

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVej, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Østrig	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Belgien	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Danmark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	Box 15200 S-167 15 Bromma				
Frankrig	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Frankrig	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Tyskland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Grækenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet	Pravachol	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Grækenland	14671 Nea Erythrea Attikis Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Grækenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Irland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	40 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
	IRL-Swords, Co. Dublin				
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Italien	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasin	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasin	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe, 185 B-1170 Bruxelles	Pravasin	40 mg	Tablet	Oral anvendelse
Nederlandene	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	10 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Nederlandene	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Norge	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	40 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Tablet	Oral anvendelse
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Tablet	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Sænavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Spanien	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Sverige	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Tabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Tabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringsstilladelse</u> <u>Adresse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddel-form</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Det Forenede Kongerige	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Tabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PRAVACHOL OG TILKNYTTEDE NAVNE (se bilag I)

Spørgsmål vedrørende kvalitet

Der blev ikke fundet væsentlige problemer af kvalitativ art.

De farmaceutiske oplysninger i produktresuméet er blevet harmoniseret med undtagelse af de afsnit, der skal indføres nationalt af medlemsstaterne med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé (afsnit 6).

Spørgsmål vedrørende virkning

De enkelte EU-medlemsstaters produktresuméer var bl.a. forskellige på følgende områder:

Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er blevet anmodet om at fremlægge et fagligt begrundet forslag til en fælles tekst for hele EU, da der er forskelle mellem de nationale godkendelser med hensyn til anvendelsen af Pravachol ved:

Primær og blandet hyperkolesterolæmi. Denne indikation er godkendt i alle EU's medlemsstater, Island og Norge. Formuleringen (og dermed den nøjagtige betydning) af den godkendte indikation er imidlertid meget forskellig i de forskellige nationalt godkendte produktresuméer.

Primær forebyggelse ved koronar hjertesygdom. Denne indikation er kun godkendt som indikation i nogle af medlemsstaterne, mens oplysningerne i andre kun er beskrevet under afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber.

Sekundær forebyggelse ved koronar hjertesygdom. Denne indikation er godkendt i alle medlemsstater, Island og Norge. Formuleringen (og dermed den nøjagtige betydning) af den godkendte indikation er imidlertid forskellig i de forskellige medlemsstater. Desuden gælder, at under indikationen koronar hjertesygdom er indikationen "*reduktion af progression af koronararteriesklerose og reduktion af kardiale hændelser*" kun i nogle medlemsstater godkendt som særskilte indikationer.

Endelig er indikationen *behandling af hyperlipidæmi efter helorgantransplantation* kun godkendt i nogle medlemsstater. Denne indikation er i nogle medlemsstater begrænset til behandling efter hjerte- og nyretransplantation, i andre til behandling efter hjertetransplantation.

Primær hyperkolesterolæmi og blandet dyslipidæmi

Pravastatin er en kompetitiv hæmmer af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reduktase, som er det enzym, der katalyserer det tidlige hastighedsbegrænsende trin i kolesterolbiosyntesen, og som afstedkommer den lipidsænkende virkning på to måder. For det første bevirker det en moderat reduktion i syntesen af intracellulært kolesterol ved reversibel og specifik kompetitiv hæmning af HMG-CoA reduktase. Dette medfører et øget antal af LDL-receptorer på celleoverfladerne og øget receptor-medieret katabolisme og clearance af cirkulerende LDL-kolesterol.

For det andet hæmmer pravastatin produktionen af low-density lipoprotein (LDL) ved at hæmme den hepatiske syntese af very low-density lipoprotein (VLDL)-kolesterol, der er precursor til LDL-kolesterol.

Både hos raske personer og patienter med hyperkolesterolæmi sænker natriumpravastatin følgende lipidværdier: total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglycerider, derimod forøger det HDL-kolesterol og apolipoprotein.

Primær forebyggelse af koronar hjertesygdom

Denne indikation er baseret på resultaterne af én undersøgelse, WOSCOPS (the West of Scotland Coronary Prevention Study).

”West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” var en randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret undersøgelse med 6 595 mandlige patienter i aldersgruppen 45-64 år med moderat til svær hyperkolesterolæmi (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) og uden anamnetisk myokardieinfarkt, gennemsnitligt behandlet i 4,8 år med enten 40 mg pravastatin dagligt eller placebo som tillæg til diæt. Hos pravastatin-behandlede patienter viste resultaterne:

- nedsat risiko for død pga. koronar sygdom og for ikke-dødeligt myokardieinfarkt (relativ risikoreduktion RRR 31 %, $p = 0,0001$, med en absolut risiko på 7,9 % i placebogruppen og 5,5 % i pravastatingruppen). Virkningen på disse kumulative kardiovaskulære hændelsesrater var tydelig allerede efter 6 måneders behandling,
- reduktion af samlet antal dødsfald pga. kardiovaskulære hændelser (RRR 32 %; $p = 0,03$),
- når risikofaktorerne blev taget i betragtning, kunne der desuden iagttages en RRR på 24 % ($p = 0,039$) i total mortalitet hos patienter behandlet med pravastatin,
- reduktion af den relative risiko for at skulle gennemgå myokardial revaskularisering (koronararterie-bypass-transplantat eller koronar angioplastik) med 37 % ($p = 0,009$) og koronar angiografi med 31 % ($p = 0,007$).

Hos patienter > 65 år kender man ikke behandlingens gavnlige virkning i henhold til ovennævnte kriterier, da disse patienter ikke indgik i undersøgelsen. I denne undersøgelse fandtes ingen gavnlige virkning af pravastatin hos patienter med hyperkolesterolæmi og triglycerider > 6 mmol/l (5,3 g/l) efter diæt i 8 uger.

Der er blevet udtrykt forbehold over for ekstrapolation af sådanne resultater til alle patienter med hyperkolesterolæmi på grund af den alderskorrigerede dødelighed hos skotske mænd i alderen 45 til 74 år på det tidspunkt, da WOSCOPS blev gennemført, dvs. 1990-1992. Dødeligheden var den højeste i Europa med 886 tilfælde pr. 100 000, sammenholdt med 330 tilfælde pr. 100 000 i Frankrig og 542 tilfælde pr. 100 000 i Belgien.

Ved at anvende Belgien som case-undersøgelse med henblik på risikoanalyse kunne det påvises, at skønt populationen af skotske mænd i WOSCOPS var udvalgt af en population med højere risiko for kardiovaskulær sygdom, adskilte de sig med hensyn til observeret risiko ikke så stærkt fra andre lande som f.eks. Belgien, når udvælgelseskriterierne fra undersøgelsen anvendtes. På grundlag af disse samlede resultater konkluderedes det, at resultaterne af WOSCOPS, der var iagttaget hos skotske mænd, kunne ekstrapoleres til mænd i andre europæiske lande. At generalisere resultaterne til kvinder var mere problematisk, da man i den belgiske case-undersøgelse ikke undersøgte, om den i WOSCOPS-undersøgelsen fundne relative risikoreduktion kunne anvendes på andre befolkningsgrupper, således kvinder. Dog indgik der både mænd og kvinder i CARE (Cholesterol and Recurrent Events) og LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) undersøgelserne.

