

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pravastatine Teva 20 mg tabletten
Pravastatine Teva 40 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg natriumpravastatine.
Elke tablet bevat 40 mg natriumpravastatine.

Hulpstof met bekend effect:

20 mg tabletten:
Elke tablet bevat 105,46 mg lactose.

40 mg tabletten:
Elke tablet bevat 210,90 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

20 mg tabletten:
Lichtgele, ronde, licht convexe tablet, met aan beide zijden een breukstreep.

40 mg tabletten:
Lichtgroene, ronde, licht convexe tablet, met aan beide zijden een breukstreep.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

Primaire preventie

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

Secundaire preventie

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

Na een transplantatie

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voorafgaand aan de behandeling met Pravastatine Teva, 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 eenmaal daags. Het therapeutische effect wordt binnen een week waargenomen en het volledige effect van een gegeven dosis treedt binnen vier weken op. Daarom dienen regelmatige lipidenbepalingen te worden uitgevoerd en de dosering dient dienovereenkomstig te worden aangepast. De maximale dagelijkse dosering is 40 mg.

Cardiovasculaire preventie

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

Dosering na transplantatie

Na orgaantransplantatie wordt een startdosering van 20 mg per dag aanbevolen voor patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen (zie rubriek 4.5). Afhankelijk van de lipidenwaarden kan de dosering tot 40 mg worden aangepast onder strikte medische controle (zie rubriek 4.5).

Kinderen en adolescenten (8 – 18 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

Ouderen

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

Nier- of leverinsufficiëntie

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

Gelijktijdige therapie

Het lipidenverlagend effect van Pravastatine Teva op totaal cholesterol en LDL-cholesterol (LDL-C) neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindend hars (bijv. cholestyramine, colestipol). Pravastatine Teva dient 1 uur voor of ten minste 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 pravastatine eenmaal daags en dient titratie naar 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Pravastatine Teva wordt eenmaal 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 serumtransaminasen die 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) overschrijden (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en lactatie (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Bij kinderen die nog niet in de pubertijd zijn, dient de arts voor aanvang van de behandeling een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's van de behandeling te maken.

Leverstoornissen

Zoals met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminasespiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminasewaarden terug naar het uitgangsniveau zonder de noodzaak van onderbreking van de behandeling. Speciale aandacht moet worden gegeven aan patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen en de behandeling moet worden gestaakt als de alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) waarden tot meer dan drie keer de bovengrens van de normaalwaarde stijgen en aanhouden.

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

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

Skeletspieraandoeningen

Zoals ook bij andere HMG-CoA reductaseremmers (statines), is pravastatine geassocieerd met het ontstaan van myalgie, myopathie en zeer zelden rabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spier symptomen zoals pijnlijke of overgevoelige spieren, spierzwakte of spierkrampen. In deze gevallen dienen creatinine kinase (CK) spiegels bepaald te worden (zie hieronder). De behandeling met statines dient tijdelijk te worden gestaakt wanneer CK spiegels $> 5 \times$ ULN zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) treedt rabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door de massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal > 30 of $40 \times$ ULN) leidend tot myoglobinurie.

Het risico van myopathie door statines lijkt afhankelijk te zijn van de mate van blootstelling en kan daardoor verschillen per geneesmiddel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), bijvoorbeeld door de dosering en de mogelijkheid van geneesmiddeleninteracties. Hoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren, zoals hoge leeftijd (>65), ongecontroleerde hypothyreoïdie en nierfunctiestoornis, het risico van spiertoxiciteit verhogen en daarom zorgvuldige evaluatie van de werkzaamheid/veiligheid balans en speciale klinische monitoring rechtvaardigen. CK meting is geïndiceerd voordat de behandeling met een statine bij deze patiënten wordt gestart (zie hieronder).

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

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

Tijdens een behandeling met statines worden het risico en de ernst van de spierproblemen verhoogd door de combinatie met geneesmiddelen die elkaar beïnvloeden, zoals ciclosporine, clarithromycine en overige macrolides of niacine. Het gebruik van fibraten als monotherapie wordt incidenteel geassocieerd met myopathie. Gecombineerd gebruik van statines en fibraten dient over het algemeen te worden vermeden. Bij gecombineerd gebruik van statines en nicotinezuur dient voorzichtigheid te worden betracht. 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 werden gedocumenteerd voor pravastatine (zie rubriek 4.5). De musculaire symptomen in verband met een behandeling met een statine verdwijnen doorgaans na het stopzetten van de behandeling met statine.

Fusidinezuur

Statines, waaronder pravastatine, mogen niet gelijktijdig worden toegediend met systemisch fusidinezuur of binnen 7 dagen na de stopzetting van de fusidinezuurbehandeling. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met statinen te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) na gelijktijdige toediening van fusidinezuur en statines (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij of zij spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid ervaart.

De statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

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

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

Meting en interpretatie van CK

Routinematige monitoring van creatine kinase (CK) of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld moeten worden. CK-meting wordt echter wel aanbevolen voor aanvang van de behandeling bij patiënten met speciale predisponerende factoren en tijdens statine therapie bij patiënten die skeletspiersymptomen ontwikkelen. Als CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn ($>5 \times \text{ULN}$), dienen ze ongeveer 5-7 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.

Voor aanvang van de behandeling:

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

Tijdens de behandeling:

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

Interstitieel longlijden

Er werden uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden gemeld met sommige statines, in het bijzonder bij een langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen kunnen omvatten: dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algemene toestand (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als men vermoedt dat een patiënt interstitieel longlijden heeft ontwikkeld, dient de behandeling met statines stopgezet te worden.

Diabetes Mellitus

Sommige gegevens suggereren dat statines als klasse de glycemie verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op de latere ontwikkeling van diabetes een niveau van hyperglycemie kunnen

induceren waarvoor een formele diabetesbehandeling aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de reductie van het vasculair risico met statines en mag bijgevolg geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glycemie 5,6 tot 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch opgevolgd worden in overeenstemming met de nationale richtlijnen.

Lactose

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Fibraten

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

Colestyramine/Colestipol

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

Ciclosporine

Gelijktijdig gebruik van pravastatine en ciclosporine leidt tot een ongeveer 4-voudige toename in de systemische blootstelling aan pravastatine. 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).

Vitamine K-antagonisten

Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers kan het starten van een behandeling met pravastatine of een dosisverhoging bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met vitamine K-antagonisten (bijvoorbeeld warfarine of een ander coumarine-anticoagulans), resulteren in een stijging van de International Normalised Ratio (INR). Het staken van een behandeling met pravastatine of een dosisverlaging kan resulteren in een daling van de INR. In dergelijke situaties is het wenselijk om de INR adequaat op te volgen.

Macrolides

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

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

Warfarine en andere orale anticoagulantia

De biologische beschikbaarheidsparameters van pravastatine in evenwicht werden niet gewijzigd na de toediening van warfarine. De chronische toediening van beide producten heeft de anticoagulerende werking van warfarine niet gewijzigd.

Fusidinezuur

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

Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met statinen te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling (zie ook rubriek 4.4).

Colchicine

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

Nicotinezuur

Het risico van spiertoxiciteit neemt toe indien statines gelijktijdig worden toegediend met nicotinezuur. In een studie werd gemeld dat Chinese patiënten die nicotinezuur plus laropirant gelijktijdig innamen met simvastatine een hogere incidentie hadden van myopathie en rhabdomyolyse vergeleken met Kaukasische patiënten.

Rifampicine

In een interactiestudie waarbij pravastatine samen met rifampicine werd toegediend, werd een bijna 3-voudige toename van de pravastatine AUC en Cmax waargenomen. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van pravastatine met rifampicine. Er wordt geen interactie verwacht wanneer tussen de inname van beide geneesmiddelen minstens 2 uur ligt.

Lenalidomide

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

Middelen gemetaboliseerd door cytochroom P450

Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem in een klinisch significante mate. Daarom kunnen substraten of remmers van het cytochroom P450 systeem worden toegevoegd aan een stabiel pravastatine regime zonder veroorzaking 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 geneesmiddelen, met name substraten/remmers van CYP3A4 bijv. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseremmers, grapefruitsap en CYP2C9 remmers (bijv. fluconazol).

Andere middelen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke groepsfrequentie moeten de bijwerkingen worden opgesomd in volgorde van dalende ernst.

Klinische studies:

Natriumpravastatine 40 mg is onderzocht in zeven gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken waarbij meer dan 21.000 patiënten zijn behandeld met pravastatine (n=10.764) of placebo (n=10.719), die 47.000 patiëntjaren voor pravastatine vertegenwoordigen. Meer dan 19.000 patiënten werden gevolgd gedurende gemiddeld 4,8 – 5,9 jaar.

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: duizeligheid, hoofdpijn, slaapstoornissen, slapeloosheid.

Oogaandoeningen:

Soms: gezichtsstoornissen (waaronder wazig zien en dubbel zien).

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

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

Nier- en urinewegaandoeningen:

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksueel disfunctioneren.

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. In het kader van de studies "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" en "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" was 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 gelijk aan die bij placebo (1,6% pravastatine versus 1,6% placebo en respectievelijk 1,0% pravastatine versus 1,0% placebo) (zie rubriek 4.4).

Levereffecten:

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

Postmarketing

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

Zenuwstelselaandoeningen:

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

Niet bekend: myasthenia gravis

Oogaandoeningen:

Niet bekend: oculaire myasthenie

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer zelden: pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose.

Niet bekend: fataal en niet-fataal leverfalen.

Bot- skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

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

Soms: peesaandoeningen, in het bijzonder tendinitis, soms gecompliceerd door ruptuur.

Niet bekend: spierscheuring.

Huid en subcutane aandoeningen:

Zelden: fotosensitiviteitsreactie.

Zeer zelden: dermatomyositis.

Onbekend: uitslag inclusief lichenoïde uitslag.

Klasse effecten:

- Nachtmerries
- Geheugenverlies
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: de frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose van 5,6 mmol/L, BMI>30kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Skeletspierstelselaandoeningen:

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – 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 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. Pravastatine werkt op twee manieren. Ten eerste resulteert de reversibele en specifieke competitieve remming van HMG-CoA reductase activiteit in een bescheiden vermindering van de synthese van intracellulair cholesterol. Dit resulteert in de toename van het aantal LDL-receptoren op celoppervlakten, met als gevolg een verhoogd receptor gemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-C.

Ten tweede verlaagt pravastatine de LDL productie door de hepatische aanmaak van very low density lipoprotein (VLDL)-cholesterol, een precursor van LDL-C, te remmen.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Primaire preventie

De WOSCOPS-studie was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6.595 mannelijke patiënten in de leeftijd van 45 tot 64 jaar met matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder MI in anamnese. De gemiddelde behandelduur was 4,8 jaar. Patiënten werden naast een dieet behandeld met een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine of met placebo. In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een verminderde kans op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal MI (de relatieve risico reductie [RRR] was 31%; $p=0,0001$ met een absoluut risico van 7,9% in de placebogroep en 5,5% in de pravastatinegroep). De effecten op deze cumulatieve cardiovasculaire events werden merkbaar vanaf 6 maanden behandelduur;
- een afname van het totaal aantal sterfgevallen als gevolg van een cardiovasculair event (RRR 32% ($p=0,03$));
- als de risicofactoren in ogenschouw werden genomen, werd ook een RRR van 24% ($p=0,039$) in totale mortaliteit gezien bij patiënten die met pravastatine behandeld werden;
- een vermindering van het relatieve risico om revascularisatieprocedures van het 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 ingesloten.

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

Secundaire preventie

De LIPID-studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine 40 mg eenmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9.014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serum cholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol van 155 tot 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol is 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met variabele triglyceridenwaarden tot aan 443 mg/dl [5,0 mmol/l]. In de voorafgaande 3-36 maanden hadden zij een myocardinfarct of instabiele angina pectoris. Pravastatine verminderde het relatieve risico op sterfte door coronaire hartziekten (CHD) significant met 24% ($p=0,0004$, met een absoluut risico van 6,4% in de placebogroep en 5,3% in de pravastatinegroep), het relatieve risico op coronaire complicaties (sterfte als gevolg van coronaire

hartziekten of niet-fataal myocardinfarct (MI)) met 24% ($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal MI met 29% ($p < 0,0001$). In de pravastatine behandelingsgroep waren er de volgende resultaten:

- een vermindering van zowel het relatieve risico op totale mortaliteit met 23% ($p < 0,0001$) en op cardiovasculaire mortaliteit met 25% ($p < 0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op het ondergaan van cardiovasculaire revascularisatieprocedures (coronary artery bypass grafting (CABG) of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA)) met 20% ($p < 0,0001$);
- een vermindering van het relatieve risico op beroerte met 19% ($p = 0,048$).

De CARE-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine 40 mg eenmaal daags op CHD (coronaire sterfte) en niet-fataal MI gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4.159 patiënten in de leeftijd van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol < 240 mg/dl) die een MI doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Pravastatine verminderde significant:

- de kans op herhaling van een coronair event (sterfte als gevolg van coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct) met 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3% pravastatine 10,4%);
- het relatieve risico dat revascularisatieprocedures van het hart (CABG of PTCA) moesten worden ondergaan met 27% ($p < 0,001$).

Het relatieve risico op een beroerte werd tevens verminderd met 32% ($p = 0,032$) en de kans op een gecombineerde CVA of 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 ingesloten.

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

Hart- en niertransplantatie

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

- een harttransplantatie is beoordeeld in één prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek ($n = 97$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met pravastatine (20-40 mg) of geen pravastatine, 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 was gedurende 4 maanden onderzocht in één prospectief, niet-gecontroleerd, niet-gerandomiseerd onderzoek ($n = 48$). Patiënten werden gelijktijdig behandeld met wel of geen pravastatine (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 afstotingsperiodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (8 – 18 jaar)

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

Inclusie in dit onderzoek vereiste één ouder met of een klinische of een moleculaire diagnose van familiale hypercholesterolemie. De gemiddelde uitgangswaarde voor LDL-C was 239 mg/dl (6,2 mmol/l) en 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 daling van het 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 endocrinologische parameters [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (meisjes) of testosteron (jongens)]. Er waren ten opzichte van placebo geen verschillen op 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 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 serumwaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de systemische beschikbaarheid ongeveer 17%.

De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal verlaagt de systemische beschikbaarheid, maar het cholesterol verlagend effect 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 plaats waar de belangrijkste cholesterolsynthese en LDL-C-klaring plaatsvindt. In vitro studies hebben laten zien dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in ander cellen.

Gezien dit substantiële first-pass effect in de lever, hebben plasmabepalingen van pravastatine slechts beperkte waarde.

De plasmaconcentraties zijn proportioneel ten opzichte van de toegediende doseringen.

Distributie

De eiwitbinding van pravastatine is ongeveer 50%.

Het distributievolume is ongeveer 0,5 l/kg.

Een kleine hoeveelheid pravastatine wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie en eliminatie

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

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

Na intraveneuze toediening is er 47% renale klaring en 53% klaring via galexcretie en biotransformatie. Het belangrijkste degradatieproduct is de 3 α -hydroxy-isomeer. Deze metaboliet is in vitro 10 tot 40 maal minder actief in het remmen van HMG-CoA reductase dan pravastatine.

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

Risicopopulaties

Pediatrie: de gemiddelde C_{max} en AUC waarden bij pediatrische 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 matig ernstige 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 conventionele veiligheids-farmacologische, herhaalde-dosis-toxiciteits- en reproductietoxiciteitsstudies.

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

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

Bij de muis heeft een carcinogeniteits-onderzoek gedurende 2 jaar met pravastatine aangetoond dat bij doseringen van 250 en 500 mg/kg/dag (≥ 310 keer de maximale mg/kg dosis voor mensen) de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij de mannetjes en de vrouwtjes statistisch significant zijn verhoogd, en die van pulmonale adenomen alleen bij de vrouwtjes zijn verhoogd. In een 2-jaar durende studie waarbij ratten pravastatinedoseringen kregen van 100 mg/kg/dag (= 125 keer de maximale humane dosering), werd bij alleen de mannetjes een significante toename gezien van de incidentie van hepatocellulair carcinomen.

Bij toedienen van 5 tot 45 mg/kg/dag, aan juveniele ratten (postnatale dagen [PND] 4 tot 80) werd verdunning van de corpus callosum waargenomen bij serum pravastatinewaarden van ongeveer ≥ 1 maal

(AUC) de maximale pediatrie en volwassen dosering van 40 mg. Bij pravastatinewaarden van ongeveer ≥ 2 maal (AUC) de humane dosis van 40 mg, werden neurologische gedragsstoornissen waargenomen (verhoogde schrikreactie en meer fouten in water maze-leren). Er werd geen verdunning in het corpus callosum gezien bij ratten waarbij pravastatine (≥ 250 mg/kg/dag) werd toegediend vanaf PND 35 gedurende 3 maanden, wat kan duiden op toegenomen overgevoeligheid bij jongere ratten. De oorzaak en significantie van de verdunning van de corpus callosum en de gedragsneurologische effecten bij juveniele ratten zijn niet bekend.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

20 mg:

Lactose

Povidone (PVP K-30)

Crospovidone

Calciumwaterstoffosfaat (E341)

Geel ijzeroxide (E172)

Natriumstearylformaat

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E466)

40 mg:

Lactose

Povidone (PVP K-30)

Crospovidone

Calciumwaterstoffosfaat (E341)

Quinoline geel (E104)

Briljant blauw FCF (E133)

Natriumstearylformaat

Microkristallijne cellulose (E460)

Croscarmellose natrium (E466)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg: Transparante PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking: 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 tabletten. Ziekenhuisverpakking met 50 x 1 tablet in eenheidsverpakking.

40 mg: Transparante PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 tabletten. Ziekenhuisverpakking met 50 x 1 tablet in eenheidsverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Duitsland

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

Pravastatine Teva 20 mg tabletten: BE270155
Pravastatine Teva 40 mg tabletten: BE270146

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 24.01.2005
- B. Datum van laatste verlenging: 04.03.2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de laatste herziening van de SKP : 03/2026.
- B. Datum van de laatste goedkeuring van de SKP : 03/2026.