymptomen ontwikkelen, zoals hieronder beschreven. Als CK spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), dienen ze ongeveer 5 tot 7 dagen later weer gemeten te worden om de resultaten te bevestigen. Na meting dienen de CK waarden geïnterpreteerd te worden in de context van andere factoren die mogelijk voorbijgaande spierschade kunnen aanrichten, zoals zware training of spiertrauma.

Interstitiële longaandoening

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

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 mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele diabetesbehandeling wenselijk is. Dat risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico met statines en mag dus geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten. Patiënten die een risico lopen (nuchtere glykemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

Vóór aanvang van de behandeling:

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met predisponerende factoren zoals verminderde nierfunctie, hypothyroïdie, geschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat, persoonlijke of familiale geschiedenis van erfelijke spierstoornissen of alcoholmisbruik. In deze gevallen dienen CK spiegels voor aanvang van de therapie bepaald te worden. CK metingen dienen ook overwogen te worden vóór het starten van de behandeling bij personen ouder dan 70 jaar, voornamelijk als er in deze leeftijdsgroep ook andere predisponerende factoren zijn. Als de CK spiegels in

de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($> 5 \times \text{ULN}$), dient de behandeling niet te worden gestart en moeten de waarden na 5-7 dagen weer gemeten worden. De uitgangswaarden van de CK spiegels kunnen ook bruikbaar zijn als referentie in geval van een latere toename tijdens de behandeling met een statine.

Tijdens de behandeling:

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 ($> 5 \times \text{BLN}$), 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 $\leq 5 \times \text{BLN}$ 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.

Pravastatine Viatris bevat lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit geneesmiddel bevat ook minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, en is dus nagenoeg 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

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

Fusidinezuur

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

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

Colchicine

Voorzorgen bij gebruik: gezien het verhoogde risico op myopathie/rhabdomyolyse 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 waarin Chinese patiënten nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig met simvastatine innamen, werd een hogere incidentie van myopathie en rbdomyolyse gemeld dan bij blanke patiënten.

Rifampicine

In een 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 zou geen interactie te verwachten zijn als de toediening met een tussenpoos van ten minste twee uur plaatsvindt.

Lenalidomide

Er is een verhoogd risico op rbdomyolyse wanneer statines gecombineerd worden met lenalidomide. Er is een intensievere klinische en biologische monitoring vereist, met name gedurende de eerste weken van de behandeling.

Colestyramine/Colestipol

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

Ciclosporine

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

Macroliden

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

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

Warfarine en andere orale anticoagulantia

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.

Vitamine K-antagonisten

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

Middelen gemetaboliseerd door cytochroom P450

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

Andere middelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

Pravastatine wordt voor een geringe hoeveelheid uitgescheiden in de moedermelk, daarom is pravastatine gecontraïndiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen 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).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Klinische studies

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

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

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid.
Frequentie niet bekend: myasthenia gravis.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbelzien).
Frequentie niet bekend: oculaire myasthenie.

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: dyspepsie/brandend maagzuur, buikpijn, misselijkheid/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, bijv. 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 de 'Cholesterol and Recurrent Events (CARE)', de 'West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)' en de 'Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)' studies 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).

Lever effecten

Verhogingen van serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langlopende, placebogecontroleerde klinische studies CARE, WOSCOPS en LIPID, traden duidelijke ALT

en AST afwijkingen (> 3 x ULN) met een vergelijkbare frequentie (< 1,2 %) in beide behandelingsgroepen op.

Postmarketing

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

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: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4), spierverrekkingen, spierscheuring en spierbreuk.

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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidszorg
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA03.

Werkingsmechanisme:

Pravastatine is een competitieve remmer van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductase; dit enzym katalyseert de vroege snelheidsbepalende stap in de cholesterolbiosynthese en bekomt de lipidenverlagende werking op twee manieren. Ten eerste, met de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase zorgt het voor een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakten en verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol. Ten tweede, pravastatine remt de LDL productie door de hepatische aanmaak van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol, te remmen.