CPMP var enig i, at anvendelsen af pravastatin generaliseres til mænd og kvinder med høj risiko for kardiovaskulære hændelser, således patienter med familiær disposition for kardiovaskulære hændelser i en ung alder, vedvarende rygning, konstant hypertension, diabetes mellitus og lavt HDL-cholesterollniveau. CPMP ønskede imidlertid ikke, at der indgik nogen omtale af “metoder til revaskularisering af myokardiet”, da de anvendte teknikker afhænger af klinisk praksis og ikke kan anses for “hårde” endepunkter i modsætning til de to andre kriterier: dødeligt og ikke-dødeligt myokardieinfarkt.

Endelig blev der indsat en krydshenvisning til afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber med en beskrivelse af WOSCOPS-undersøgelsens metoder og hovedresultater, da disse oplysninger bør fremhæves, for at den ordinerende læge kan få belyst de faktiske gavnlige virkninger, der kan forventes ved anvendelse af dette statin til denne indikation.

Sekundær forebyggelse af koronar hjertesygdom

Denne indikation bygger på resultater af seks kontrollerede undersøgelser: PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries), PLAC II (Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries), REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study), KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study) samt CARE og LIPID undersøgelserne.

”Cholesterol and Recurrent Events (CARE)” var en randomiseret, placebokontrolleret dobbeltblindundersøgelse, der i en periode af gennemsnitligt 4,9 år sammenlignede virkningen af pravastatin (40 mg én gang dgl.) og placebo på dødeligheden af koronar hjertesygdom og ikke-dødeligt myokardieinfarkt hos 4 159 patienter i alderen 21 til 75 år med normalt totalt kolesterolniveau (baseline middel total kolesterol) < 240 mg/dl, som i de foregående 3 til 20 måneder havde haft et myokardieinfarkt. Behandling med pravastatin reducerede signifikant:

- antal tilbagefald af koronare hændelser (enten død pga. koronar hjertesygdom eller ikke-dødeligt MI) med 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatin 10,4 %);
- reduktion af den relative risiko for at skulle gennemgå myokardial revaskularisering (koronararterie-bypass transplantat eller perkutan transluminal koronar angioplastik) med 27 % ($p < 0,001$).

Den relative risiko for apopleksi blev ligeledes reduceret med 32 % ($p = 0,032$), og for apopleksi og transitorisk iskæmisk attack (TIA) tilsammen med 27 % ($p = 0,02$).

På grundlag af CARE-undersøgelsen blev indikationen sekundær forebyggelse udvidet med reduktion af kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser hos udsatte patienter med normalt kolesterolniveau.

”Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” var en randomiseret, dobbeltblind, placebokontrolleret multicenterundersøgelse, der i en periode på gennemsnitligt 5,6 år sammenlignede virkningen af pravastatin (40 mg én gang dgl.) med placebo hos 9 014 patienter i aldersgruppen 31-75 år med normalt til forhøjet serumkolesterol (baseline total kolesterol = 155 til 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], middel total kolesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), med forskellige triglyceridværdier på op til 443 mg/dl [5,0 mmol/l] og med anamnetisk myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris i de foregående 3 til 36 måneder. Behandling med pravastatin medførte signifikant mindskelse af den relative dødelighed af koronar hjertesygdom med 24 % ($p = 0,0004$, med en absolut risiko på 6,4 % i placebogruppen og 5,3 % hos pravastatinbehandlede patienter), af den relative risiko for koronare hændelser (enten koronar hjertesygdom med dødelig udgang eller ikke-dødeligt MI) med 24 % ($p < 0,0001$) og af den relative risiko for dødeligt eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt med 29 % ($p < 0,0001$).

For pravastatingruppen var resultaterne følgende:

- den relative totale dødelighed mindskedes med 23 % ($p < 0,0001$) og den kardiovaskulære dødelighed med 25 % ($p < 0,0001$),
- den relative risiko for at skulle gennemgå myokardial revaskularisering (koronararterie-bypass transplantation eller perkutan transluminal koronar angioplastik) mindskedes 20 % ($p < 0,0001$),

- den relative risiko for apopleksi mindskedes 19 % ($p = 0,048$).

På grundlag af denne undersøgelse blev den sekundære forebyggelsesindikation udvidet med patienter med ustabil angina pectoris.

Det vides ikke, hvilken gavnlig virkning behandling efter ovennævnte kriterier har på patienter > 75 år, som ikke kunne inkluderes i CARE og LIPID-undersøgelserne.

Pga. manglende oplysninger om patienter, som havde hyperkolesterolæmi og triglyceridværdi > 4 mmol/l (3,5 g/l) eller > 5 mmol/l (4,45 g/l) efter diæt i 4 eller 8 uger, er den gavnlige virkning af pravastatin ikke fastlagt hos denne patientgruppe.

Visse spørgsmål blev nærmere drøftet af CPMP:

- *Behovet for myokardial revaskularisering (CARE, LIPID)*

I CARE-undersøgelsen resulterede behandling med pravastatin i en betydelig reduktion af tilbagefald af koronare hændelser (enten død pga. koronar hjertesygdom eller ikke-dødeligt MI) på 24 % ($p = 0,003$) og var forbundet med en reduktion af anvendelsen af koronar bypass-operation på 14,1 % i pravastatin-gruppen, sammenholdt med 18,8 % i placebo-gruppen (koronar bypass-operation eller angioplastik). I LIPID-undersøgelsen kunne der iagttages en reduktion på 13 % i myokardial revaskularisering (bypass eller angioplastik) i pravastatin-gruppen, sammenholdt med 15,7 % i placebo-gruppen.

For primær forebyggelse kan CPMP imidlertid ikke godkende, at "myokardial revaskularisering" anføres i indikationsafsnittet, da virkningen af revaskularisering afhænger af klinisk praksis og bør anses for en følge af risikoen forbundet med myokardieinfarkt-reduktion.

- *Apopleksi, transitorisk iskæmisk attack*

En separat analyse af AIT (transitorisk apopleksi) og AVC (cerebrovaskulært attack) som sekundære kriterier blev udført af et særligt underudvalg som *post hoc*-analyse i CARE-undersøgelsen. I denne undersøgelse blev populationen ikke anset for repræsentativ for populationen med høj risiko for apopleksi (prævalens 43 % af patienter med hypertension sammenholdt med 60 % den udsatte population). I LIPID-undersøgelsen blev der desuden foretaget en analyse af apopleksier og ikke-hæmorrhagiske apopleksier som sekundære kriterier.

