

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,
STERKTES VAN HET GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEGEN,
HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN,
VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename(n)</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Oostenrijk	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
België	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Denemarken	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Finland	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename(n)</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Frankrijk	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Duitsland	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Griekenland	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Island	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Ierland	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Italië	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Luxemburg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9	Selectine	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename(n)</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Nederland	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Nederland	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Noorwegen	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
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	Tabletten	Oraal gebruik
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	Tabletten	Oraal gebruik
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo	Pravacol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiename</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	P-2780 730 Paço de Arcos Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
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	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Spanje	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101	Lipemol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienamen</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	E-28040 Madrid Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Zweden	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Tabletten	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Tabletten	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PRAVACHOL EN AANVERWANTE NAMEN (Zie bijlage I)

Aspecten met betrekking tot de kwaliteit

Er zijn geen significante problemen met betrekking tot de kwaliteit vastgesteld.

De farmaceutische gegevens van de SPC zijn geharmoniseerd, met uitzondering van de rubrieken die door de lidstaten nationaal moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC (deel 6).

Aspecten met betrekking tot de werkzaamheid

Bij de verschillen die voorheen tussen de SPC's van de EU-lidstaten bestonden, ging het om:

Deel 4.1 Therapeutische indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de nationaal goedgekeurde teksten over het gebruik van Pravachol verschillen vertoonden tussen de lidstaten onderling met betrekking tot:

Geïsoleerde of gemengde hypercholesterolemie. Deze indicatie werd goedgekeurd in alle EU-lidstaten, IJsland en Noorwegen. De formulering (en dus ook de precieze betekenis) van de goedgekeurde indicatie vertoont grote verschillen tussen de nationaal goedgekeurde samenvattingen van de productkenmerken.

Primaire preventie bij coronaire hartziekte. Deze indicatie werd slechts als indicatie goedgekeurd in sommige lidstaten en in andere worden de gegevens alleen beschreven onder rubriek 5.1 (Farmacodynamische eigenschappen).

Secundaire preventie bij coronaire hartziekte. Deze indicatie werd goedgekeurd in alle lidstaten, IJsland en Noorwegen. De formulering (en dus ook de precieze betekenis) van de indicatie verschilt echter tussen de lidstaten. Bovendien werden “*de vertraagde evolutie van coronaire vaatsclerose en de lagere incidentie van hartincidenten*” slechts in sommige lidstaten goedgekeurd als afzonderlijke indicaties binnen de indicatie van coronaire hartziekte.

Tot slot hebben slechts enkele lidstaten een indicatie goedgekeurd bij de *behandeling van hyperlipidemie na orgaantransplantatie*. Deze indicatie werd beperkt tot de behandeling na hart- en niertransplantatie in sommige van deze lidstaten en in andere tot de behandeling na harttransplantatie.

Primaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie

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 de 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 receptorgemedieerd katabolisme en klaring van circulerend LDL-cholesterol.

Ten tweede verlaagt pravastatine de productie van LDL (lage densiteitslipoproteïnen) door de hepatische aanmaak te remmen van VLDL-cholesterol, een precursor van LDL-cholesterol.

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

Primaire preventie van coronaire hartziekte

Deze indicatie is gebaseerd op de resultaten van één outcome-studie, WOSCOPS (de West of Scotland Coronary Prevention Study).

De "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 6 595 mannelijke patiënten van 45 tot 64 jaar met matige tot ernstige hypercholesterolemie (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) en zonder myocardinfarct in de anamnese. De gemiddelde behandelingsduur was 4,8 jaar. Patiënten werden naast een dieet behandeld met een dagelijkse dosering van 40 mg pravastatine, of met placebo. In de pravastatinegroep waren er de volgende resultaten:

- een verminderde kans op mortaliteit door coronaire ziekte en op niet-fataal MI (de relatieve risicoreductie (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 behandelingsduur;
- 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 voor de hierboven weergegeven criteria is niet bekend bij patiënten ouder dan 65 jaar, deze konden niet in de studie worden ingesloten. In deze studie werd het voordeel van de behandeling niet vastgesteld bij de patiënten met hypercholesterolemie en een triglyceridespiegel hoger dan 6 mmol/l (5,3 g/l) na een 8 weken durend dieet.