Bij zowel gezonde vrijwilligers als bij patiënten met hypercholesterolemie verlaagt pravastatinenatrium de volgende lipidenwaarden: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden, terwijl HDL-cholesterol en apolipoproteïne A worden verhoogd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Primaire preventie:

De 'West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)' was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6595 mannelijke patiënten in de leeftijd van 45 tot 64 jaar met matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder myocardinfarct in de anamnese, met een gemiddelde behandelduur van 4,8 jaar met naast een dieet ofwel een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine of placebo.

In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- Een verminderd risico op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal myocardinfarct (de relatieve risico reductie RRR was 31%; $p = 0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% bij patiënten behandeld met pravastatine); de effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire accidenten werden reeds merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur.

- Een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair accident (RRR 32%; $p = 0,03$).
- Als de risicofactoren in beschouwing werden genomen, werd ook een RRR van 24% ($p = 0,039$) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden.
- Een vermindering van het relatieve risico om revascularisatieprocedures van het hart (bypass operatie van coronaire vaten of coronaire angioplastiek) te moeten ondergaan met 37% ($p = 0,009$) en voor coronaire angiografie met 31% ($p = 0,007$).

Het voordeel van de behandeling op de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, deze konden niet in de studie worden opgenomen.

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

Secundaire preventie:

De 'Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)' studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine (40 mg éénmaal daags) met die van placebo werden vergeleken bij 9014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serum cholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol = 155 tot 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met variabele triglyceride waarden tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en met een geschiedenis van myocardinfarct of instabiele angina pectoris in de voorafgaande 3-36 maanden. Behandeling met pravastatine verminderde het relatieve risico op sterfte door coronaire hartziekten (CHZ) significant met 24% ($p = 0,0004$, met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% bij patiënten behandeld met pravastatine), het relatieve risico op coronaire complicaties (sterfte als gevolg van CHZ of niet-fataal myocardinfarct (MI)) met 24% ($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29% ($p < 0,0001$). Bij de patiënten behandeld met pravastatine waren er de volgende resultaten:

- Een vermindering van het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ($p < 0,0001$) en op cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($p < 0,0001$).
- Een vermindering van het relatieve risico op het ondergaan van myocardiale revascularisatie procedures (coronaire bypassoperatie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) met 20% ($p < 0,0001$).
- Een vermindering van het relatieve risico op beroerte met 19% ($p = 0,048$).

De 'Cholesterol and Recurrent Events (CARE)' studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij de effecten van pravastatine (40 mg éénmaal daags) op sterfte als gevolg van coronaire hartziekte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar, met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol < 240 mg/dl), die een myocardinfarct doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden.

Behandeling met pravastatine verminderde significant:

- De kans op herhaling van een coronair accident (ofwel sterfte als gevolg van coronaire hartziekte of een niet-fataal MI) met 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%).
- Het relatieve risico dat revascularisatieprocedures van het hart (coronaire bypassoperatie of percutane transluminale coronaire angioplastiek) moesten worden ondergaan met 27% ($p < 0,001$).

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

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

Gezien de afwezigheid van gegevens over patiënten met hypercholesterolemie in samenhang met een 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 (ASZ) als onderdeel van hun behandelingschema.

Hart- en niertransplantatie:

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

- Een harttransplantatie werd beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n = 97$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met of zonder pravastatinenatrium (20-40 mg), en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine, prednison en azathioprine.
- De behandeling met pravastatine verlaagde significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische belasting na een jaar, verbeterde de overleving na een jaar ($p = 0,025$), en verminderde het risico van coronaire vasculopathie in het transplantaat zoals bepaald met angiografie en bij autopsie ($p = 0,049$).
- Een niertransplantatie werd gedurende 4 maanden onderzocht in één prospectief, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek ($n = 48$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met of zonder pravastatinenatrium (20 mg) en een standaard immunosuppressief behandelingschema van ciclosporine en prednison.
- Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant zowel de incidentie van meerdere afstotingsepisodes alsook de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes, en het gebruik van puls injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

Pediatrische patiënten (8-18 jaar):

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

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

Het effect van de behandeling met pravastatine was gelijk in beide leeftijdsgroepen. Het gemiddelde bereikte LDL-C was 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (interval: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) bij de pravastatinegroep vergeleken met 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (interval: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) bij de placebogroep. Bij personen die pravastatine kregen, werden ten opzichte van placebo geen verschillen gezien in de onderzochte endocriene parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (meisjes) of testosteron (jongens)]. Er waren ten opzichte van placebo geen verschillen op het gebied van ontwikkeling, testiculair volume of Tanner scores. De 'power' van deze studie om een verschil tussen de twee behandelingsgroepen aan te tonen was laag.

De lange-termijn effectiviteit van de behandeling met pravastatine in de kinderjaren met betrekking tot de vermindering van morbiditeit en mortaliteit als volwassene is niet vastgesteld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek plasmawaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de biologische beschikbaarheid ongeveer 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid, maar het cholesterol verlagend effect van pravastatine is onafhankelijk van inname met of zonder voedsel.

Na absorptie ondergaat 66% van de pravastatine first-pass extractie in de lever, de belangrijkste werkingsplaats en de primaire plaats voor cholesterol synthese en LDL-cholesterol klaring. In-vitro studies hebben aangetoond dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen. Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben plasmabepalingen van pravastatine slechts beperkte waarde voor de voorspelling van het lipideverlagend effect. De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie:

De eiwitbinding van het circulerende 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 blijkt ook geen substraat of remmer van P-glycoproteïne te zijn, maar eerder een substraat van andere transporteiwitten.

Ongeveer 20% van de toegediende orale dosis wordt in de urine uitgescheiden en 70% in de faeces. De plasma eliminatiehalfwaardetijd van oraal toegediend pravastatine ligt tussen 1,5 en 2 uur.

Na intraveneuze toediening wordt 47% van de dosis geëlimineerd via renale excretie en 53% via galexcretie en biotransformatie. Het belangrijkste degradatieproduct van pravastatine is de 3- α -hydroxy-isomeer metaboliet. Deze metaboliet is 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan de moederstof. De systemische klaring van pravastatine is 0,81 l/uur/kg en de renale klaring is 0,38 l/uur/kg, dit wijst op tubulaire secretie.

Risicogroepen:

Pediatriische patiënten:

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

Leverfalen:

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

Nierfalen:

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

5.3 Gegevens uit het preklinische 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 hepatotoxiciteit en myopathie in verschillende mate kan veroorzaken. In het algemeen waren meetbare effecten op deze weefsels pas zichtbaar bij dosissen van 50 maal of hoger de maximale humane mg/kg dosis.

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

In een carcinogeniteitsonderzoek gedurende 2 jaar met pravastatine in doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (≥ 310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen) bij muizen werd er voor beide doseringen in zowel mannetjes als vrouwtjes een statistisch significante toename in incidentie van hepatocellulaire carcinomen gezien en van longadenomen bij alleen vrouwtjes. In een 2-jaar durende carcinogeniteitsstudie waarbij ratten pravastatine doseringen kregen van 100 mg/kg/dag (125 keer de maximale humane dosering), 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 pediatriische en adolescentie

dosis van 40 mg. Bij pravastatinespiegels van ongeveer ≥ 2 -maal (AUC) de humane dosis van 40 mg werden neurologische gedragsveranderingen waargenomen (versterkte schrikrespons en meer fouten bij de watermaze-test). Er werd geen afname van het corpus callosum waargenomen bij ratten die gedurende 3 maanden pravastatine (≥ 250 mg /kg/dag) toegediend kregen vanaf PND 35, wat wijst op een verhoogde sensitiviteit bij jongere ratten. De oorzaak en de significantie van de afname van het corpus callosum en neurologische gedragsveranderingen bij jonge ratten zijn niet bekend.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Dihydroxyaluminiumnatriumcarbonaat
Natriumstearylfumaraat

Enkel 10 mg and 40 mg tabletten:
Rood ijzeroxide (E172)

Enkel 20 mg tabletten:
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg, 20 mg en 40 mg
Polyamide/aluminium/PVC-aluminium folie blisterverpakkingen met verpakkingsgrootten van 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

BE373213 (10 mg)
BE373222 (20 mg)
BE373231 (40 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/07/2010
Datum van hernieuwing van de vergunning: 26/06/2015

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

Datum van herziening van de tekst: 05/2024
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2024