- *Reduktion i antal hospitaliseringer*

Virkningen af pravastatinbehandling på antal hospitaliseringer (både frekvens og varighed) blev undersøgt i WOSCOPS-undersøgelsen. Hvad angår virkning på hospitalsindlæggelser af alle andre årsager end kardiovaskulære adskilte Pravastatin sig ikke fra placebo. For indlæggelser af kardiovaskulære årsager (1 234 eller 28 % af det samlede antal) var der derimod en signifikant reduktion på 10,8 % (95 % SI [4-17,4], $p = 0,01$) i pravastatingruppen. En tilsvarende analyse foretoges i LIPID-undersøgelsen (indlæggelsesdage og antal indlæggelser). Da populationen hørte under sekundær forebyggelse, var der imidlertid et øget antal indlæggelser af kardiovaskulære årsager. I pravastatin-gruppen var der 12 516 færre indlæggelsesdage og 1 075 færre indlæggelser. Det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage pr. 100 personårs opfølgning var i placebo-gruppen 349 dage, sammenholdt med 296 dage i pravastatingruppen (en reduktion på 15 %; $p < 0,001$). Faktisk skyldtes dette ikke kortere, men flere indlæggelser i pravastatingruppen, da det gennemsnitlige antal indlæggelser (to) var det samme i begge grupper.

Helorgantransplantation

Hyperlipidæmi er et almindeligt post-transplantationsproblem, som ubehandlet kan medføre død og/eller tab af transplantatet på grund af accelereret atherosclerose eller generaliseret vaskulær morbiditet og mortalitet.

Post-transplantations hyperlipidæmi (PTHL) i transplantationspopulationen er blevet det primære fokus for behandlingen, da den forbedrede immunosuppressive terapi har resulteret i væsentligt færre episoder med akut afstødelse. PTHL opstår typisk 3-6 måneder efter transplantationen. Der er tale om en specielt atherogen kombination af forhøjet LDL-kolesterol og VLDL-kolesterol. Den optræder særlig hyppigt hos patienter med hjertetransplantat (80 %), når behovet for hjertetransplantation skyldes atherosklerotisk hjertesygdom i patientens eget hjerte. PTHL er imidlertid en særlig klinisk entitet, der er knyttet til anvendelse af calcineurin-hæmmere som cyclosporin og andre mediatorer af afstøelsesprocessen som sirolimus. Da eksponeringen for pravastatin kun øges moderat i tilstedeværelse af cyclosporin, synes det at være det rette statin ved den indledende behandling af PTHL.

- Hjertetransplantation

Der er foretaget én undersøgelse vedrørende hjertetransplantation (Kobashigawa-undersøgelsen). I denne åbne undersøgelse blev patienterne inden for to uger efter transplantationen randomiseret til pravastatin i doseringen 20 mg eller placebo. Pravastatindoseringen øgedes efter fire uger til 40 mg, hvis den tålte godt (47 patienter) sideløbende med den immunosuppressive behandling med cyclosporin, prednison og azathioprin. Efter to måneder fik alle patienter pravastatin i doseringen 40 mg.

Resultaterne viste, at pravastatingruppen 12 måneder efter transplantation havde lavere middel ($\pm$ SD) kolesterolniveau end kontrolgruppen (193 ± 36 mod 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), mindre hyppig hjerteafstødelse ledsaget af hæmodynamisk kompromittering (3 mod 14 patienter, $p = 0,005$), bedre overlevelse (94 % mod 78 %, $p = 0,025$) og lavere forekomst af koronar vaskulopati i transplantatet, bedømt på angiografi og på autopsi (3 mod 10 patienter, $p = 0,049$). Intrakoronar ultralydsmåling ved baseline og et år efter transplantationen viste desuden, at der i pravastatingruppen var mindre progression af den maksimale tykkelse af intima, $0,11 \pm 0,09$ mm mod $0,23 \pm 0,16$ mm i kontrolgruppen; $p = 0,002$).

Overlevelse var et objektivi endepunkt, og resultaterne af den intrakoronare ultrasonografi bedømtes blindt. Resultaterne viser, at skønt pravastatin ikke ændrede den totale incidens af hjerteafstødelse, mindskede det frekvensen af afstødelse ledsaget af hæmodynamisk kompromittering, resulterende i øget overlevelse.

Desuden blev der foretaget en 5 års opfølgning af denne undersøgelse. Efter forløbet af det første år af undersøgelsen skiftede 71 % af de placebobehandlede patienter til pravastatinbehandling på grundlag af undersøgelsens indledende resultater. Femårs overlevelsen er fortsat bedre i pravastatingruppen, forskellen i overlevelse er større end i det første år, og intima-arealet af plaquen er signifikant lavere end patientens baselineværdi (se nedenstående tabel). Sikkerhedsprofilen af pravastatin svarede til placebo.

	5-årig		Delta IVUS (baseline til 5 år)		
	overlevelse	uden TCAD og/eller død	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Pravastatin gruppen	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Kontrolgruppen	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* $P < 0,05$; IVUS intravaskulær ultralyd; IA intima-areal; II intima-indeks; LA lumenareal/ TCAD = koronararteriesygdom i transplantat

Som konklusion synes tidlig anvendelse af pravastatin efter hjertetransplantation at have varig gavnlig virkning på overlevelse, afstødelse og udvikling af TCAD fem år efter en transplantation. Den store andel af kontrolgruppen, der skiftede over til pravastatin, tyder på, at tidlig brug af pravastatin er vigtig for resultatet.

- Nyretransplantation

Der er kun udført én undersøgelse (Katznelson *et al.*) vedrørende denne indikation. I denne prospektive, ikke-blindede undersøgelse, der omfattede 48 patienter med nyretransplantat fra afdøde (design svarende til undersøgelsen i hjertetransplantationspatienter) blev patienterne skiftevis randomiseret til enten 20 mg pravastatin dagligt ($n = 24$) eller placebo (kontrolgruppe; $n = 24$). Alle patienter fik immunosuppressiv behandling med cyclosporin og prednison. Resultaterne viste, at nyretransplanterede patienter, der tidligt behandles med pravastatin, er mindre tilbøjelige til at udvikle akut afstødelse og ekstrarenale vaskulære komplikationer.

- Levertransplantation

Der er ikke forelagt nogen undersøgelse til dokumentation af indikationen post-transplantationsbehandling hos levertransplanterede. I litteraturen findes der endvidere kun ringe dokumentation om behandlingen af hyperlipidæmi efter levertransplantation.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og en evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelse af Pravachol anses følgende som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer:

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi som tillæg til diæt ved utilfredsstillende respons på diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion).

Primær prævention

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med moderat eller svær hyperkolesterolæmi og stor risiko for første kardiovaskulære hændelse som supplement til diæt (se afsnit 5.1).

Sekundær prævention

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med anamnetisk myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris og med enten normale eller forhøjede kolesterolværdier som supplement til korrektion af andre risikofaktorer (se afsnit 5.1).

Post-transplantation

Reduktion af post-transplantationshyperlipidæmi hos patienter i immunosuppressiv behandling efter helorgantransplantation (se afsnit 4.2, 4.5 og 5.1).