Er werd enig voorbehoud gemaakt bij de extrapolatie van dergelijke bevindingen naar alle patiënten met hypercholesterolemie; vanwege de naar leeftijd aangepaste mortaliteit bij Schotse mannen tussen 45 en 74 jaar in de periode dat WOSCOPS werd gevoerd, dit is 1990-1992. De mortaliteit was het hoogst in Europa, met 886 gevallen op 100 000 vergeleken met 330 gevallen op 100 000 in Frankrijk en 542 gevallen op 100 000 in België.

De Schotse mannelijke populatie in WOSCOPS werd geselecteerd uit een populatie met een hoger risico van cardiovasculaire aandoening. België diende echter als case-studie voor een risicoanalyse waarin werd aangetoond dat het geobserveerde risico niet zo sterk verschillende van dat in de andere landen, zoals België, als de selectiecriteria van de studie werden toegepast. Op basis van deze algemene bevindingen werd er geconcludeerd dat de bevindingen van WOSCOPS voor Schotse mannen konden worden geëxtrapoleerd naar mannen van andere Europese landen. De veralgemening van deze resultaten naar vrouwen leverde meer problemen op. In de Belgische case-studie werd er namelijk niet onderzocht of de relatieve risicoreductie waargenomen in de WOSCOPS-studie ook van toepassing was op andere populaties zoals vrouwen. In de CARE- (Cholesterol en Recurrent Events) en LIPID-studies (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) werden echter zowel mannen als vrouwen opgenomen.

Het CPMP stemde ermee in het gebruik van pravastatine te veralgemenen voor mannen en vrouwen met een hoog risico van cardiovasculaire events zoals een familiale voorgeschiedenis van vroege cardiovasculaire events, doorlopend roken, constante hypertensie, diabetes mellitus en lage HDL-cholesterolconcentraties. Het CPMP wilde echter geen enkele verwijzing opnemen naar de "revascularisatieprocedure van het hart" omdat de gebruikte technieken afhangen van de medische

praktijk en niet kunnen worden beschouwd als een "hard" eindpunt zoals beide andere criteria: fataal en niet-fataal myocardinfarct.

Tot slot werd er een kruisverwijzing opgenomen naar rubriek 5.1 (Farmacodynamiek) met een beschrijving van de methodologie en de voornaamste resultaten van de WOSCOPS-studie in rubriek 4.1, aangezien deze informatie werd beschouwd als uiterst belangrijk voor voorschrijvers om de echte voordelen te kennen die voor deze indicatie van dit statine kunnen worden verwacht.

Secundaire preventie van coronaire hartziekte

Deze indicatie is gebaseerd op de resultaten van zes gecontroleerde studies: 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), CARE en LIPID.

De "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)"-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine 40 mg éénmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct gedurende gemiddeld 4,9 jaar werd bepaald bij 4 159 patiënten van 21 tot 75 jaar met normale totaal cholesterolwaarden (uitgangswaarde gemiddeld totaal cholesterol < 240 mg/dl) die een myocardinfarct hadden doorgemaakt in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Pravastatine verminderde significant:

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

Het relatieve risico van een beroerte werd tevens verminderd met 32 % ($p = 0,032$) en de kans op een gecombineerde CVA of TIA met 27 % ($p = 0,02$).

Op basis van de CARE-studie werd de indicatie voor secundaire preventie uitgebreid tot de vermindering van cardiovasculaire en cerebrovasculaire events bij risicopatiënten met normale cholesterolconcentraties.

De "Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)"-studie was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine 40 mg éénmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9 014 patiënten van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serumcholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol van 155 tot 271 mg/dl [4,0 - 7,0 mmol/l], gemiddeld totaal cholesterol 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) en met variabele triglyceridenwaarden tot 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 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 a.g.v. coronaire hartziekten of niet-fataal MI) met 24 % ($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct met 29 % ($p < 0,0001$). In de pravastatinegroep waren er de volgende resultaten:

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

Op basis van deze studie werd de indicatie voor secundaire preventie uitgebreid tot de patiënten met onstabiele angina pectoris.

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

Wegens het gebrek aan gegevens over patiënten met hypercholesterolemie 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 bij deze patiënten niet vastgesteld.

