

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

PRAREDUCT 10mg, tabletten
PRAREDUCT 20mg, tabletten
PRAREDUCT 40mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

PRAREDUCT 10mg: Pravastatine natrium 10mg
PRAREDUCT 20mg: Pravastatine natrium 20mg
PRAREDUCT 40mg: Pravastatine natrium 40mg

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Prareduct 10mg tabletten bevat 65 mg lactose monohydraat

Prareduct 20mg tabletten bevat 130 mg lactose monohydraat

Prareduct 40mg tabletten bevat 260 mg lactose monohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische Indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie ter aanvulling van een dieet, wanneer het effect van een dieet en andere niet farmacologische behandelingen onvoldoende blijkt (vb. beweging, vermageren).

Primaire preventie:

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit daalt bij patiënten met een matige tot ernstige hypercholesterolemie die een verhoogd risico lopen op een eerste cardiovasculaire aandoening en als toevoeging aan een dieet (Zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie:

De cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit daalt bij patiënten die eerder een myocardinfarct of instabiele angor hadden en die een normale of verhoogde cholesterolspiegel hebben, en als toevoeging ter correctie van de andere risicofactoren (Zie rubriek 5.1).

Post-transplantatie:

Daling van de post-transplantatie hyperlipidemie, bij patiënten die een immuunrespons onderdrukkende behandeling krijgen na een orgaantransplantatie. (zie rubriek: 4.2, 4.5 en 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Alvorens een behandeling met Prareduct aan te vatten moet elke secundaire oorzaak van hypercholesterolemie uitgesloten worden en de patiënten moeten een standaard cholesterolverlagend dieet volgen en dit tijdens de volledige duur van de behandeling volhouden.

Hypercholesterolemie: De aanbevolen dosis is 10 tot 40mg per dag, in 1 gift. Het eerste therapeutisch effect kan waargenomen worden na 1 week en het volledige effect van de gegeven dagelijkse dosis is meetbaar na 4 weken. Het lipidenprofiel moet op regelmatige basis nagekeken worden en de dosis moet hierop aangepast worden. De maximale dagelijkse dosis is 40mg.

Cardiovasculaire preventie: In alle mortaliteit- en morbiditeit- preventiestudies is 40mg per dag de enige onderzochte start- en onderhoudsdosis.

Dosering bij orgaantransplantatie: Bij patiënten die een immunosuppressieve behandeling krijgen na een **orgaantransplantatie**, is 20mg per dag de aangeraden aanvangsdosis (zie rubriek 4.5). In functie van het effect op de lipidenparameters kan de dagelijkse dosis, onder strikt medisch toezicht, verhoogd worden tot 40mg (zie rubriek 4.5).

Kinderen en adolescenten (8 - 18 jaar): Bij adolescenten (14 – 18 jaar) is de aanbevolen dosis 10mg tot 40mg per dag in 1 inname. Bij kinderen (8 – 13 jaar) is de maximale aanbevolen dosis 20 mg per dag in 1 gift, omdat hogere dosages niet onderzocht werden voor deze groep patiënten (kinderen en adolescente meisjes van vruchtbare leeftijd; zie ook 4.6).

De veiligheid en werkzaamheid van Prareduct bij patiënten van 8 tot 18 jaar werd aangetoond in een afdoende en goed gecontroleerde studie. Het gebruik van Prareduct bij kinderen jonger dan 8 jaar wordt niet aangeraden omdat hiervoor te weinig klinische gegevens beschikbaar zijn.

Bejaarde patiënten: Bij 2 placebo-gecontroleerde secundaire preventie onderzoeken met in totaal 6593 patiënten (CARE en LIPID), werd geen verschil vastgesteld wat betreft het werkings- of veiligheidsprofiel tussen oudere patiënten (65 jaar en ouder, n = 2439) en jongere patiënten. De dagelijkse dosis moet niet aangepast worden tenzij er bepaalde risicofactoren zijn (zie rubriek 4.4).

Nier- of leverinsufficiëntie: Bij patiënten met een matige tot ernstige nierinsufficiëntie of bij een significante leverinsufficiëntie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 10mg per dag. In functie van het effect op de lipidenparameters, kan de dagelijkse dosis onder strikt medisch toezicht aangepast worden.

Gelijktijdige behandelingen: Het hypolipidemiërend effect van Prareduct op de totale hoeveelheid cholesterol en de LDL-cholesterol wordt versterkt in combinatie met galzuur chelerende harsen (colestyramine, colestipol).

Prareduct kan ingenomen worden hetzij 1 uur voor of minstens 4 uur na het innemen van galzuur chelerende harsen (zie rubriek 4.5).

Patiënten die ciclosporine nemen, al dan niet geassocieerd met een ander immunosuppressivum, vangen de behandeling aan met 20mg per dag. Een verhoging tot 40mg per dag kan, mits de nodige voorzorgen in acht te nemen (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening:

Prareduct wordt in één orale inname genomen. Bij voorkeur 's avonds voor, tijdens of na de maaltijd.

4.3 Contra-Indicaties

- Overgevoeligheid voor Pravastatine of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Evolutive leveraandoening waaronder een langdurige onverklaarbare verhoging van de serumtransaminases tot drie maal hoger dan de normale bovenwaarde ($> 3N$) (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (Zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van pravastatine bij patiënten met een homozygote familiale hypercholesterolemie werd niet onderzocht. Prareduct is niet aangewezen voor de behandeling van hypercholesterolemie door een verhoogde HDL-cholesterol.

Het is niet aangeraden pravastatine, zoals ook geldt voor alle andere HMG-CoA reductase inhibitoren, samen met een fibraat te gebruiken.

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

Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM)

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 serumcreatinenase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling.

Interstitiële longaandoening

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoening werden gerapporteerd met een aantal statines, in het bijzonder bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Kenmerken kunnen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Indien vermoed wordt dat een patiënt aan een interstitiële longaandoening lijdt, moet de behandeling met statines worden stopgezet.

Hepatische effecten

Zoals bij de andere hypolipidemiërende behandelingen werd een matige stijging van de levertransaminases waargenomen. In de meeste gevallen keerden de levertransaminases terug naar de oorspronkelijke waarden zonder dat de behandeling moest stopgezet worden.

Een bijzondere aandacht moet besteed worden aan patiënten bij wie onverwachts een verhoging van de serumtransaminases optreedt en de behandeling moet onderbroken worden als de hoeveelheid Alanine-Aminotransferase (ALAT) en de hoeveelheid Aspartaat-Aminotransferase (ASAT) hoger is dan drie maal de normale bovengrens en wanneer deze toestand aanhoudt.

Het geneesmiddel moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol innemen of antecedenten van een leveraandoening hebben.

In de dagelijkse praktijk detecteert men zelden rapporten van fataal en niet-fataal leverfalen bij patiënten die statines nemen, waaronder pravastatine. Mocht tijdens de behandeling met pravastatine de lever ernstig beschadigd raken en klinische symptomen en/of hyperbilirubinemie of geelzucht worden vastgesteld, onderbreek dan onmiddellijk de therapie. Als geen andere etiologie wordt gevonden, mag de pravastatinetherapie niet heropgestart worden.

Diabetes Mellitus

Op basis van sommige gegevens, zou men kunnen veronderstellen dat de geneesmiddelen die tot de klasse van de statines behoren, de glucoseconcentratie in het bloed doen stijgen. Bij patiënten met een verhoogd risico om in de toekomst diabetes te ontwikkelen, kunnen statines een dergelijke hyperglycemie veroorzaken dat een diabetesbehandeling noodzakelijk wordt. Dit risico is echter zo klein in vergelijking tot de daling van het cardiovasculaire risico bij een behandeling met statines, zodat de therapie om deze reden niet mag onderbroken worden. Risicopatiënten (nuchtere glucoseconcentratie: 5,6 tot 6,9 mmol/L, BMI >30kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch van nabij gevolgd worden.

Musculaire effecten

Zoals alle andere inhibitoren van het HMG-CoA-reductase (statines), werd ook pravastatine in verband gebracht met het optreden van myalgie, myopathie en zeer zelden rhabdomyolyse.

De arts zal aan de mogelijkheid van een myopathie denken bij elke patiënt die behandeld wordt met een statine en die onverklaarde spiersymptomen zoals spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -krampen heeft. In dit geval moet de plasmaconcentratie van CreatinePhosphoKinase (CPK) worden bepaald (Zie verder).

De behandeling met een statine moet tijdelijk onderbroken worden als de CPK-spiegel > 5 N of in geval van ernstige klinische symptomen. Rhabdomyolyse, met of zonder secundaire nierinsufficiëntie, komt zeer zelden voor (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren). Rhabdomyolyse is een acute aandoening van de skeletspieren, die potentieel fataal is. Deze aandoening kan zich op gelijk welk moment tijdens de behandeling voordoen en is gekenmerkt door een massale afbraak van spierweefsel en een belangrijke toename van de CPK-spiegel (doorgaans > 30 of 40 N) leidend tot myoglobinurie.

Het risico op myopathie met statines lijkt afhankelijk te zijn van de graad van blootstelling, varieert naargelang de molecule (afhankelijk van de lipofilie en de farmacokinetische verschillen), is afhankelijk van de individuele dosering en de mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties. Hoewel er geen enkele contra-indicatie is voor het voorschrijven van een statine ten aanzien van de spieren, kunnen bepaalde voorbeschikkende factoren het gevaar voor spiertoxiciteit vergroten. Een zorgvuldige evaluatie van de nut-risico-verhouding en een bijzonder klinisch toezicht is derhalve gerechtvaardigd. Bij dit soort patiënten is het aangewezen het CPK-gehalte te bepalen alvorens een behandeling met een statine te beginnen (zie verder).

Het risico op een myopathie stijgt bij een gelijktijdige behandeling met andere HMG-CoA reductase inhibitoren zoals fibraten, cyclosporine, erythromycine of niacine.

Het gebruik van fibraten alleen gaat sporadisch gepaard met een myopathie. Doorgaans moet het gelijktijdig gebruik van een statine en fibraten worden vermeden. De gelijktijdige toediening van pravastatine en nicotinezuur moet eveneens met de nodige voorzichtigheid gebeuren. Een toename van de incidentie van myopathie werd beschreven bij patiënten die behandeld worden met andere statines in combinatie met cytochroom P450 inhibitoren. Dit kan het gevolg zijn van farmacokinetische interacties die niet werden vastgesteld voor pravastatine (zie rubriek 4.5). De symptomen in de spieren bij een behandeling met een statine, verdwijnen doorgaans na het stopzetten van de statinebehandeling.

In een beperkte studie met pravastatine 40 mg per dag samen met gemfibrozil 1200 mg per dag werd geen myopathie vastgesteld, hoewel er de CK-waarden en spierklachten leken toe te nemen.

Prareduct mag niet ingenomen worden samen met systemische vormen van fusidinezuur of binnen de 7 dagen na het stopzetten van een behandeling met fusidinezuur. Als de fusidinezuurbehandeling essentieel is voor de patiënt, moet de statinebehandeling onderbroken worden tijdens de volledige duur van de fusidinezuurbehandeling. Er werden gevallen gemeld van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die gelijktijdig fusidinezuur en statines gebruikten (zie rubriek 4.5). Raad de patiënt aan om dadelijk op medische controle te gaan bij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De statinetherapie mag heropgestart worden zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur.

In uitzonderlijke gevallen, waar een langdurige systemische fusidinezuurbehandeling noodzakelijk is (vb. ter behandeling van een ernstige infectie), moet het gelijktijdig toedienen van fusidinezuur en Prareduct per patiënt bekeken worden en is constant medisch toezicht noodzakelijk.

Er werden gevallen gerapporteerd van myopathy, inclusief rhabdomyolyse, wanneer pravastatine gelijktijdig gebruikt werd met colchicine. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van pravastatine en colchicine (zie rubriek 4.5).

Bepaling en interpretatie van CreatinePhosphoKinase:

Bij asymptomatische patiënten behandeld met een statine wordt geen routinematige controle van de CreatinePhosphoKinase-spiegel (CPK) of van de andere spierenzymen aanbevolen. Het wordt evenwel aanbevolen het CPK te bepalen alvorens een behandeling met een statine te beginnen bij risicopatiënten evenals bij patiënten die tijdens de behandeling spiersymptomen ontwikkelen, zoals verder beschreven. Als de CPK-spiegel significant verhoogd is ten opzichte van de basiswaarden (> 5 N), moet deze 5 tot 7 dagen later opnieuw bepaald worden om de resultaten te bevestigen. De gemeten CPK-spiegels moeten geïnterpreteerd worden, rekening houdend met eventuele andere factoren die een tijdelijk spierletsel kunnen veroorzaken, zoals intense lichaamsbeweging of een spiertrauma.

Voor het aanvatten van de behandeling:

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren zoals nierinsufficiëntie, hypothyroïdie, antecedenten van spiertoxiciteit bij een vorige behandeling met een statine of fibraat, bij persoonlijke of familiale antecedenten van erfelijke spierstoornissen, of bij alcoholmisbruik. In dit geval moet de CPK-waarde vóór het begin van de behandeling bepaald worden. Een bepaling van de CPK-waarde moet ook overwogen worden alvorens een behandeling in te stellen bij personen ouder dan 70 jaar, vooral wanneer deze nog risicofactoren vertonen. Als de CPK-waarde significant verhoogd is (> 5 N), mag de behandeling niet begonnen worden en na 5 tot 7 dagen moet de CPK-waarde opnieuw bepaald worden. De initiële CPK-waarde kan als referentie gebruikt worden in geval van een stijging, latere tijdens de behandeling.

Tijdens de behandeling:

Verwittigd de patiënt dat het absoluut noodzakelijk is om elke onverklaarde spierpijn, -gevoeligheid, -zwakte of -kramp onmiddellijk te melden. In dat geval moet de CPK-waarde bepaald worden. Als een duidelijk verhoogde concentratie van het CPK wordt waargenomen (> 5 N), moet de behandeling met het statine onderbroken worden. Een onderbreking van de behandeling moet ook overwogen worden als de spiersymptomen ernstig zijn en de dagelijkse activiteit hinderen, zelfs als de CPK waarden ≤ 5 N blijft. Als de symptomen verdwijnen en de concentratie van het CPK opnieuw normaal wordt, kan de statinebehandeling hervat worden bij de laagste dosis en onder nauwgezet toezicht. Bij vermoeden van een erfelijke spierziekte wordt het hernemen van de behandeling niet aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel 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 gaat sporadisch gepaard met spieraandoeningen. Een toename van het risico op bijwerkingen ter hoogte van de spieren (met name rhabdomyolyse) werd beschreven als fibraten samen met andere inhibitoren van het HMG-CoA-reductase worden toegediend. Deze bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten met pravastatine. Het gelijktijdige gebruik van pravastatine en fibraten (vb. gemfibrozil, fenofibraat) moet doorgaans vermeden worden (zie rubriek 4.4). Indien de associatie van deze geneesmiddelen noodzakelijk is, dan zullen de CPK-waarden en de klinische toestand van de patiënten van nabij gevolgd moeten worden

Antipyrine:

Pravastatine verandert de biologische klaring van antipyrine via het cytochroom P450 systeem niet bij gelijktijdig gebruik. Daar pravastatine de hepatische enzymen die geneesmiddelen metaboliseren niet beïnvloedt, wordt er ook geen interactie verwacht met andere geneesmiddelen (bv. phenytoïne, quinidine) die door het cytochroom P450 systeem gemetaboliseerd worden.

Colchicine:

Voorzorgen bij gebruik: Door een verhoogd risico op myopathy/rhabdomyolyse wordt aangeraden om de klinische en biologische parameters van nabij te volgen, zeker bij de aanvang van een gelijktijdige therapie van pravastatine en colchicine.

Colestyramine/Colestipol:

De gelijktijdige inname vermindert de biologische beschikbaarheid van pravastatine met 40% tot 50%. Er werd geen enkel klinisch significant verschil in biologische beschikbaarheid of therapeutische activiteit opgemerkt wanneer pravastatine werd ingenomen 1 uur voor of 4 uur na de inname van colestyramine of 1 uur voor de inname van colestipol (zie rubriek 4.2).

Cyclosporine:

De gelijktijdige inname van pravastatine en cyclosporine leidt tot een toename (tot 4 maal groter) van de systemische blootstelling aan pravastatine. Bij sommige patiënten kan deze blootstelling nog hoger zijn. Een nauwgezet klinische en biochemisch toezicht wordt aanbevolen bij alle patiënten die deze beide geneesmiddelen gelijktijdig gebruiken (zie rubriek 4.2).

Gemfibrozil:

In een "crossover" studie met 20 gezonde vrijwilligers die gelijktijdig één dosis pravastatine en gemfibrozil toegediend kregen, werd een significante daling in de secretie van pravastatine in de urine alsook van de pravastatine-proteïne binding vastgesteld. Er werd ook een significante stijging waargenomen van de AUC, Cmax en Tmax van het pravastatine metaboliet SQ 31,906. Gelijktijdig gebruik van pravastatine en gemfibrozil wordt daarom doorgaans niet aanbevolen. (Zie 4.4 musculaire effecten).

Lenalidomide:

Het gelijktijdig gebruik van statines en lenalidomide verhoogt het risico op rhabdomyolyse. Een nauwe klinische en biologische opvolging is noodzakelijk tijdens de eerste weken van de therapie.

Rifampicine:

Tijdens een interactiestudie waar pravastatine samen genomen werd met rifampicine werd een 3-voudige verhoging waargenomen van de pravastatine AUC en Cmax waarden. Neem de nodige voorzorgen wanneer pravastatine en rifampicine gecombineerd worden. Er wordt geen interactie verwacht wanneer tussen de inname van beide producten minstens 2 uur ligt.

Warfarine en andere orale anti-coagulantia:

De parameters van de biologische beschikbaarheid van pravastatine in de evenwichtstoestand worden niet gewijzigd door het toedienen van warfarine. Een chronische gelijktijdige toediening van beide producten wijzigt de anticoagulerende werking van warfarine niet.

Fusidinezuur:

Het risico op myopathy (inclusief rhabdomyolyse) kan stijgen bij gelijktijdig systemisch gebruik van fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (pharmacodynamisch, pharmacokinetisch, of beide) is vooralsnog onbekend.

Er werden gevallen gemeld van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die gelijktijdig deze combinatie gebruikten.

Als de fusidinezuurbehandeling essentieel is voor de patiënt, moet de behandeling met Prareduct onderbroken worden tijdens de volledige duur van de fusidinezuurbehandeling (zie rubriek 4.4).

Vitamine K-antagonisten:

Zoals voor andere HMG-CoA reductaseremmers, geldt bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met pravastatine en vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een ander coumarine-anticoagulans) dat bij het opstarten van een pravastatinebehandeling of bij een dosisverhoging ervan een stijging van de International Normalised Ratio (INR) mogelijk is.

Wanneer de pravastatinebehandeling onderbroken wordt of bij een dosisverlaging kan een daling van de INR waargenomen worden. Wanneer dit voorkomt, moet de INR van nabij opgevolgd worden.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450:

Pravastatine wordt niet in een klinisch significante mate gemetaboliseerd door het cytochroom P450. Daarom kunnen geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 of inhibitoren van dit systeem, aan een stabiele behandeling met pravastatine worden toegevoegd zonder significante veranderingen te veroorzaken in de plasmaconcentraties van pravastatine. Dit in tegenstelling tot wat wel opgemerkt werd bij andere statines.

De afwezigheid van significante farmacokinetische interacties werd specifiek aangetoond voor verschillende geneesmiddelen, in het bijzonder middelen die substraten of inhibitoren zijn van CYP3A4 (vb. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, protease-inhibitoren, pompelmoessap en CYP2C9 inhibitoren (vb. fluconazol)).

In één van de twee interactiestudies met erytromycine werd een statistisch significante toename waargenomen van de AUC van pravastatine (70%) en van C_{max} (121%). In een gelijkaardige studie met claritromycine werd een statistisch significante toename van de AUC (110%) en C_{max} (127%) waargenomen. Hoewel de veranderingen minimaal zijn, is het aan te raden de nodige voorzorgen in acht te nemen wanneer pravastatine samen met erytromycine of claritromycine wordt ingenomen.

Nicotinezuur:

Het risico op spiertoxiciteit is hoger wanneer statines gelijktijdig met nicotinezuur worden toegediend. In één onderzoek werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig met simvastatine gebruikten, een hogere incidentie van myopathie en rbdomyolyse hadden in vergelijking met Kaukasiers.

Andere producten:

In interactiestudies met acetylsalicylzuur, zuur-remmers (ingenomen 1 uur voor de toediening van pravastatine), cimetidine, gemfibrozil, nicotinezuur of probucol, werd geen enkel statistisch significant verschil in de biologische beschikbaarheid van pravastatine gemerkt.

Tijdens klinische proeven werden geen interacties waargenomen met pravastatine en diuretica, antihypertensiva, digitalis, conversie-enzyme inhibitoren, calcium kanaal blokkers of nitroglycerine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Pravastatine mag niet ingenomen worden tijdens de zwangerschap. Pravastatine mag enkel worden toegediend aan vrouwen van vruchtbare leeftijd als een zwangerschap onwaarschijnlijk is en na de patiënten geïnformeerd te hebben over de mogelijke risico's. Bijzondere voorzorgen moeten genomen worden bij kinderen en meisjes van vruchtbare leeftijd opdat ze goed begrijpen welke de mogelijke risico's zijn van het gebruik van pravastatine tijdens de zwangerschap. De gepaste contraceptieve voorzorgen moeten genomen worden bij een pravastatinetherapie. Als een patiënte een zwangerschap overweegt of zwanger wordt, moet de arts onmiddellijk op de hoogte worden gebracht en moet de behandeling met pravastatine onmiddellijk worden stopgezet wegens het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding:

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Pravastatine mag niet gebruikt worden tijdens de lactatieperiode (zie rubriek 4.3).

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

Pravastatine heeft weinig tot geen invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Bij het bedienen van machines en het besturen van voertuigen moet men wel in acht nemen dat duizelingen kunnen optreden tijdens de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Bepaling van de frequentie: zeer frequent $\geq 1/10$, frequent $\geq 1/100$ en $< 1/10$, weinig frequent $\geq 1/1.000$ en $< 1/100$, zelden $\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$, zeer zelden $< 1/10.000\%$, niet bekend (kan niet worden vastgesteld op basis van de beschikbare gegevens).

Klinische studies:

Prareduct wordt doorgaans goed verdragen. Ongeveer 2% van de patiënten, uit zowel gecontroleerde als niet-gecontroleerde onderzoeken, hebben de therapie onderbroken ten gevolge van pravastatine gerelateerde bijwerkingen.

Het veiligheids- en tolerantie profiel van pravastatine bij een dosis van 80 mg per dag, tijdens twee gecontroleerde proeven met een gemiddelde behandelingsduur van 8,6 maanden, was vergelijkbaar met deze van de lagere dosis.

In 7 gerandomiseerde, dubbel blind, placebo gecontroleerde klinische studies werd Prareduct 40mg onderzocht. In totaal werden 21.000 patiënten onderzocht, waarvan met pravastatine (N = 10.764) en met placebo (N = 10.719), wat overeenkomt met meer dan 47.000 patiëntenjaren blootstelling aan pravastatine. Meer dan 19.000 patiënten werden opgevolgd tijdens een periode van 4,8 tot 5,9 jaren.

In de pravastatine-groep was de frequentie van geen enkele bijwerking groter dan 0,3% tov de placebogroep. Volgende bijwerkingen werden gemeld:

Zenuwstelselaandoeningen :

Weinig frequent : duizeligheid, hoofdpijn, slaapproonissen, waaronder slapeeloosheid en nachtmerries, geheugenstoornissen, beven.

Oogaandoeningen :

Weinig frequent : zichtstoornissen (troebel zicht en dubbel zicht)

Maag-darmstelselaandoeningen :

Weinig frequent : dyspepsie/pyrosis, buikpijn, misselijkheid/braken, verstopping, diarhee, winderigheid, verminderde eetlust.

Huid- en onderhuidaandoeningen :

Weinig frequent : jeuk, huid erupties, droge huid, urticaria, dermatomyositis, problemen met de hoofdhuid en het hoofdhaar (ook alopecia).

Nier- en urinewegaandoeningen :

Weinig frequent : abnormale urinelozing (dysurie, frequentie, nycturie)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen :

Weinig frequent : seksuele stoornissen

Algemene aandoeningen :

Weinig frequent : vermoeidheid, koorts, warmte opwellingen, smaakstoornis

Omstandigheden die een specifieke klinische benadering vereisen

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen :

Aandoeningen van de skeletspieren, vb skeletspierpijnen, arthralgia, spierkrampen, myalgia, spierzwakte en verhoogde CPK-waarden werden gemeld bij klinische studies. Tijdens de klinische studies van CARE, WOSCOPS en LIPID bedroeg het percentage myalgia (1,4% in de pravastatinegroep tov. 1,4% onder placebo), spierzwakte (0,1% bij pravastatine tov. <0,1% bij placebo) en de incidentie van de CPK-waarden > 3N en > 10N (1,6% bij pravastatine tov 1,6% bij placebo en 1,0% bij pravastatine tov. 1,0% bij placebo) (Zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen :

Verhogingen van de serumtransaminases werd gerapporteerd. Tijdens de 3 placebo-gecontroleerde studies op lange termijn, CARE, WOSCOPS en LIPID, bedroeg de gerapporteerd frequentie van de anomalieën van de ALAT en ASAT-waarden (>3N) ≤ 1,2% en deze frequentie was dezelfde in beide groepen.

Sinds de commercialisatie:

Sinds het op de markt brengen van pravastatine, werden behalve de hierboven vermelde bijwerkingen, ook volgende bijwerkingen gerapporteerd:

Zenuwstelselaandoeningen :

Zeer zelden : perifere polyneuropathie meer bepaald na langdurig gebruik, paresthesie.
Frequentie niet bekend: myasthenia gravis

Immuunsysteemaandoeningen :

Zeer zelden: Overgevoeligheidsreacties: anafylaxie, angio-oedema, pseudo-lupus erythema syndroom

Endocriene aandoeningen:

Diabetes mellitus: de frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchter gemeten bloedglucose 5,6 mmol/L, BMI > 30kg/m², verhoogde triglyceriden, gekende voorgeschiedenis van hypertensie).

Maag-darmstelselaandoeningen :

Zeer zelden : pancreatitis

Lever- en galaandoeningen :

Zeer zelden : icterus, hepatitis, fulminante necrose van de lever
Niet bekend : Fataal en niet fataal leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen :

Niet bekend : Rash, waaronder ook lichenoïde rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen :

Zeer zelden: rhabdomyolyse welk kan leiden tot een acute secundaire nierinsufficiëntie ten gevolge van myoglobinurie (Zie rubriek 4,4) myopathie en poly-myopathie. Geïsoleerde gevallen van problemen met de pezen, soms gecompliceerd door een peesscheur, Spierzwakte.

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

Oogaandoeningen :

Frequentie niet bekend: oculaire myasthenie

Statines - Klasse effect:

- nachtmerries
- geheugenverlies
- depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoening, in het bijzonder in het kader van langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Er zijn weinig gegevens beschikbaar aangaande overdosering met pravastatine. Er bestaat geen specifieke behandeling in geval van overdosering. In dat geval moet de patient symptomatisch behandeld worden en de nodige ondersteunende maatregelen moeten getroffen worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Serumlipiden, cholesterol en triglyceriden verlagende stoffen, HMG-CoA reductase inhibitor.

ATC Code: C10AA03

Werkingsmechanisme :

Pravastatine is een competitieve inhibitor van het Hydroxy-3-methyl-3-glutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) reductase, een enzym dat inwerkt op de eerste stappen van de biosynthese van cholesterol, en heeft een tweevoudige hypolipidemiërend effect.

In de eerste plaats induceert pravastatine een matige daling van de intracellulaire cholesterolproductie door een competitieve reversiebele en specifieke inhibitie van het HMG-CoA reductase. Dit induceert een verhoging van het aantal LDL-receptoren op het celoppervlak, een catabolisme via de receptoren en een doorgedreven klaring van het circulerend LDL-cholesterol.

In tweede instantie verhindert pravastatine de LDL-productie door inhibitie van de hepatische synthese van VLDL-cholesterol, de precursor van LDL-cholesterol.

Bij zowel gezonde personen als bij personen met een hypercholesterolemie doet pravastatine volgende lipidenparameters dalen: totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B, VLDL-cholesterol en triglyceriden. Er is een stijging van de HDL-cholesterol en het apolipoproteïne A.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Primaire preventie.

De “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” is een gerandomiseerde, dubbel blind, placebo gecontroleerde klinische studie bij 6.595 mannelijke patienten tussen de 45 en 64jaar oud, met een matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155 tot 232 mg/dl [4.0-6.0mmol/l]) en zonder antecedent van myocardinfarct.

Gedurende een periode van gemiddeld 4,8 jaar kregen de patienten dagelijks 40mg pravastatine of een placebo bovenop hun dieet. De resultaten bij de pravastatinegroep staan hierna vermeld:

- Daling van het risico op overlijden door een coronaire oorzaak of een niet fataal myocardinfarct (relatief risico reductie RRR van 31%; $p=0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebo groep en 5,5% in de pravastatine groep). De gecumuleerde cardiovasculaire effecten zijn aantoonbaar vanaf 6 maanden behandeling met pravastatine.
- Reductie van het totale aantal sterfgevallen door cardiovasculaire accidenten (RRR van 32% ($p = 0,03$))

- Rekening houdend met de risicofactoren werd een RRR van 24% ($p = 0,039$) van het totale aantal overlijdens waargenomen bij patiënten die behandeld werden met pravastatine.
- Relatief Risico Reductie van 37% ($p = 0,009$) op een revasculariserende operatie (overbrugging of angioplastie) en van 31% ($p = 0,007$) op een coronarography.

De voordelen van deze therapie bij patiënten ouder dan 65 jaar is niet gekend daar zij niet mochten deelnemen aan deze studie.

Bij gebrek aan gegevens over patiënten met een hypercholesterolemie en een triglyceridengehalte van minstens 6 mmol/l (5,3g/l) na 8 weken dieet tijdens de behandeling, kon in deze studie het voordeel van de therapie bij die patiënten niet aangetoond worden.

Secundaire preventie

De studie “Long-term Intervention with Pravastatin Ischemic Disease (LIPID)” is een multi-centrum, dubbel blind, placebo gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie die het effect van pravastatine (40 mg/dag) vergelijkt tov placebo. De studie omvat 9.014 patiënten met een leeftijd van 31 tot 75 jaar oud en loopt gemiddeld 5,6 jaar. De patiënt heeft een normale of verhoogde cholesterolspiegel (Totaal cholesterol initieel = 155 tot 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol = 219mg/dl [5,66 mmol/l]), een variabele hoeveelheid triglyceriden tot 443 mg/dl [5,0 mmol/l] en een antecedent van myocard infarct of instabiele angor in de afgelopen 3 tot 36 maanden.

Een behandeling met pravastatine geeft een significante daling van 24% van het relatief risico op overlijden door een coronaire oorzaak ($p = 0,0004$, met een absoluut risico van 6.4% bij de placebo groep en 5,3% bij de pravastatine groep).

Het relatieve risico op een coronaire aandoening (overlijden door een coronaire aandoening of op een niet fataal myocard infarct) is gedaald met 24% ($p < 0,0001$) en het relatieve risico op een al dan niet fataal myocard infarct is gedaald met 29% ($p < 0,0001$).

Bij patiënten die behandeld worden met pravastatine werden volgende resultaten vastgesteld:

- Relatief Risico Reductie van de totale mortaliteit met 23% ($p < 0,0001$) en van de cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($P < 0,0001$)
- Relatief Risico Reductie van de nood aan coronaire revascularisatie interventies (coronaire overbrugging of percutane transluminale coronaire angioplastie) met 20% ($p < 0,0001$)
- Relatief Risico Reductie op een vasculair, cerebraal accident met 19% ($p = 0,048$)

De studie “Cholesterol And Recurrent Events (CARE)” is een dubbel blind, placebo gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie. Deze studie vergelijkt een dagelijkse dosis van 40mg pravastatine tov placebo met betrekking tot het overlijden met een coronaire oorzaak en niet fataal myocard infarct.

De studie duurt gemiddeld 4,9 jaar en omvat 4.159 patiënten met een leeftijd van 21 tot 75 jaar oud met een normale totale cholesterol spiegel (Initiële gemiddelde totale cholesterolspiegel < 240 mg/dl) en een antecedent van myocard infarct in de afgelopen 3 tot 20 maanden.

De behandeling met pravastatine gaf een significante reductie van :

- Het aantal recidieve coronaire evenementen (overlijden door coronaire origine of niet fataal myocard infarct) met 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%).
- Het relatief risico op coronaire revascularisatie interventies (coronaire overbruggingen of percutane transluminale coronaire angioplastie) met 27% ($p < 0,001$).

Het relatief risico op een vasculair cerebraal accident daalde met 32% ($p = 0,032$) en het gecombineerd risico op een vasculair cerebraal accident en een “Transient Ischemic Attack (TIA) daalde met 27% ($p = 0,02$).

De voordelen van deze therapie bij patiënten ouder dan 75 jaar is niet gekend daar zij niet mochten deelnemen aan de CARE- en/of LIPID studie.

Bij gebrek aan gegevens over patiënten met een hypercholesterolemie en een triglyceridengehalte van minstens 4 mmol/l (3,5g/l) of minstens 5 mmol/l (4,45g/l) na 4 of 8 weken dieet tijdens de CARE of LIPID studie, kon het voordeel van de therapie bij die patiënten niet aangetoond worden in deze studie.

Ongeveer 80% van de patiënten die aan de CARE en LIPID studie deelnamen gebruikte acetylsalicylzuur in het kader van hun therapie.

Hart- en niertransplantatie

De efficaciteit van pravastatine bij patiënten die een immunosuppressivum krijgen na:

- harttransplantatie, werd tijdens een gecontroleerde (n=97) prospectieve gerandomiseerde studie geëvalueerd. De patiënten kregen al dan niet gelijktijdig pravastatine (20 of 40mg) en een standaard immunosuppressieve therapie, bestaande uit ciclosporine, prednisone en azathioprine. Een pravastatinebehandeling reduceert significant het aantal afstotingen van het hart met hemodynamische succes na één jaar, verbeterde de overlevingskansen na één jaar ($p=0,025$) en vermindert het risico op een coronaire vasculaire anomalie van het transplantaat, bepaald door de angiography of de autopsie ($p=0,049$).
- niertransplantatie, werd onderzocht tijdens een niet gecontroleerde en niet gerandomiseerde (n=48) prospectieve studie over een periode van 4 maanden. De patiënten kregen al dan niet gelijktijdig pravastatine (20mg) en een standaard immunosuppressieve therapie, bestaande uit ciclosporine en prednisone.
Bij patiënten met een niertransplantatie verminderde pravastatine significant de incidentie van de episodes van meervoudige afstoting, de incidentie van acute afstoting bevestigd door biopsie en de nood naar herhaalde inspuitingen met prednisolone en Muromonab-CD3.

Pediatrie patiënten

Gedurende twee jaar werd een dubbel-blind, placebo gecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij 214 paediatrische patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Kinderen (8 – 13 jaar) werden gerandomiseerd op placebo (n=63) of 20 mg pravastatine per dag (n=65). Adolescenten (14 – 18 jaar) werden gerandomiseerd op placebo (n=45) of 40 mg pravastatine per dag (n=41). Om in de studie opgenomen te kunnen worden moest hun LDL-C gehalte > 95^{ste} percentiel overeenkomend voor hun leeftijd en geslacht en bij één van de ouders moest een positieve klinisch of moleculair diagnose zijn voor familiale hypercholesterolemie. De waarde van de mean baseline voor LDL-C was 239 mg/dl. Bij de groep met pravastatine (range: 151-405 mg/dl) en placebo (range: 154-375 mg/dl) was dit 237 mg/dl. Er werd een significante gemiddelde procentuele daling in LDL-C (-22,9%) en van de totale cholesterol (-17,2%) vastgesteld bij de analyse van de verkregen gegevens en dit zowel bij kinderen als bij adolescenten. Dit is vergelijkbaar met de aangetoonde efficaciteit bij volwassenen die met 20 mg behandeld worden. Een daling van het apolipoproteïne B werd vastgesteld bij zowel kinderen als adolescenten.

Het effect van de pravastatine therapie was bij beide leeftijdsgroepen vergelijkbaar. Het bereikte LDL-C gemiddelde was 186mg/dl (range 67-363 mg/dl) in de pravastatine groep en 236mg/dl (range: 105-438mg/dl) in de placebo groep. In de groep die pravastatine kreeg werden geen verschillen waargenomen in de onderzochte endokriene parameters (ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, oestradiol (meisjes) of testosteron (jongens) in vergelijking tot de placebo groep. Er was geen verschil in de ontwikkeling, verandering in het volume van de testikels of een verschil in de Tanner-score ten opzichte van de placebo groep.

Men kon nog niet aantonen of gebruik van pravastatine tijdens de jeugd jaren ook effectief de morbiditeit en mortaliteit vermindert op lange termijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pravastatine wordt in zijn actieve vorm, langs orale weg ingenomen. Pravastatine wordt snel geabsorbeerd. De serumpieken worden 1 tot 1,5 uur na inname bereikt. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd, waarbij de absolute biologische beschikbaarheid 17% bedraagt.

De aanwezigheid van voedsel in het maag-darm-kanaal verlaagt de biologische beschikbaarheid van pravastatine maar het hypolipidemiërend effect blijft identiek ongeacht of het tijdens of buiten de maaltijd wordt genomen.

Na absorptie ondergaat 66 % van het pravastatine een eerste hepatische doorgangseffect. Pravastatine is vooral in de lever actief, want daar gebeurt de synthese van cholesterol en de klaring van LDL-cholesterol.

In vitro studies hebben aangetoond dat pravastatine getransporteerd wordt in de hepatocyten en in mindere mate opgenomen wordt in de perifere cellen.

Gezien het belangrijk effect van de eerste hepatische doorgang, heeft de bepaling van het plasmagehalte van pravastatine slechts een beperkte waarde voor de voorspelling van het hypolipemiërend effect.

De plasmaspiegels staan in verhouding tot de toegediende dosis.

Distributie

Ongeveer 50% van het cirkulerend pravastatine is gebonden aan plasmaproteïnes. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,5l/kg. Een kleine hoeveelheid pravastatine gaat over in de moedermelk.

Biotransformatie

Er is geen significante metabolisatie van pravastatine door het cytochroom P450 en pravastatine lijkt evenmin een substraat noch een inhibitor te zijn van het glycoproteïne P, maar eerder een substraat voor andere transport proteïnen.

Eliminatie

Na een orale toediening wordt 20% van de toegediende dosis uitgescheiden in de urine en 70% in de faeces. Het eliminatie-plasmahalfleven van pravastatine na orale inname bedraagt 1,5 tot 2 uur. Na intraveneuze toediening wordt 47% van de toegediende dosis geëlimineerd door renale excretie en 53% door biliaire excretie en biotransformatie. De meest voorkomende metabooliet van pravastatine is het 3 α -hydroxy isomeer. De inhiberende activiteit van deze metabooliet op het HMG-CoA reductase is 1/10 tot 1/40 van de moedercomponent. De systemische klaring van pravastatine bedraagt 0,81 l/H/kg en de renale klaring bedraagt 0,38 l/H/kg, wat wijst op een tubulaire secretie.

Risicopopulaties

Leverinsufficiëntie:

De systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metaboolieten is 50% hoger bij patiënten met een levercirrose door alcoholmisbruik in vergelijking tot bij een patiënt met een normale hepatische werking.

Nierinsufficiëntie:

Er werd geen enkele significatieve wijziging vastgesteld bij patiënten met een lichte nierinsufficiëntie. Een matige of ernstige nierinsufficiëntie kan echter leiden tot een 2x hogere systemische blootstelling aan pravastatine en zijn metaboolieten.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de conventionele farmacologische veiligheidsonderzoeken, onderzoeken naar de toxiciteit na herhaalde toedieningen en toxiciteit voor de voortplanting blijkt dat er voor de patiënt geen andere risico's zijn dan deze verwacht door hun farmacologisch mechanisme.

Studies op herhaalde toedieningen tonen aan dat pravastatine bepaalde spieraandoeningen of hepato-toxiciteit kan veroorzaken met een variabele ernst. Doorgaans doen die belangrijke effecten zich pas voor op deze weefsels na een blootstelling die minstens 50 maal hoger ligt dan de maximale dagelijkse dosis (mg/kg) bij de mens.

In vivo en *in vitro* genotoxiciteitsstudies hebben geen mutageen risico aangetoond.

In een 22 maanden durende studie bij muizen, met pravastatine dosissen tussen de 10 tot 100 mg/kg per dag, oraal, werd geen carcinogeniciteit aangetoond.

Bij een 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie met pravastatine, bij de muis, met een dosis van 250 en 500mg/kg/dag (ongeveer 155 keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg) werd een statistisch significante verhoging van de incidentie van hepatocellulaire carcinoma bij de mannetjes en bij de vrouwtjes aangetoond en voor beide dosages.

Bij deze dosissen werd ook een significante verhoging van het aantal pulmonaire adenoma bij de vrouwtjes vastgesteld.

Een 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudie met pravastatine, bij de rat, heeft aangetoond dat een dosis van 100mg/kg/dag (= 60 keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg) een statistisch significante verhoging gaf van de incidentie van hepatocellulaire carcinoma, enkel bij de mannetjes. De stijging van de incidentie werd niet waargenomen bij een dosis van 40mg/kg/dag (= 25 keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg/dag) of bij lagere dosissen. De stijging werd niet waargenomen bij de vrouwtjes, onafhankelijk van de dosis.

Uit 6 genotoxiciteitsstudies werd geen aanwijzing gevonden voor een mutageen potentieel van pravastatine op chromosomaal of gen niveau.

Een studie op ratten met 500mg/kg pravastatine per dag (= 310 keer de maximale dosis bij de mens in mg/kg/dag), werd geen effect op de fertiliteit of reproductie vastgesteld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose – Microcristalline cellulose - Polyvidone – Natrium croscarmellose – Magnesiumstearaat – Magnesiumoxide – geel ijzeroxide (E172) - gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities noodzakelijk.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen met 28 tabletten van 10mg.

Blisterverpakkingen met 28 of 98 tabletten van 20mg.

Blisterverpakkingen met 50 tabletten van 20mg in eenheidsverpakking (Voorbehouden aan de hospitalen).

Blisterverpakkingen met 28 of 98 tabletten van 40mg.

Blisterverpakkingen met 50 tabletten van 40mg in eenheidsverpakking (Voorbehouden aan de hospitalen).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Daiichi Sankyo Belgium S.A.
Boulevard de France, 3-5
B-1420 Braine-l'Alleud
Tel: +32-(0)2 227 18 80
info@daiichi-sankyo.be

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PRAREDUCT 10mg, tabletten : BE213997
PRAREDUCT 20mg, tabletten : BE214006
PRAREDUCT 40mg, tabletten : BE214015

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

A. Datum van de eerste verlening van de vergunning: 03/07/2000
B. Datum van laatste verlenging: 03/07/2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Datum van herziening: 03/2023
Datum van de laatste goedkeuring: 04/2023