Afsnit 4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Blandt medlemsstaterne er der forskel på de godkendte anbefalinger for dosering med hensyn til begyndelsesdosis, døgndosis, dosering til ældre og dosering ved moderat nyre- og leverfunktionsnedsættelse.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om fagligt at underbygge de divergerende oplysninger mellem medlemsstaterne og fremlægge et begrundet forslag til en fælles ordlyd, navnlig hvad angår området for dagsdosis.

Efter gennemgang af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og vurdering af den nuværende kliniske praksis i hele EU for anvendelsen af Pravachol anses følgende som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.2 Dosering:

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Før behandlingen med <(HANDELSNAVN)> indledes, skal sekundære årsager til hyperkolesterolæmi udelukkes, og patienterne skal sættes på sædvanlig lipidsænkende diæt, som fortsættes under behandlingen.

<(HANDELSNAVN)> administreres peroralt en gang dagligt, helst om aftenen, med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Hyperkolesterolæmi: Det anbefalede dosisinterval er 10-40 mg en gang dagligt. Den terapeutiske respons indtræder inden for en uge, og den fulde effekt af en given dosis indtræder inden for 4 uger, hvorfor der periodisk skal foretages lipidmålinger med efterfølgende dosisjustering. Den maksimale daglige dosis er 40 mg.

Kardiovaskulær forebyggelse: I alle præventive morbiditets- og mortalitetsundersøgelser er anvendt 40 mg dagligt som eneste begyndelses- og vedligeholdelsesdosis.

Dosering efter transplantation: Efter organtransplantation anbefales en begyndelsesdosis på 20 mg dagligt til patienter i immunsuppressiv behandling (se afsnit 4.5).

Afhængigt af responsen af lipidparametrene kan dosis justeres op til 40 mg under nøje lægeligt opsyn (se afsnit 4.5).

Børn: For virkning og sikkerhed hos patienter < 18 år foreligger kun begrænset dokumentation, hvorfor anvendelse af <(HANDELSNAVN)> ikke anbefales til disse patienter.

Ældre patienter: Dosisjustering er ikke nødvendig, medmindre der er disponerende risikofaktorer (se afsnit 4.4 Muskelsygdomme).

Nyre- eller leverfunktionsnedsættelse: Til patienter med moderat til svær nyrefunktionsnedsættelse eller væsentlig leverfunktionsnedsættelse anbefales 10 mg dagligt som begyndelsesdosis. Dosis skal justeres i henhold til respons af lipidparametre og under lægeligt opsyn.

Samtidig behandling: Den lipidsænkende effekt af <(HANDELSNAVN)> på total-kolesterol og LDL-kolesterol forstærkes ved kombination med et galdehydebindende resin (f.eks. colestyramin eller colestipol). <(HANDELSNAVN)> skal indgives enten 1 time før eller mindst 4 timer efter resinet (se afsnit 4.5).

Hos patienter, der tager cyklosporin med eller uden andre immunsuppressive midler, indledes behandlingen med 20 mg pravastatin en gang dagligt, og der titreres forsigtigt til 40 mg (se afsnit 4.5).

- Sikkerhedsspørgsmål

Afsnit 4.3 Kontraindikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at foreslå og dokumentere en fælles fremgangsmåde for hele EU, da teksten om kontraindikationer i væsentlig grad blev anset for at være forskellig i medlemsstaterne, især med hensyn til:

- anvendelse til børn
- svær nyrefunktionsnedsættelse
- leverlidelser
- graviditet
- amning
- myopati.

Efter vurdering af dokumentationen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og evaluering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU med hensyn til anvendelsen af Pravachol anses følgende som den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.3 Kontraindikationer, idet den valgte tekst i det harmoniserede produktresumé ikke er så forskellig fra teksten i de i øjeblikket godkendte produktresuméer, at det ville indebære en væsentlig ændring af den kliniske praksis.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller nogen af hjælpestofferne.
- Aktiv leversygdom, herunder uforklarlig vedvarende forhøjelse af serumtransaminaser over 3 gange øvre normalgrænse (UNL) (se afsnit 4.4).
- Graviditet og amning (se afsnit 4.6).

Afsnit 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Efter gennemgang af den af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte dokumentation og vurdering af den aktuelle kliniske praksis i hele EU for anvendelse af Pravachol godkendtes den mest egnede harmoniserede tekst til afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen (se bilag III). Den valgte tekst i det harmoniserede produktresumé er ikke så forskellig fra teksten i de i øjeblikket godkendte produktresuméer, at det ville indebære en væsentlig ændring af den kliniske praksis.

Alle øvrige afsnit i produktresuméet er harmoniseret som følge af proceduren for indbragte sager (med undtagelse af nedenstående afsnit om administrative spørgsmål).

Endelig fandt CPMP, at alle præsenteringsformer kan være nyttige til behandling af patienter for de godkendte indikationer.

- Administrative forhold

Følgende dele af produktresuméet blev ikke harmoniseret og skal indføres nationalt af hver medlemsstat i forbindelse med gennemførelsen af det harmoniserede produktresumé: Indehaver af markedsføringstilladelsen, markedsføringstilladelsens nummer, dato for første markedsføringstilladelse/fornyelse af markedsføringstilladelsen, dato for ændring af teksten.

Risk/benefit-hensyn

På grundlag af den af indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagte dokumentation og udvalgets faglige drøftelser fandt CPMP, at benefit/risk-forholdet for Pravachol er gunstigt for anvendelse til:

Hyperkolesterolæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi som tillæg til diæt ved utilfredsstillende respons på diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion).

Primær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med moderat eller svær hyperkolesterolæmi og stor risiko for første kardiovaskulære hændelse som supplement til diæt (se afsnit 5.1).

Sekundær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med anamnestisk myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris og med enten normale eller forhøjede kolesterolværdier som supplement til korrektion af andre risikofaktorer (se afsnit 5.1).

Post-transplantation

Reduktion af post-transplantationshyperlipidæmi hos patienter i immunsuppressiv behandling efter helorgantransplantation. (se afsnit 4.2, 4.5 og 5.1).

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET (PRODUKTRESUMÉERNE)

Ud fra følgende betragtninger:

- Indbringelsens formål er harmonisering af produktresuméerne.
- Produktresuméet, der er foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget.

anbefaler CPMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresuméet er gengivet i bilag III for Pravachol og de tilknyttede navne (se bilag I). De divergerende holdninger, som forelå, da indbringelsen fandt sted, er hermed bragt til ophør.

BILAG III

PRODUKTRESUME

**BEMÆRK: DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS
BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ
DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF
EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE
TEKST.**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<(PRAVACHOL AND ASSOCIATED NAMES)> <(STRENGTH)> mg tabletter

[See Annex I. To be implemented nationally]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder <(STRENGTH)> mg pravastatin natrium.

[See Annex I. To be implemented nationally]

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hyperkolesterolæmi

Behandling af primær hyperkolesterolæmi eller blandet dyslipidæmi som tillæg til diæt, når respons på diæt og anden ikke-farmakologisk behandling (f.eks. motion, vægtreduktion) ikke er tilstrækkelig.