Het CPMP ging ook nog verder in op enkele andere specifieke aspecten:

- *noodzaak van revascularisatieprocedures van het hart (CARE, LIPID)*

In de CARE-studie verlaagde de behandeling met pravastatine significant de kans op herhaling van een coronair event (sterfte a.g.v. coronaire hartziekte of een niet-fataal myocardinfarct) met 24 % ($p=0,003$), en werd deze geassocieerd met een daling met 14,1 % in het aantal bypassoperaties van coronaire vaten in de pravastatinegroep, vergeleken met 18,8 % in de placebogroep (bypassoperaties van coronaire vaten of angioplastiek). In de LIPID-studie werd er een daling waargenomen met 13 % in het aantal revascularisatieprocedures van het hart (bypass of angioplastiek) in de pravastatinegroep, vergeleken met 15,7 % in de placebogroep.

Wat de primaire preventie betreft, weigerde het CPMP de vermelding “revascularisatieprocedures van het hart” in de rubriek over indicaties, omdat de effecten van revascularisatie afhangen van de medische praktijk en moeten worden beschouwd als een gevolg van het verminderde risico van een myocardinfarct.

- *Beroerte, TIA*

Een specifieke commissie heeft *post-hoc* een afzonderlijke analyse in de CARE studie uitgevoerd van TIA (voorbijgaande beroertes) en CVA als secundaire criteria. In deze studie werd de populatie niet als representatief beschouwd voor een hogerisico-populatie voor beroerte (prevalentie 43 % van de patiënten met hypertensie vergeleken met 60 % in een risicopopulatie). In de LIPID-studie werden beroerte en onbloedige CVA's ook geanalyseerd als secundaire criteria.

- *Daling van het aantal ziekenhuisopnamen*

In de WOSCOPS-studie werden de effecten van pravastatine op het aantal ziekenhuisopnames (frequentie en tijd) bestudeerd. Vergeleken met placebo had pravastatine voor geen enkele niet-cardiovasculaire categorie een effect op de ziekenhuisopnamen. Als de oorzaak cardiovasculair was (1 234 of 28 % van het totaal) werd er in de pravastatinegroep een significante daling waargenomen van 10,8 % voor de ziekenhuisopnames (95 % CI [4-17,4], $p=0,01$). Er werd een vergelijkbare analyse uitgevoerd in de LIPID-studie (ziekenhuisdagen en het aantal opnames). Aangezien het hier echter ging om een populatie met secundaire preventie, waren er geen opnames om cardiovasculaire redenen. In de pravastatinegroep waren er 12 516 minder ziekenhuisdagen en 1 075 minder opnames. Het gemiddelde aantal ziekenhuisdagen per 100 persoonsjaren follow-up in de placebogroep bedroeg 349 dagen, vergeleken met 296 dagen in de pravastatinegroep (een daling van 15 %; $p < 0,001$). Dit was eigenlijk niet te wijten aan kortere maar frequentere opnames in de pravastatinegroep, want het mediane aantal opnames (twee) was identiek voor beide groepen.

Orgaantransplantatie

Hyperlipidemie is een veel voorkomend probleem na transplantatie en kan zonder behandeling leiden tot de dood en/of verlies van het getransplanteerde orgaan door versnelde atherosclerose of veralgemeende vasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Door de verbeteringen in de immuunsuppressieve therapie zijn de acute afstotingsepisodes na een orgaantransplantatie significant verminderd, en daarom is de aandacht bij de verzorging van de patiënt nu vooral gericht op de behandeling van hyperlipidemie na transplantatie (PTHL, post-transplantation hyperlipidaemia). PTHL ontwikkelt zich gewoonlijk 3-6 maanden na de transplantatie. Het gaat om een sterk atherogeen mengsel van hoge LDL-cholesterol- en VLDL-cholesterolspiegels. De incidentie is vooral hoog bij patiënten met een harttransplantatie (80 %), die een transplantatie nodig hadden

vanwege een atherosclerotische hartziekte in het eigen hart. PTHL is echter een duidelijke klinische entiteit, die geassocieerd wordt met het gebruik van calcineurineremmers, zoals cyclosporine, en andere mediators in het afstotingsproces, zoals sirolimus. Aangezien de blootstelling aan pravastatine slechts weinig toeneemt in aanwezigheid van cyclosporine, lijkt dit het juiste statine in voor de initiële behandeling van PTHL.

- Harttransplantatie

Er werd één studie uitgevoerd over harttransplantatie (Kobashigawa-studie). In deze open studie werden de patiënten binnen twee weken na transplantatie gerandomiseerd in groepen die ofwel 20 mg pravastatine ofwel placebo kregen. De pravastatinedosis werd verhoogd tot 40 mg als dit middel na 4 weken goed verdragen werd (47 patiënten) naast de immuunsuppressieve behandeling met cyclosporine, prednison en azathioprine. Na twee maanden kregen alle patiënten een dosis van 40 mg pravastatine.