Primær prævention

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med moderat eller svær hyperkolesterolæmi og stor risiko for første kardiovaskulære anfald som supplement til diæt (se pkt. 5.1).

Sekundær prævention

Reduktion af kardiovaskulær mortalitet og sygdom hos patienter med anamnestisk myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris og med enten normale eller forhøjede kolesterolværdier som supplement til korrektion af andre risikofaktorer (se pkt. 5.1).

Post-transplantation

Reduktion af post-transplantations-hyperlipidæmi hos patienter i immunsuppressiv behandling efter solid organtransplantation (se pkt. 4.2, 4.5 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Før start af <(TRADENAME)> skal sekundære årsager til hyperkolesterolæmi udelukkes, og patienterne skal sættes på standard lipidsænkende diæt, som skal fortsætte under behandling.

<(TRADENAME)> administreres peroralt en gang dagligt, helst om aftenen, med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Hyperkolesterolæmi: Det anbefalede dosisinterval er 10-40 mg en gang dagligt. Det terapeutiske respons optræder indenfor en uge, og den fulde effekt af en given dosis optræder indenfor 4 uger, hvorfor der periodisk skal foretages lipidmålinger med efterfølgende dosisjustering. Den maksimale daglige dosis er 40 mg.

Kardiovaskulær beskyttelse: Den eneste start- og vedligeholdelsesdosis var 40 mg dagligt i alle præventive morbiditets- og mortalitetsstudier.

Dosering efter transplantation: Efter organtransplantation anbefales en startdosis på 20 mg dagligt til patienter der får immunsuppressiv behandling (se pkt. 4.5). Afhængig af respons af lipidparametrene kan dosis justeres op til 40 mg under tæt medicinsk supervision (se pkt. og 4.5).

Børn: Dokumentation af virkning og sikkerhed hos patienter < 18 år er begrænset, hvorfor anvendelse af <(TRADENAME)> ikke kan anbefales til disse patienter.

Ældre patienter: Dosisjustering er ikke nødvendig til disse patienter, medmindre der er disponerende risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Nyre- eller leverfunktionsnedsættelse: En startdosis på 10 mg dagligt kan anbefales til patienter med moderat til svær nyrefunktionsnedsættelse eller signifikant leverfunktionsnedsættelse. Dosis skal justeres i henhold til svar på lipidparametre og under medicinsk supervision.

Samtidig behandling: Den lipidsænkende effekt af <(TRADENAME)> på total-kolesterol og LDL-kolesterol forstærkes, når det kombineres med et galdezyre-bindende resin (f.eks. colestyramin, colestipol). <(TRADENAME)> skal tages enten 1 time før eller mindst 4 timer efter resinet (se pkt. 4.5).

Hos patienter, der tager cyklosporin med eller uden andre immunsuppressive lægemidler, skal behandlingen påbegyndes med 20 mg pravastatin en gang dagligt og stigning til 40 mg skal foregå med forsigtighed (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor det aktive indholdsstof eller nogle af hjælpestofferne.
- Aktiv leversygdom inklusive uforklarlig, vedvarende forhøjelse af serum transaminaser over 3 gange øvre normalgrænse (UNL) (se pkt. 4.4).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Pravastatin er ikke evalueret hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolemie. Behandling er ikke egnet, hvis hyperkolesterolemie skyldes forhøjet HDL-kolesterol. Som med andre HMG-CoA reduktase hæmmere kan kombination af pravastatin med fibrater ikke anbefales.

Leversygdomme: Som med andre lipidsænkende stoffer, er der observeret moderat forhøjelse af lever transaminaseværdier. I de fleste tilfælde er lever transaminaseværdierne normaliseret til baselineniveau uden behov for behandlingsophør.

Der skal udvises særlig opmærksomhed overfor patienter, der udvikler forhøjede transaminaseværdier, og behandlingen skal seponeres, hvis værdierne for alanin aminotransferase (ALAT) og aspartat aminotransferase (ASAT) overstiger 3 gange den øvre normalgrænse og persisterer.

Der skal udvises forsigtighed, hvis pravastatin gives til patienter med anamnestisk leversygdom eller stort alkoholforbrug.

Muskelsygdomme: Som med andre HMG-CoA reduktase inhibitorer (statiner) er pravastatin blevet forbundet med anfald af myalgi, myopati, og meget sjældent, rhabdomyolyse. Myopati skal betænkes hos enhver patient i statinbehandling, der udviser uforklarlige muskelsymptomer så som smerter eller ømhed, muskelsvækkelse eller muskelkramper. I sådanne tilfælde skal kreatin kinase (CK) værdier kontrolleres (se nedenfor). Statinbehandling skal midlertidigt afbrydes, hvis CK værdierne er > 5 x øvre normalgrænse, eller hvis der forekommer svære kliniske symptomer. Der forekommer meget sjældent (hos ca. 1 ud af 100.000 patientårs) rhabdomyolyse med eller uden sekundær nyreinsufficiens. Rhabdomyolyse er en akut potentielt fatal tilstand for skeletmuskler, som kan

udvikles når som helst under behandling, og som karakteriseres ved massiv muskeldestruktion forbundet med voldsom stigning af CK (sædvanligvis > 30 eller $40 \times$ øvre normalgrænse), der medfører myoglobinuri.

Risiko for myopati med statiner synes at være ekspositionsafhængig og kan variere med individuelle lægemidler (pga. lipofilitet og farmakokinetiske forskelle), inklusive deres dosering og potentiale for lægemiddelinteraktioner. Selvom der ikke er nogen muskulære kontraindikationer for ordination af et statin, kan visse disponerende faktorer øge risikoen for muskulær toksicitet og kan derfor berettige en omhyggelig evaluering af fordele/risici samt særlig klinisk monitorering. CK målinger er indiceret før start af statinbehandling hos disse patienter (se nedenfor).

Risiko og sværhedsgrad af muskelsygdomme under statinbehandling øges ved samtidig administration af interagerende lægemidler. Anvendelse af fibrater alene er lejlighedsvist forbundet med myopati. Kombineret anvendelse af statin og fibrater skal generelt undgås. Samtidig administration af statiner og nikotinsyre skal foregå med forsigtighed. Der er også beskrevet en øget forekomst af myopati hos patienter, der behandles med andre statiner i kombination med hæmmere af cytokrom P450 metabolismen. Dette kan skyldes farmakokinetiske interaktioner, der ikke er dokumenteret for pravastatin (se pkt. 4.5). I forbindelse med statinbehandling svinder muskelsymptomer sædvanligvis efter seponering af statinbehandlingen.

Kreatin kinase målinger og fortolkning:

Rutinemonitering af kreatin kinase (CK) eller andre muskelenzymværdier anbefales ikke hos asymptomatiske patienter i statinbehandling. Måling af CK anbefales dog før start af statinbehandling hos patienter med særlige disponerende faktorer samt hos patienter der udvikler muskulære symptomer under statinbehandling, som beskrevet nedenfor. Hvis CK værdierne er signifikant forhøjet ved baseline ($> 5 \times$ øvre normalgrænse), skal CK værdierne måles igen ca. 5-7 dage senere for at bekræfte resultaterne. Efter måling skal CK værdierne fortolkes i sammenhæng med andre potentielle faktorer, som kan forårsage forbigående muskelskade så som anstrengende træning og muskeltraumer.

Før behandlingsstart: Der skal udvises forsigtighed hos patienter med disponerende faktorer så som nyrefunktionsnedsættelse, hypothyreoidisme, forudgående anamnestisk muskeltoksicitet ved behandling med statin eller fibrat, personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme eller alkoholmisbrug. I disse tilfælde skal CK værdierne måles inden behandlingsstart. CK måling skal også overvejes inden behandlingsstart hos personer over 70 år, specielt ved tilstedeværelse af andre disponerende faktorer hos denne gruppe. Hvis CK værdierne er signifikant forhøjede ($> 5 \times$ øvre normalgrænse) ved baseline, skal behandling ikke iværksættes, og prøverne skal gentages efter 5-7 dage. Baseline CK værdier kan også anvendes som reference i tilfælde af senere øgning under statinbehandling.

Under behandling: Patienterne skal tilrådes omgående at meddele uforklarlige muskelsmerter, ømhed, svækkelse eller kramper. I disse tilfælde skal CK værdierne måles. Hvis der optræder en markant forhøjet ($> 5 \times$ øvre normalgrænse) CK værdi, skal statinbehandlingen seponeres. Behandlingsophør skal også overvejes, hvis muskelsymptomerne er svære og forårsager dagligt ubehag, selv hvis CK øgning forbliver $\leq 5 \times$ øvre normalgrænse. Hvis symptomerne svinder og CK værdierne normaliseres, skal genoptagelse af statinbehandling overvejes med den laveste dosis og foregå under tæt monitorering. Hvis der mistænkes en arvelig muskelsygdom hos en sådan patient, kan genoptagelse af statinbehandling ikke anbefales.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Fibrater: Anvendelse af fibrater alene er lejlighedsvist forbundet med myopati. Der er rapporteret en øget risiko for muskelrelaterede uønskede hændelser, inklusive rhabdomyolyse, hvis fibrater administreres sammen med andre statiner. Disse uønskede hændelser med pravastatin kan ikke udelukkes, hvorfor en kombination af pravastatin og fibrater (f.eks. gemfibrozil, fenofibrat) generelt skal undgås (se pkt. 4.4). Hvis denne kombination anses for nødvendig, er omhyggelig klinisk og CK monitorering af patienter i sådan behandling påkrævet.

Colestyramin/Colestipol: Samtidig administration medførte ca. 40-50% fald i biotilgængelighed af pravastatin. Der var intet klinisk signifikant fald i biotilgængelighed eller terapeutisk effekt, hvis pravastatin blev administreret 1 time før eller 4 timer efter colestyramin eller en time før colestipol (se pkt. 4.2).

Cyklosporin: Samtidig administration af pravastatin og cyklosporin medfører ca. 4 gange øgning i systemisk eksposition for pravastatin. Hos nogle patienter kan pravastatin ekspositionen dog være større. Der anbefales klinisk og biokemisk monitorering af patienter, der behandles med denne kombination (se pkt. 4.2).

Warfarin og andre orale antikoagulantia: Parametre for biotilgængelighed ved steady state for pravastatin blev ikke ændret efter administration af warfarin. Kronisk dosering af de to produkter medførte ingen ændring af warfarins antikoagulerende virkning.

Lægemidler der metaboliseres ved cytokrom P450: Pravastatin metaboliseres ikke i klinisk signifikant udstrækning ved cytokrom P450 systemet. Det er derfor at lægemidler, som metaboliseres ved eller hæmmes af cytokrom P450, kan tillægges til et stabilt pravastatin regime uden at forårsage signifikante ændringer i plasmaværdierne for pravastatin, hvilket er set med andre statiner. Fravær af signifikant farmakokinetisk interaktion med pravastatin er specifikt blevet demonstreret for adskillige lægemidler, særligt de som er substrater/inhibitorer af CYP3A4, f.eks. diltiazem, verapamil, itraconazol, ketoconazol, proteaseinhibitorer, grapefrugt juice og CYP2C9 inhibitorer (f.eks. fluconazol).

I det ene af to interaktionsstudier med pravastatin og erytromycin sås en statistisk signifikant øgning i pravastatin AUC (70%) og C_{max} (121%). I et lignende studie med claritromycin blev der observeret en statistisk signifikant øgning i AUC (110%) og C_{max} (127%). Selvom disse ændringer var af mindre grad, skal der udvises forsigtighed hvis pravastatin gives sammen med erytromycin eller claritromycin.

Andre lægemidler: I interaktionsstudier sås der ingen statistisk signifikante forskelle i biotilgængelighed, når pravastatin blev administreret sammen med acetylsalicylsyre, antacider (ved administration en time før pravastatin), nikotinsyre eller probucol.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet: Pravastatin er kontraindiceret under graviditet og bør kun gives til fertile kvinder, hvis disse ikke har sandsynlighed for at blive gravide og har modtaget information om den potentielle risiko. Hvis en patient planlægger graviditet eller bliver gravid, skal lægen omgående informeres, og pravastatin skal seponeres pga. den potentielle risiko for fostret.

Amning: Der udskilles en lille mængde pravastatin i human modermælk, hvorfor pravastatin er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Pravastatin har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Ved bilkørsel eller betjening af maskiner skal det dog tages i betragtning, at der kan forekomme svimmelhed under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten af uønskede hændelser ordnes i henhold til følgende: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), usædvanlig ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Kliniske studier: <(TRADE)NAME> 40 mg er undersøgt i 7 randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede studier med > 21.000 patienter behandlet med pravastatin (n= 10.764) eller placebo (n = 10.719), hvilket repræsenterer > 47.000 patientårs eksponering for pravastatin. > 19.000 patienter blev kontrolleret i median 4,8-5,9 år.

Følgende uønskede lægemiddelreaktioner blev rapporteret; ingen af dem forekom med overvægtsrate på > 0,3% i pravastatingruppen sammenlignet med placebogruppen.