De resultaten toonden aan dat de gemiddelde cholesterolspiegel ($\pm$ SD) 12 maanden na transplantatie bij de pravastatinegroep lager lag dan bij de controlegroep (193 ± 36 versus 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), dat er minder afstotingen van het hart door hemodynamische belasting werden waargenomen (3 patiënten versus 14, $p = 0,005$), dat er meer patiënten overleefden (94 % versus 78 %, $p = 0,025$) en dat er een lagere incidentie was van coronaire vaatziekten in het getransplanteerde orgaan zoals bepaald door angiografie en met autopsie (3 patiënten versus 10 $p = 0,049$). Daarenboven toonden de intracoronaire echografische metingen bij een subgroup van patiënten in de studie in het begin en één jaar na transplantatie minder progressie in de maximale dikte van de intima in de pravastatinegroep dan in de controlegroep ($0,11 \pm 0,09$ mm versus $0,23 \pm 0,16$ mm); $p = 0,002$).

De overleving was een objectief eindpunt en de bevindingen bij intracoronaire echografie werden blind geïnterpreteerd. Uit deze resultaten bleek dat pravastatine de totale incidentie van afstotingen van het hart niet veranderde, maar wel het aantal afstotingen gepaard met hemodynamische belasting verminderde en dit resulteerde in een betere overleving.

Bovendien was er nog een follow-up over 5 jaar van deze studie. Na het eerste jaar van de studie stapten 71 % van de met placebo behandelde patiënten over op pravastatine op basis van de eerste resultaten van de studie. De vijfjaarsoverleving blijft hoger in de pravastatinegroep, met een groter verschil in overleving vergeleken met het eerste jaar en de oppervlakte van de plaque op de intima was significant kleiner vergeleken met de situatie in het begin (zie tabel hieronder). Het veiligheidsprofiel van pravastatine was vergelijkbaar met placebo.

	5-jaar		Delta IVUS (begin tot 5 jaar)		
	overleving	vrij van TCAD en/of dood	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Pravastatine-groep	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Controlegroep	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* $P < 0,05$; IVUS intravasculaire echografie; IA intimal area (oppervlakte op intima); II intimal index (oppervlakte van de plaque/vaatoppervlakte); LA lumen area (oppervlakte van het lumen); TCAD = transplant coronary artery disease (coronaire hartziekte in het getransplanteerde hart)

Hieruit valt te concluderen dat als pravastatine vroeg na de harttransplantatie wordt toegediend, het gunstige effect ervan blijft aanhouden voor overleving, afstoting en de ontwikkeling van TCAD 5 jaar na een transplantatie. De overstap van een groot deel van de controlegroep op pravastatine wijst erop dat vroeg gebruik van pravastatine belangrijk zou zijn voor een goed verder verloop.

- *Niertransplantatie*

Er werd slechts één studie (Katznelson *en al.*) uitgevoerd voor deze indicatie. In deze prospectieve, niet-blinde studie, uitgevoerd bij 48 opeenvolgende patiënten die een kadernier getransplanteerd kregen (vergelijkbare opzet als bij de patiënten met een harttransplantatie) werden de patiënten gerandomiseerd en ze kregen afwisselend hetzij een dagelijkse dosering van 20 mg pravastatine (n=24), hetzij placebo (controlegroep; n=24). Alle patiënten ondergingen immuunsuppressie met cyclosporine en prednison. Uit de resultaten bleek dat er bij patiënten met een niertransplantatie die vroeg werden behandeld met pravastatine, een lagere tendens was van acute afstoting en bijkomende vasculaire complicaties in de nier.

- *Levertransplantatie*

Er werd geen studie verschaft ter ondersteuning van de indicatie na levertransplantatie. Daar komt nog bij dat de verzorging van hyperlipidemie na levertransplantatie in de literatuur slecht gedocumenteerd is.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Pravachol in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.1 (Indicaties):

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (b.v. 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 van een eerste cardiovasculaire event, als toevoeging aan dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

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

Na een transplantatie

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

Paragraaf 4.2. Dosering en wijze van toediening

Er werden verschillende aanbevelingen goedgekeurd door lidstaten met betrekking tot de startdosering, dagelijkse dosering, dosering bij bejaarden en dosering bij matig ernstige nier- en leverinsufficiëntie.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht de in de diverse lidstaten uiteenlopende informatie wetenschappelijk te staven en een onderbouwde gemeenschappelijke formulering voor te stellen, vooral met betrekking tot de dagelijkse behandelingsdoses.

Na een beoordeling van de door the houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Pravachol in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.2 (Dosering):

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voorafgaand aan de behandeling met <(TRADENAME)>, 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.

<(TRADENAME)> wordt éénmaal daags, bij voorkeur 's avonds, oraal ingenomen met of zonder voedsel.

Hypercholesterolemie: De aanbevolen dosering is 10-40 mg éénmaal daags. Het therapeutische effect wordt binnen een week waargenomen en het volledige effect van een gegeven dosis treedt binnen vier weken op. Daarom dienen regelmatige 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 mortaliteitsonderzoeken 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 immuunsuppressieve 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: De gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn beperkt; daarom wordt het gebruik van <(TRADENAME)> voor deze patiënten niet aanbevolen.

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

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 <(TRADENAME)> op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindend hars (bijv. cholestyramine, colestipol). <(TRADENAME)> dient 1 uur voor of tenminste 4 uur na het hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten die cyclosporine innemen met of zonder andere immuunsuppressieve geneesmiddelen, dient de behandeling te beginnen met 20 mg pravastatine éénmaal daags en dient titratie naar 40 mg voorzichtig te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.5).

- Aspecten met betrekking tot de veiligheid

Rubriek 4.3 Contra-indicaties

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen werd verzocht een gemeenschappelijke, in de gehele EU geldige benadering voor te stellen met wetenschappelijke onderbouwing, daar de tekst van de contra-indicaties grote verschillen toonde tussen lidstaten onderling, vooral met betrekking tot:

- het gebruik bij kinderen
- ernstige vermindering van de nierfunctie
- leverziekte

- zwangerschap
- borstvoeding
- myopathie.

Na een beoordeling van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Pravachol in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering van de geharmoniseerde rubriek 4.3 (Contra-indicaties). De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden:

4.3 Contra-indicaties

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de 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). |
|---|

Rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

Na een beoordeling van de door the houder van de vergunning voor het in de handel brengen verschaft documentatie en een evaluatie van de huidige klinische praktijk met betrekking tot het gebruik van Pravachol in de hele EU, werd de hiernavolgende tekst beschouwd als de meest geschikte formulering voor de geharmoniseerde rubriek 4.4 (Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik) (Zie bijlage III). De tekst in de geharmoniseerde SPC wijkt niet zo sterk af van de momenteel goedgekeurde SPC's dat de klinische praktijk er aanzienlijk anders door zal worden.

Alle andere rubrieken van de SPC werden geharmoniseerd als gevolg van de verwijzingsprocedures (met uitzondering van de administratieve kwesties; zie onder).

Als laatste punt heeft het CPMP overwogen dat alle leveringsvormen nuttig kunnen zijn voor de behandeling van patiënten in de goedgekeurde indicaties.

- Administratieve kwesties

Andere rubrieken van de SPC, die niet werden geharmoniseerd en die nationaal door de lidstaten moeten worden ingevoerd bij de tenuitvoerlegging van de geharmoniseerde SPC's zijn de volgende: houder van de vergunning voor het in de handel brengen, nummer van de vergunning voor het in de handel brengen, datum van de eerste vergunning/hernieuwning van de vergunning, datum van herziening van de tekst.

Baten/risico-overwegingen

Op basis van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Pravachol gunstig is voor het gebruik ervan bij:

Hypercholesterolemie

Behandeling van primaire hypercholesterolemie of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan dieet, als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen (b.v. 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 dieet (zie rubriek 5.1).

Secundaire preventie

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

Na een transplantatie

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

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken als doel had,
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

heeft het CPMP de wijziging geadviseerd van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken wordt uiteengezet in bijlage III van het advies van het CPMP voor Pravachol en aanverwante namen (zie bijlage I). De bij het begin van de verwijzing vastgestelde verschillen zijn opgelost.

BIJLAGE 1II

SAMENVATTING VAN PRODUCT KENMERKEN

NOTA: DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<(PRAVACHOL EN SAMENHANGENDE NAMEN)> <(STRENGTH)> mg tabletten
[Zie bijlage 1. Wordt nationaal geïmplementeerd.]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat <(STRENGTH)> mg pravastatinenatrium.
[Zie bijlage 1. Wordt nationaal geïmplementeerd.]
Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

Voorafgaand aan de behandeling met <(TRADENAME)>, 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.

<(TRADENAME)> wordt éénmaal daags, bij voorkeur 's avonds, oraal ingenomen met of zonder voedsel.

Hypercholesterolemie: de aanbevolen dosering is 10-40 mg éénmaal daags. Het therapeutische effect wordt binnen een week waargenomen en het volledige effect van een gegeven dosis treedt binnen vier weken op. Daarom dienen regelmatige 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: de gegevens over veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar zijn beperkt; daarom wordt het gebruik van <(TRADENAME)> voor deze patiënten niet aanbevolen.

Oudere patiënten: voor deze patiënten is geen dosisaanpassing nodig tenzij er predisponerende risicofactoren zijn (zie rubriek 4.4).

Nier- of leverinsufficiëntie: voor patiënten met matige of ernstige 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 <(TRADENAME)> op totaal cholesterol en LDL-cholesterol neemt toe wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met een galzuurbindende hars (bijv. cholestyramine, colestipol). <(TRADENAME)> dient 1 uur voor of tenminste 4 uur na de hars gegeven te worden (zie rubriek 4.5).

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de 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 Speciale 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.

Leverstoornissen: zoals met andere lipidenverlagende geneesmiddelen zijn bescheiden toenames van levertransaminase spiegels gezien. In de meeste gevallen keerden de levertransaminase waarden 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.

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 rhabdomyolyse. Myopathie dient te worden overwogen bij elke patiënt die wordt behandeld met een statine met onverklaarbare spiersymptomen 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 $> 5 \times \text{ULN}$ zijn of wanneer er zich ernstige klinische symptomen voordoen. Zeer zelden (ongeveer 1 geval per 100.000 patiëntjaren) treedt rhabdomyolyse op met of zonder secundaire nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is een acute en mogelijk fatale toestand van de skeletspieren die zich op elk moment van de behandeling kan ontwikkelen en gekenmerkt wordt door massieve spierdestructie geassocieerd met sterk verhoogd CK (meestal > 30 of $40 \times \text{ULN}$) leidend tot myoglobinurie.

Het risico van myopathie door statines lijkt afhankelijk te zijn van de mate van blootstelling en kan daardoor verschillen per geneesmiddel (door lipofiele en farmacokinetische verschillen), bijvoorbeeld door de dosering en de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties. Alhoewel skeletspieraandoeningen geen contra-indicatie vormen voor het voorschrijven van een statine, kunnen bepaalde predisponerende factoren 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).

Het risico en de ernst van skeletspieraandoeningen tijdens statine therapie worden verhoogd door de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen, die een interactie kunnen geven. 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 gezien zijn bij pravastatine (zie rubriek 4.5). Indien de skeletspiersymptomen geassocieerd zijn met statinetherapie verdwijnen ze meestal na staken van de behandeling.

Creatinine kinase meting en interpretatie:

Routinematige monitoring van creatine kinase (CK) of andere skeletspier enzymwaarden wordt niet aanbevolen bij asymptomatische patiënten die met een statine behandeld 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 al is de toename van CK $\leq 5 \times \text{ULN}$. 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.

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 dient te worden (zie rubriek 4.4). Indien deze combinatie noodzakelijk wordt geacht, is zorgvuldige klinische CK monitoring bij deze patiënten een vereiste.

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

Cyclosporine: gelijktijdig gebruik van pravastatine en cyclosporine 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).

Warfarine en andere orale anticoagulantia: biologische beschikbaarheids parameters bij steady state van pravastatine wijzigden niet als gevolg van toediening van warfarine. Langdurige toediening van beide middelen veroorzaakte geen veranderingen in de anticoagulerende activiteit van warfarine.

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).

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

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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap: pravastatine is tijdens de zwangerschap gecontraïndiceerd 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. Als een vrouw zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de arts direct worden geïnformeerd en dient de therapie onmiddellijk te worden gestaakt vanwege het mogelijk risico voor de foetus.

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

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

Pravastatine heeft geen of 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 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 ($< 1/10.000$).

Klinische studies: <(TRADE)NAME> 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 dubbelzien)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: pruritis, huiduitslag, urticaria, (hoofd)haarafwijkingen (inclusief alopecia)

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: abnormaal urineren (waaronder dysurie, frequentie, nocturie)

Voortplantingstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: seksueel dysfunctioneren.

Algemene aandoeningen:

Soms: vermoeidheid

Bijzondere klinische gebeurtenissen

Skeletspieren: tijdens klinische studies zijn effecten op de skeletspieren, bijv. musculoskeletale pijn waaronder arthralgie, spierkrampen, myalgie, spierzwakte en verhoogde CK spiegels gemeld. De frequentie van myalgie (1,4% pravastatine versus 1,4% placebo) en spierzwakte (0,1% pravastatine versus $< 0,1\%$ placebo) en de incidentie van CK spiegels $> 3 \times \text{ULN}$ en $> 10 \times \text{ULN}$ in CARE, WOSCOPS en LIPID was 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).

Lever effecten: verhogingen van serumtransaminases zijn gemeld. In de drie langlopende, placebo-gecontroleerde studies CARE, WOSCOPS en LIPID, traden duidelijke ALT en AST afwijkingen ($> 3 \times \text{ULN}$) met een vergelijkbare frequentie ($\leq 1,2\%$) 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

Immuunsysteemaandoeningen:

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

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer zelden: pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: geelzucht, hepatitis, fulminante hepatische necrose

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zeer zelden: rhabdomyolyse, welke kan samengaan met acuut nierfalen secundair aan myoglobininurie, myopathie (zie rubriek 4.4)

Geïsoleerde gevallen van peesafwijkingen, soms gecompliceerd door ruptuur

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 groep: serum lipidenverlagings/cholesterol- en triglyceridenverlagings/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 de 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-cholesterol.

Ten tweede verlaagt pravastatine de LDL productie door de hepatische aanmaak van VLDL-cholesterol, een precursor van LDL-cholesterol, te remmen.

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

Klinische werkzaamheid:

Primaire preventie

De “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” 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 de 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 “Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)” studie was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarbij de effecten van pravastatine 40 mg éénmaal daags met die van placebo werden vergeleken bij 9014 patiënten in de leeftijd van 31 tot 75 jaar, gedurende gemiddeld 5,6 jaar, met normale tot verhoogde serum cholesterolwaarden (uitgangswaarden voor totaal cholesterol 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 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 a.g.v. coronaire hartziekten of niet-fataal MI) met 24% ($p < 0,0001$); en het relatieve risico op een fataal of niet-fataal myocardinfarct 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 “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)” studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarbij het effect van pravastatine 40 mg éénmaal daags op coronaire sterfte en niet-fataal myocardinfarct 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 myocardinfarct doorgemaakt hadden in de voorafgaande 3 tot 20 maanden. Pravastatine verminderde significant:

- de kans op herhaling van een coronair event (sterfte a.g.v. 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 triglyceride spiegel hoger dan 4 mmol/l (3,5 g/l) of meer dan 5 mmol/l (4,45 g/l) na een 4 of 8 weken durend dieet, is in de CARE en respectievelijk de LIPID studie het voordeel van behandeling bij deze patiënten niet vastgesteld.

In de CARE en LIPID studies kreeg ongeveer 80% van de patiënten acetylsalicylzuur 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 cyclosporine, 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 immuunsuppressief behandelingschema van cyclosporine en prednison. Bij patiënten na een niertransplantatie verminderde pravastatine significant zowel de incidentie van meerdere afstotingsepisodes alsook de incidentie van met biopsie vastgestelde acute afstotingsepisodes, en het gebruik van stoottherapie met injecties van zowel prednisolon als Muromonab-CD3.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Pravastatine wordt oraal toegediend in de actieve vorm. Het wordt snel geabsorbeerd, met piek plasmawaarden die bereikt worden 1 tot 1,5 uur na inname. Gemiddeld wordt 34% van de oraal toegediende dosis geabsorbeerd en is de 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 cholesterol synthese en LDL-cholesterol klaring plaatsvindt. *In vitro* studies hebben laten zien dat pravastatine wordt getransporteerd in de hepatocyten en beduidend minder in andere cellen.

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

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.

Metabolisme 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 faeces. 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.

Risicogroepen:

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 reproductietoxiciteits studies.

Studies met herhaalde doses lieten zien dat pravastatine in verschillende mate hepatotoxiciteit en myopathie 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.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

6.3 Houdbaarheid

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgroottes in de handel zijn.

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

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

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

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

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Wordt nationaal geïmplementeerd.]

10. DATUM VAN (GEDEELTELIJKE) HERZIENING VAN DE SAMENVATTING