Sygdomme i nervesystemet:

Usædvanlig: svimmelhed, hovedpine, søvnforstyrrelser, søvnløshed

Øjensygdomme:

Usædvanlig: synsforstyrrelser (inklusive sløret syn og diplopi)

Gastrointestinale sygdomme:

Usædvanlig: dyspepsi/halsbrand, mavesmerter, kvalme/opkastning, obstipation, diarré, flatulens

Sygdomme i hud og subkutane væv:

Usædvanlig: pruritus, udslæt, urticaria, ændringer af hovedbund/hår (inklusive alopeci)

Sygdomme i nyrer og urinveje:

Usædvanlig: abnorm urinudskillelse (inklusive dysuri, frekvens, nocturi)

Lidelser i det reproduktive system og brystsygdomme:

Usædvanlig: seksuel dysfunktion

Almene lidelser:

Usædvanlig: træthed

Hændelser af særlig klinisk interesse

Skeletmuskler: I kliniske studier er der rapporteret påvirkning af skeletmuskler, f.eks. muskuloskeletale smerter inklusive artralgi, muskelkramper, myalgi, muskelsvækkelse samt forhøjede CK værdier. Forekomst af myalgi (1,4% pravastatin versus 1,4% placebo) og muskelsvækkelse (0,1% pravastatin versus < 0,1% placebo) samt hyppighed af CK værdier > 3 x øvre normalgrænse og > 10 x øvre normalgrænse i CARE, WOSCOPS og LIPID var den samme som ved placebo (henholdsvis 1,6% pravastatin versus 1,6% placebo og 1,0% pravastatin versus 1,0% placebo) (se pkt. 4.4).

Leverpåvirkning: Der er rapporteret forhøjelse af serum transaminaser. I de tre langtids-, placebokontrollerede studier CARE, WOSCOPS og LIPID forekom markante ændringer af ALAT og ASAT (> 3 x øvre normalgrænse) med samme frekvens ($\geq 1,2\%$) i begge behandlingsgrupper.

Postmarketing

Udover ovennævnte er følgende uønskede hændelser rapporteret meget sjældent ved postmarketing erfaring med pravastatin:

Sygdomme i nervesystemet

Meget sjælden: perifer polyneuropati, specielt ved lang tids anvendelse, paræstesier

Forstyrrelser i immunsystemet

Meget sjælden: hypersensitivitetsreaktioner, anafylaksi, angioødem, lupus erythematosus-lignende syndrom

Gastrointestinale sygdomme:

Meget sjælden: pancreatitis

Sygdomme i lever og galde:

Meget sjælden: gulsot, hepatitis, fulminant hepatisk nekrose

Sygdomme i bevægeapparatet og bindevæv:

Meget sjælden: rhabdomyolysis, som kan være associeret med akut nyresvigt sekundær til myoglobinuri, myopati (se pkt. 4.4)

Isolerede tilfælde med senesygdomme, i nogle tilfælde kompliceret med ruptur.

4.9 Overdosering

Til dato foreligger kun begrænset erfaring med overdosering af pravastatin. Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering. I tilfælde af en overdosis skal patienten behandles symptomatisk og supporterende målinger skal institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Serum lipid reducerende stoffer/kolesterol og triglycerid reducere/HMG-CoA reduktase inhibitorer, ATC-kode: C10AA03

Virkningsmekanisme:

Pravastatin er en kompetitiv inhibitor af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reduktase, som er det enzym, der katalyserer det tidlige rate-begrænsende trin i kolesterol biosyntesen og som afstedkommer den lipidsænkende virkning på to måder. For det første påvirker det den beskudte reduktion i syntesen af intracellulært kolesterol med sin reversible og specifikke kompetitive hæmning af HMG-CoA reduktase. Dette medfører et øget antal af LDL-receptorer på celleoverfladerne og forstærket receptor-medieret katabolisme og clearance af cirkulerende LDL-kolesterol.

Dernæst hæmmer pravastatin LDL produktionen ved at hæmme den hepatiske syntese af VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol forløber.

Hos både raske personer og patienter med hyperkolesterolæmi sænker pravastatin natrium følgende lipidværdier: total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B, VLDL-kolesterol og triglycerider; mens HDL-kolesterol og apolipoprotein A øges.

Klinisk effekt:

Primær prævention

"West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" var et randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 6.595 mandlige patienter i aldersgruppen 45-64 år med moderat til svær hyperkolesterolæmi (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) og uden anamnestic myokardieinfarkt, gennemsnitligt behandlet i 4,8 år med enten en 40 mg daglig dosis af pravastatin eller placebo som tillæg til diæt. Hos pravastatin-behandlede patienter viste resultaterne:

- reduktion af risikoen for død pga. koronar sygdom og ikke-dødeligt myokardieinfarkt (relativ risiko reduktion RRR var 31%; $p=0,0001$ med en absolut risiko på 7,9% i placebogruppen og 5,5% hos pravastatinbehandlede patienter); effekten på disse kumulative kardiovaskulære hændelsesrater var tydelige allerede efter 6 måneders behandling;
- reduktion af det totale antal af dødsfald pga. kardiovaskulære hændelser (RRR 32%; $p=0,03$);
- når risikofaktorerne blev medregnet, blev der også observeret en RRR på 24% ($p=0,039$) i den totale mortalitet hos patienter behandlet med pravastatin;

- reduktion af den relative risikoen for at skulle gennemgå myokardiale revaskulariseringsprocedurer (koronar arterie bypass transplantat kirurgi eller koronar angioplastik) med 37% ($p=0,009$) og koronar angiografi med 31% ($p=0,007$).

Udbyttet af behandlingen efter de ovenfor nævnte kriterier er ikke kendt hos patienter > 65 år, som ikke kunne inkluderes i studiet.

Pga. manglende data i dette studie er udbyttet af pravastatin behandling ikke fastslået hos patienter med hyperkolesterolæmi forbundet med triglyceridværdier > 6 mmol/l (5,3 g/l) efter diæt i 8 uger.

Sekundær prævention

"Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, der sammenlignede effekten af pravastatin (40 mg en gang dagligt) med placebo hos 9014 patienter i aldersgruppen 31-75 år i gennemsnitligt 5,6 år med normale til forhøjede serum kolesterol værdier (baseline total-kolesterol = 155 til 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], middel total-kolesterol = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) og med variable triglycerid værdier på op til 443 mg/dl [5,0 mmol/l] og med anamnestic myokardieinfarkt eller ustabil angina pectoris i de foregående 3 til 36 måneder. Behandling med pravastatin reducerede signifikant den relative risiko for CHD død med 24% ($p=0,0004$, med en absolut risiko på 6,4% i placebogruppen og 5,3% hos pravastatinbehandlede patienter), den relative risiko for koronare hændelser (enten CHD død eller ikke-fatal MI) med 24% ($p<0,0001$) samt den relative risiko for fatal eller ikke-fatal myokardieinfarkt med 29% ($p<0,0001$). Hos pravastatin-behandlede patienter viste resultaterne:

- reduktion af den relative risiko for total mortalitet med 23% ($p<0,0001$) og kardiovaskulær mortalitet med 25% ($p<0,0001$);
- reduktion af den relative risiko for at skulle gennemgå myokardiale revaskulariseringsprocedurer (koronar arterie bypass transplantation eller perkutan transluminal koronar angioplastik) med 20% ($p<0,0001$);
- reduktion af den relative risiko for stroke med 19% ($p=0,048$).

"Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" studiet var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, der sammenlignede effekten af pravastatin (40 mg en gang dagligt) på død pga. koronar hjertesygdom og ikke-fatal myokardieinfarkt evalueret gennemsnitligt i 4,9 år hos 4159 patienter i aldersgruppen 21-75 år med normale total-kolesterolværdier (baseline middel total-kolesterol < 240 mg/dl), som havde haft myokardieinfarkt indenfor de foregående 3-20 måneder. Behandling med pravastatin reducerede signifikant:

- antallet af tilbagevendende koronare hændelser (enten død pga. koronar hjertesygdom eller ikke-fatal MI) med 24% ($p=0,003$, placebo 13,3%, pravastatin 10,4%);
- den relative risiko for at skulle gennemgå revaskulariseringsprocedurer (koronar arterie bypass transplantation eller perkutan transluminal koronar angioplastik) med 27% ($p<0,001$).

Den relative risiko for stroke blev også reduceret med 32% ($p=0,032$), og kombineret stroke eller forbigående iskæmisk tilfælde (TIA) blev reduceret med 27% ($p=0,02$).

Udbyttet af behandlingen efter de ovenfor nævnte kriterier er ikke kendt hos patienter > 75 år, som ikke kunne inkluderes i CARE og LIPID studierne.

Pga. manglende data i henholdsvis CARE og LIPID studierne på patienter med hyperkolesterolæmi associeret med triglyceridværdier > 4 mmol/l (3,5 g/l) eller > 5 mmol/l (4,45 g/l) efter diæt i 4 eller 8 uger er udbyttet af pravastatin-behandling ikke fastslået hos denne patientgruppe.

I CARE og LIPID studierne fik ca. 80% af patienterne ASA som en del af deres behandlingsregime.

Pravastatins virkning hos patienter der fik immunsuppressiv behandling var følgende:

- Hjertetransplantation blev undersøgt i et prospektivt, randomiseret, kontrolleret studie (n= 97). Patienterne blev behandlet samtidigt med enten pravastatin (20-40 mg) eller ingenting og et immunsuppressivt standardregime med cyklosporin, prednison og aziathioprin. Behandling med pravastatin reducerede signifikant antallet af hjer-teafstødninger med hæmodynamisk kompromis efter et år, forbedrede 1-års overlevelse (p= 0,025) og nedsatte risikoen for koronar vaskulopati i transplantatet som fastslået ved angiografi og obduktion (p= 0,049).
- Nyretransplantation blev undersøgt i et prospektivt, ikke kontrolleret, ikke randomiseret studie (n= 48) af 4 måneders varighed. Patienterne blev behandlet samtidigt med enten pravastatin 20 mg) eller ingenting og et immunsuppressivt standardregime med cyklosporin og prednison. Hos patienter efter nyretransplantation reducerede pravastatin signifikant hyppigheden af både multiple afstødningsepisoder og hyppigheden af biopsipåviste akutte afstødningsepisoder og anvendelse af pulsinjektioner af både prednisolon og Muromonab-CD3.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Pravastatin administreres peroralt i den aktive form. Det absorberes hurtigt, peak serum værdier nås 1-1,5 time efter indtagelse. I gennemsnit optages 34% af den peroralt administrerede dosis med en absolut biotilgængelighed på 17%.

Tilstedeværelse af føde i mavetarmkanalen medfører en reduktion af biotilgængeligheden, men den kolesterol-sænkende effekt af pravastatin er identisk, uanset om det tages med eller uden føde.

Efter absorption gennemgår 66% af pravastatin en første-passage ekstraktion gennem leveren, som er den primære lokalitet for dets virkning og den primære lokalitet for kolesterol syntese og clearance af LDL-kolesterol. *In vitro* studier viste, at pravastatin transporteres ind i hepatocytter og, med betydeligt mindre indtag, i andre celler.

I betragtning af denne betydelige første passage gennem leveren har plasma assays af pravastatin kun begrænset værdi til at forudsige den lipidsænkende effekt.

Plasmakoncentrationerne er proportional med den administrerede dosis.

Distribution:

Ca. 50% af det cirkulerende pravastatin bindes til plasma proteiner.

Distributionsvolumen er ca. 0,5 l/kg.

En lille mængde pravastatin passerer over i human modermælk.

Metabolisme og elimination:

Pravastatin metaboliseres ikke signifikant ved cytokrom P450, ej heller synes det at være et substrat eller en inhibitor af P-glycoprotein men snarere et substrat af andre transportproteiner. Efter peroral administration udskilles 20% af initialdosis i urinen og 70% i fæces. Plasma halveringstid af peroralt pravastatin er 1,5-2 timer.

Efter intravenøs administration udskilles 47% af dosis via renal ekskretion og 53% via galde ekskretion og biotransformation. Størstedelen af det nedbrudte produkt af pravastatin er den 3- α -hydroxy isomeriske metabolit. Denne metabolit har imellem 1/10 til 1/40 af HMG-CoA reduktase inhibitor aktiviteten af det oprindelige stof.

Den systemiske clearance af pravastatin er 0,81 l/h/kg og den renale clearance er 0,38 l/h/kg, hvilket indikerer tubulær sekretion.

Patienter i risikogruppe:

Leversvigt: Systemisk eksposition for pravastatin og dets metabolitter hos patienter med alkoholbetinget cirrose forstærkes med ca. 50% sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

Nyrefunktionsnedsættelse: Der blev ikke observeret nogle signifikante modifikationer hos patienter med let nyrefunktionsnedsættelse. Svær og moderat renal insufficiens kan dog medføre en fordobling af den systemiske eksposition for pravastatin og dets metabolitter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Baseret på konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doseringer og reproduktionstoksicitet er deringen anden risiko for patienten end hvad der kan forventes på baggrund af den farmakologiske virkningsmekanisme.

Studier med gentagne doseringer indikerer, at pravastatin kan inducere varierende grad af hepatotoksicitet og myopati; selvstændig indvirkning på disse væv blev generelt kun evident ved doser på ≥ 50 gange den maksimale humane mg/kg dosis.

In vitro og *in vivo* genetiske toksikologistudier har ikke vist tegn på mutagent potentiale.

Et 2 års karcinogenetisk museforsøg med pravastatindoser på 250 og 500 mg/kg/dag (≥ 310 gange den maksimale humane mg/kg dosis) viser en statistisk signifikant stigning i forekomst af hepatocellulære karcinomer hos hanner og hunner samt lungeadenomer kun hos hunner. Et 2-års karcinogenetisk studie med rotter, der fik en dosis på 100 mg/kg/dag (= 125 gange den maksimale humane mg/kg dosis), viser en statistisk signifikant øgning af hepatocellulært karcinom kun hos hanner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

[To be implemented nationally]

6.2 Uforligeligheder

[To be implemented nationally]

6.3 Opbevaringstid

[To be implemented nationally]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[To be implemented nationally]

6.5 Emballage (art og indhold)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

[To be implemented nationally]

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

[To be implemented nationally]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[To be implemented nationally]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[To be implemented nationally]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[To be implemented nationally]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN