

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Pravastatin-Natrium.

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Pravastatin-Natrium.

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 52,72 mg Lactose.

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 105,46 mg Lactose.

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 210,90 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten

Rosafarbene, gesprenkelte, runde, konvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten

Hellgelbe, runde, konvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten

Hellgrüne, runde, konvexe Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypercholesterinämie

Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist.

Primäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).

Sekundäre Prävention

Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1).

Post-Transplantation

Verringerung einer Post-Transplantations-Hyperlipidämie bei Patienten, die nach Organtransplantation eine immunsuppressive Therapie erhalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor der erstmaligen Verabreichung von **Pravastatin-CT** müssen sekundäre Ursachen für eine Hypercholesterinämie ausgeschlossen werden und die Patienten auf eine lipidsenkende Standard-Diät gesetzt werden, die während des gesamten Behandlungszeitraumes fortgesetzt werden sollte.

Hypercholesterinämie

Die empfohlene Dosis beträgt 10–40 mg einmal täglich. Die therapeutische Wirkung setzt innerhalb einer Woche ein und die volle Wirkung entfaltet sich innerhalb von vier Wochen. Deshalb sollten die Lipidwerte periodisch bestimmt und die Dosierung entsprechend angepasst werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 40 mg.

Kardiovaskuläre Prävention

In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzig untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg pro Tag.

Dosierung nach einer Transplantation

Nach einer Organtransplantation wird für Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten, eine Anfangsdosis von 20 mg täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). In Abhängigkeit von den Lipidwerten kann die Dosierung unter engmaschiger medizinischer Kontrolle bis auf 40 mg erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre) mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Für Kinder (8–13 Jahre) werden 10–20 mg einmal täglich empfohlen, da höhere Dosierungen als 20 mg bei diesen nicht untersucht wurden. Für Jugendliche (14–18 Jahre) beträgt die empfohlene Dosierung 10–40 mg pro Tag (bei Anwendung bei Mädchen im gebärfähigen Alter siehe Abschnitt 4.6, Ergebnisse der Studie siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei dieser Patientengruppe ist keine Dosisanpassung notwendig, es sei denn, es liegen prädisponierende Risikofaktoren vor (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anfangsdosis von 10 mg pro Tag wird für Patienten mit einer mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder einer signifikanten Einschränkung der Leberfunktion empfohlen. Die Dosierung sollte entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

Begleitmedikation

Die lipidsenkende Wirkung von Pravastatin auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z.B. Colestyramin, Colestipol). Pravastatin sollte entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach

dem Anionenaustauscherharz verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Ciclosporin (alleine oder in Kombination mit weiteren immunsuppressiven Arzneimitteln) einnehmen, sollten die Behandlung mit 20 mg Pravastatin-Natrium täglich beginnen und eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Pravastatin-CT wird peroral einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärte, persistierende Erhöhungen der Transaminasespiegel über das 3-fache des oberen Normwertes (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Pravastatin darf nicht zusammen mit systemischen Formulierungen von Fusidinsäure oder innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung einer Fusidinsäure-Therapie gegeben werden. Sofern die systemische Anwendung von Fusidinsäure bei Patienten als essenziell erachtet wird, ist die Statintherapie während der gesamten Behandlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche eine Kombination aus Fusidinsäure und Statin erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten darüber informiert werden, sich umgehend an einen Arzt zu wenden, wenn sie Anzeichen von Muskelschwäche, -schmerzen oder -empfindlichkeit bemerken.

Die Statintherapie kann 7 Tage nach der letzten Dosis Fusidinsäure fortgesetzt werden.

Sofern in Ausnahmefällen eine längere systemische Anwendung von Fusidinsäure notwendig ist, wie z.B. zur Behandlung von schweren Infektionen, sollte eine gemeinsame Gabe von Pravastatin mit Fusidinsäure nur im Einzelfall unter engmaschiger medizinischer Überwachung in Betracht gezogen werden.

Pravastatin wurde bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie nicht untersucht. Eine Therapie ist nicht indiziert, wenn die Hypercholesterinämie auf Grund erhöhter HDL-Cholesterinwerte besteht.

Die Kombination von Pravastatin mit Fibraten wird – wie auch bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren – nicht empfohlen.

Bei Kindern vor Beginn der Pubertät sollten Nutzen und Risiko der Behandlung sorgfältig von Ärzten vor Aufnahme der Behandlung abgewogen werden.

Pravastatin-CT 10 mg/20 mg/40 mg Tabletten

Leberfunktionsstörungen

Wie auch bei anderen lipidsenkenden Stoffen wurde ein moderater Anstieg der Transaminasespiegel beobachtet. In den meisten Fällen gingen die Transaminasewerte wieder auf ihren Ausgangswert zurück, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste. Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, müssen besonders beobachtet werden. Die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das 3-fache der Normwertobergrenze übersteigen. Pravastatin sollte bei Patienten mit anamnestisch bekannter Lebererkrankung oder hohem Alkoholkonsum nur mit Vorsicht angewendet werden.

Störungen der Muskulatur

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurde die Anwendung von Pravastatin mit dem Auftreten von Myalgie, Myopathie und sehr selten Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht.

Eine Myopathie muss bei jedem mit Statinen behandelten Patienten mit ungeklärten muskulären Symptomen wie Schmerzen oder Verspannungen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Kreatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten). Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel über dem 5-fachen des oberen Normwertes liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patienten-jahre) tritt eine Rhabdomyolyse – mit oder ohne sekundäre Niereninsuffizienz – auf. Rhabdomyolyse ist eine akute, potenziell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist über dem 30- oder 40-fachen des oberen Normwertes) charakterisiert ist und zu einer Myoglobinurie führt. Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein. Es kann daher zwischen den verschiedenen Wirkstoffen (auf Grund von Unterschieden in Lipophilie und den pharmakokinetischen Eigenschaften) variieren, einschließlich ihrer Dosierung und ihres Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen. Obwohl es für die Verschreibung eines Statins keine muskuläre Kontraindikation gibt, können bestimmte prädisponierende Faktoren das Risiko muskulärer Toxizität erhöhen und rechtfertigen deshalb eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Bewertung und besondere klinische Überwachung. Bei diesen Patienten ist die Messung der CK-Werte vor dem Therapiebeginn mit Statinen angezeigt (siehe unten).

Das Risiko und der Schweregrad muskulärer Störungen unter Statin-Therapie steigen bei gemeinsamer Verabreichung mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Verwendung eines Statins mit Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden werden. Die gemeinsame Verabreichung von Statinen und Nikotinsäure sollte mit Vorsicht durchgeführt werden. Ver-

stärktes Auftreten von Myopathien wurde auch bei Patienten beschrieben, die andere Statine in Kombination mit Inhibitoren des Cytochrom-P450-Stoffwechsels einnahmen. Dies kann aus pharmakokinetischen Wechselwirkungen resultieren, die für Pravastatin nicht dokumentiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Muskuläre Symptome im Zusammenhang mit einer Statin-Therapie gehen normalerweise zurück, wenn die Statin-Therapie unterbrochen wird.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Messung und Interpretation der Kreatinkinase-Werte

Eine routinemäßige Überwachung der Kreatinkinase (CK) oder anderer Muskelenzymspiegel wird bei asymptomatischen Patienten unter Statin-Therapie nicht empfohlen. Die Messung des CK-Spiegels wird jedoch bei Patienten mit besonderen prädisponierenden Faktoren vor Beginn einer Statin-Therapie und bei Patienten, die muskuläre Symptome unter Statin-Therapie entwickeln (siehe unten), empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind (mehr als das 5-fache des oberen Normwertes [= upper limit of normal = ULN]), sollten die CK-Werte ungefähr 5–7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel sollte im Kontext anderer potenzieller Faktoren, die vorübergehende Muskelstörungen verursachen können wie anstrengende körperliche Betätigung oder Muskeltrauma erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie Niereninsuffizienz, Schilddrüsenunterfunktion, anamnestisch bekannter muskulärer Toxizität eines Statins oder Fibrats, erblicher Muskelerkrankung (beim Patienten oder in der Familienanamnese) oder Alkoholmissbrauch sollte man Vorsicht walten lassen. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel vor Therapiebeginn gemessen werden. Eine Messung der CK-Spiegel vor Therapiebeginn sollte auch bei Personen über 70 Jahre, besonders in Gegenwart anderer prädisponierender Faktoren in dieser Patientengruppe, in Betracht gezogen werden. Wenn die CK-Spiegel signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollte die Behandlung nicht begonnen werden und die Ergebnisse sollten nach 5–7 Tagen überprüft werden. Die Ausgangswerte der CK-Spiegel können auch im Fall eines späteren Anstiegs während der Statin-Therapie als Referenzwerte nützlich sein.

Während der Behandlung

Die Patienten sollten angewiesen werden, umgehend alle Muskelschmerzen, -spannungen, -schwächen oder -krämpfe unbekannter Ursache zu berichten. In diesen Fällen sollten die CK-Spiegel gemessen

werden. Wenn ein signifikant erhöhter ($> 5 \times \text{ULN}$) CK-Spiegel festgestellt wird, muss die Statin-Therapie unterbrochen werden. Eine Therapieunterbrechung sollte auch in Betracht gezogen werden, wenn die muskulären Symptome schwerwiegend sind und tägliches Unbehagen verursachen, selbst wenn der Anstieg des CK-Wertes $\leq 5 \times \text{ULN}$ bleibt. Wenn die Symptome nachlassen und die CK-Spiegel zum Normalwert zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Statin-Therapie mit der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung in Betracht gezogen werden. Wenn bei einem solchen Patienten eine erbliche Muskelkrankheit vermutet wird, wird die Wiederaufnahme der Statin-Therapie nicht empfohlen.

Interstitielle Lungenkrankheit

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, sollte die Statin-Therapie abgebrochen werden.

Diabetes mellitus

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, der eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Pravastatin-CT** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fusidinsäure

Das Risiko einer Myopathie einschließlich Rhabdomyolyse kann bei gleichzeitiger systemischer Gabe von Fusidinsäure und Statinen erhöht sein. Der dieser Wechselwirkung zugrundeliegende Mechanismus (ob pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch oder beiderseits begründet) ist derzeit noch nicht geklärt. Es wurde über das Auftreten von Rhabdomyolyse (einschließlich einiger Fälle mit Todesfolge) bei Patienten berichtet, welche diese Kombination erhielten.

Sofern die Behandlung mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, ist die Pravastatin-Therapie während der gesamten Be-

handlungsdauer mit Fusidinsäure abzusetzen. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Fibrate

Die Anwendung von Fibraten alleine ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Ein erhöhtes Risiko für muskelbezogene unerwünschte Ereignisse einschließlich Rhabdomyolyse wurde berichtet, wenn Fibrate zusammen mit anderen Statinen verabreicht wurden. Da solche unerwünschten Ereignisse mit Pravastatin nicht ausgeschlossen werden können, sollte die kombinierte Anwendung von Pravastatin und Fibraten (z. B. Gemfibrozil, Fenofibrat) im Allgemeinen vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn diese Kombination als notwendig erachtet wird, muss bei diesen Patienten eine sorgfältige klinische Überwachung und Kontrolle der CK-Spiegel erfolgen.

Colestyramin/Colestipol

Bei gleichzeitiger Verabreichung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40–50 % verringert. Es gab keine klinisch signifikante Verringerung der Bioverfügbarkeit oder der therapeutischen Wirksamkeit, wenn Pravastatin eine Stunde vor oder vier Stunden nach Colestyramin oder eine Stunde vor Colestipol verabreicht wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin

Die gleichzeitige Verabreichung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4-fachen Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Pravastatin. Bei einigen Patienten kann der Anstieg der Verfügbarkeit jedoch höher sein. Die klinische und biochemische Überwachung von Patienten, die diese Kombination erhalten, wird daher empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vitamin-K-Antagonisten

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern auch, kann der Behandlungsbeginn oder die Dosissteigerung von Pravastatin bei Patienten, die zusätzlich mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin oder andere Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ) behandelt werden, zu einer Erhöhung der International Normalised Ratio (INR) führen. Behandlungsabbruch oder Dosisreduktion von Pravastatin können zu einer Senkung des INR-Wertes führen. In solchen Situationen sind angemessene Kontrollen des INR-Wertes erforderlich.

Warfarin und andere orale Antikoagulantien
Die Parameter für die Bioverfügbarkeit von Pravastatin im Steady state waren nach der gemeinsamen Verabreichung mit Warfarin nicht verändert. Die Langzeitanwendung beider Arzneimittel zeigte keine Veränderung in der antikoagulierenden Wirkung von Warfarin.

Durch Cytochrom P450 verstoffwechselte Produkte

Pravastatin wird nicht in klinisch relevantem Ausmaß durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt. Daher können Stoffe, die durch das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden oder die Inhibitoren von Cytochrom P450 sind, im Gegensatz zu anderen Statinen mit Pravastatin gleichzeitig verabreicht werden, ohne signifikante Veränderungen im Plasmaspiegel

von Pravastatin zu verursachen. Das Fehlen einer signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkung mit Pravastatin wurde speziell für einige Produkte nachgewiesen, besonders für Substrate/Hemmer von CYP3A4, z. B. Diltiazem, Verapamil, Itraconazol, Ketoconazol, Proteaseinhibitoren, Grapefruitsaft und CYP2C9-Hemmer (z. B. Fluconazol).

In einer von zwei Interaktionsstudien mit Pravastatin und Erythromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (70 %) und der C_{max} (121 %) von Pravastatin beobachtet. In einer ähnlichen Studie mit Clarithromycin wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC (110 %) und der C_{max} (127 %) beobachtet. Obwohl diese Veränderungen geringfügig waren, sollte Pravastatin zusammen mit Erythromycin oder Clarithromycin mit Vorsicht verabreicht werden.

Andere Arzneimittel

In Interaktionsstudien wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Bioverfügbarkeit beobachtet, wenn Pravastatin zusammen mit Acetylsalicylsäure, Antacida (eine Stunde vor Pravastatin), Nikotinsäure oder Probucool verabreicht wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur dann verabreicht werden, wenn bei diesen Patientinnen der Eintritt einer Schwangerschaft unwahrscheinlich ist und sie über die möglichen Risiken für eine Schwangerschaft informiert wurden. Besondere Vorsicht ist bei adolescenten Patientinnen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potenziellen Gefahren richtig verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während der Schwangerschaft verbunden sind. Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger wird, muss umgehend der Arzt informiert werden und Pravastatin muss wegen des potenziellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden.

Stillzeit

Pravastatin wird in geringer Konzentration in die Muttermilch ausgeschieden. Deshalb ist Pravastatin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pravastatin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Beim Fahren eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

| | |
|----------------------|--|
| Sehr häufig | ≥ 1/10 |
| Häufig | ≥ 1/100 bis < 1/10 |
| Gelegentlich | ≥ 1/1.000 bis < 1/100 |
| Selten | ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000 |
| Sehr selten | < 1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Klinische Studien

Pravastatin wurde in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit über 21.000 Patienten untersucht, die mit Pravastatin (n = 10.764) oder Placebo (n = 10.719) behandelt wurden. Dies entspricht über 47.000 Patientenjahren Exposition gegenüber Pravastatin. Über 19.000 Patienten wurden im Mittel 4,8–5,9 Jahre untersucht.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden berichtet. Keine davon trat in der Pravastatin-Gruppe um mehr als 0,3 % häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen (einschließlich Schlaflosigkeit und Alpträume)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen (einschließlich verschwommenes Sehen und Doppeltsehen)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Dyspepsie/Sodbrennen, abdominale Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen, Verstopfung, Durchfall, Flatulenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Juckreiz, Ausschlag, Urtikaria, Abnormalitäten des Haaransatzes/der Haare (einschließlich Alopezie)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Störung der Sexualfunktion

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Müdigkeit

Ereignisse von besonderem klinischem Interesse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

In klinischen Studien wurden Auswirkungen auf die Skelettmuskulatur berichtet, wie z. B. Schmerzen in der Skelettmuskulatur einschließlich Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche und erhöhte CK-Spiegel. Die Häufigkeit von Muskelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1 % Pravastatin vs. < 0,1 % Placebo) und die Inzidenz von CK-Spiegeln, die das 3-fache (1,6 % Pravastatin vs. 1,6 % Placebo) bzw. 10-fache (1,0 % Pravastatin vs. 1,0 % Placebo) der oberen Grenze der Normwerte

Pravastatin-CT 10 mg/20 mg/40 mg Tabletten

überschritten, waren in CARE, WOSCOPS und LIPID vergleichbar zu Placebo (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei Placebo-kontrollierten klinischen Langzeit-Studien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST (mehr als das 3-fache des oberen Normwertes) in einer ähnlichen Häufigkeit ($\leq 1,2\%$) in beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse seit Markteinführung

Zusätzlich zu den oben genannten wurden folgende unerwünschte Ereignisse seit der Markteinführung von Pravastatin berichtet:

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Periphere Polyneuropathie, insbesondere bei Einnahme über einen langen Zeitraum, Parästhesie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen: Anaphylaxie, Angioödem, Lupus erythematodes-ähnliches Syndrom

Endokrine Erkrankungen

Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyceridwerte, bestehende Hypertonie)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Dermatomyositis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten: Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobinnurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Vereinzelte Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert.

Nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Klasseneffekte

- Gedächtnisverlust
- Depression
- in Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenerkrankung (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bislang sind die Erfahrungen mit einer Überdosierung von Pravastatin begrenzt. Es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten symptomatisch behandelt werden und unterstützende Maßnahmen nach Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10AA03

Wirkmechanismus

Pravastatin ist ein kompetitiver Inhibitor der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase, des Enzyms, das den frühen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt in der Cholesterinbiosynthese katalysiert und seine lipidsenkende Wirkung in zweifacher Hinsicht entfaltet. Zum einen bewirkt es auf Grund der reversiblen und spezifischen kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase eine mäßige Verringerung der Synthese intrazellulären Cholesterins. Daraus resultiert ein Anstieg der Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und ein verstärkter Abbau von LDL-Cholesterin bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut. Zum anderen hemmt Pravastatin die LDL-Bildung, indem es die Synthese von VLDL-Cholesterin, der Vorstufe des LDL-Cholesterins, in der Leber hemmt.

Sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie verringert Pravastatin-Natrium folgende Lipidwerte: Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Apolipoprotein B, VLDL-Cholesterin und Triglyceride, während HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A erhöht werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Primäre Prävention

Die „West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)“ war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 6.595 männlichen Patienten im Alter von 45–64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie (LDL-C: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) und ohne anamnestisch bekanntem Myokardinfarkt. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin-Natrium täglich oder Placebo zusätzlich zu einer Diät behandelt. Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

- Eine Verringerung des Risikos der koronaren Mortalität und des nicht-tödlichen Myokardinfarktes (die Relative Risiko Reduktion [RRR] war 31 %; $p = 0,0001$, das absolute Risiko war 7,9 % in der Placebo-Gruppe und 5,5 % bei den mit Pravastatin behandelten Patienten); der Einfluss auf diese kumulativen kardiovaskulären Ereignisraten war bereits nach 6-monatiger Behandlung offensichtlich.

- Eine Verringerung der Gesamtanzahl der Todesfälle durch kardiovaskuläre Ereignisse (RRR 32 %; $p = 0,03$).

- Wenn Risikofaktoren mit einbezogen wurden, wurde auch eine 24%ige RRR der Gesamtsterblichkeit ($p = 0,039$) unter den mit Pravastatin behandelten Patienten beobachtet.
- Eine Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit kardialer Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder koronare Angioplastie) um 37 % ($p = 0,009$) und des Risikos der Notwendigkeit von koronaren Angiographien um 31 % ($p = 0,007$).

Der Nutzen der Behandlung bezüglich der oben aufgeführten Parameter ist bei Patienten über 65 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 6 mmol/l (5,3 g/l) nach einer 8-wöchigen Diät in dieser Studie ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

Sekundäre Prävention

In der „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)“-Studie, einer multi-zentrischen, randomisierten, doppel-blinde, Placebo-kontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin-Natrium (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9.014 Patienten (31–75 Jahre), die innerhalb der vorausgegangenen 3–36 Monate einen Myokardinfarkt (MI) oder instabile Angina pectoris hatten, über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht.

Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte (Ausgangs-Gesamtcholesterin 155–271 mg/dl [4,0–7,0 mmol/l], mittleres Gesamtcholesterin 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) und variable Triglyceridwerte (bis zu 443 mg/dl [5,0 mmol/l]) und hatten innerhalb der vorausgegangenen 3–36 Monate einen Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch KHK um 24 % ($p = 0,0004$; das absolute Risiko war 6,4 % in der Placebo-Gruppe und 5,3 % bei mit Pravastatin behandelten Patienten), das relative Risiko für koronare Ereignisse (Tod durch KHK oder nicht tödlichen MI) um 24 % ($p < 0,0001$) und das relative Risiko für tödlichen oder nicht tödlichen MI um 29 % ($p < 0,0001$). Bei den mit Pravastatin behandelten Patienten zeigten die Ergebnisse Folgendes:

- Verringerung des relativen Risikos der Gesamtsterblichkeit um 23 % ($p < 0,0001$) und der kardiovaskulären Mortalität um 25 % ($p < 0,0001$).
- Verringerung des relativen Risikos der Notwendigkeit von kardialen Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 20 % ($p < 0,0001$).
- Verringerung des relativen Risikos für Schlaganfall um 19 % ($p = 0,048$).

Die „Cholesterol and Recurrent Events (CARE)“-Studie war eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödlichen MI untersuchte, in einem durch-

schnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 Patienten im Alter von 21–75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3–20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

- die Inzidenz eines erneuten koronaren Ereignisses (Tod durch koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher MI) um 24 % ($p = 0,003$; Placebo 13,3 %, Pravastatin 10,4 %)
- das relative Risiko der Notwendigkeit von Revaskularisierungsmaßnahmen (koronarer Bypass oder perkutane transluminale koronare Angioplastie) um 27 % ($p < 0,001$).

Das relative Risiko von Schlaganfällen war um 32 % ($p = 0,032$) und das relative Risiko von Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken (TIA) war um 27 % verringert ($p = 0,02$).

Der Nutzen der Behandlung in den oben genannten Parametern ist bei Patienten über 75 Jahren nicht bekannt, da diese nicht in die CARE- und LIPID-Studien eingeschlossen werden konnten.

Mangels Daten für Patienten mit Hypercholesterinämie und einem Triglyceridspiegel von mehr als 4 mmol/l (3,5 g/l) bzw. mehr als 5 mmol/l (4,45 g/l) nach einer Diät über 4 (CARE) bzw. 8 (LIPID) Wochen, ist der Nutzen einer Behandlung mit Pravastatin in dieser Patientengruppe nicht nachgewiesen.

In den beiden Studien CARE und LIPID erhielten ungefähr 80 % der Patienten Acetylsalicylsäure als Teil ihres Behandlungsschemas.

Herz- und Nierentransplantation

Die Wirksamkeit von Pravastatin bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung

- nach einer Herztransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie ($n = 97$) untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20–40 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin, Prednison und Azathioprin behandelt. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant die Häufigkeit einer Herzabstoßung mit hämodynamischer Einschränkung innerhalb eines Jahres, verbesserte die Überlebensrate nach einem Jahr ($p = 0,025$) und senkte das Risiko koronarer Vaskulopathie im verpflanzten Organ, was durch Angiographie und Autopsie nachgewiesen wurde ($p = 0,049$).
- nach einer Nierentransplantation erhielten, wurde in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie ($n = 48$) von 4 Monaten Dauer untersucht. Die Patienten wurden entweder mit Pravastatin (20 mg) oder ohne Pravastatin neben einer immunsuppressiven Standardkombination aus Ciclosporin und Prednison behandelt. Bei Patienten nach einer Nierentransplantation verringerte Pravastatin signifikant sowohl das Auftreten multipler Abstoßungsreaktio-

nen als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednison und Muromonab-CD3.

Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre)

Eine doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 214 Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie wurde über 2 Jahre durchgeführt. Die Kinder (8–13 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo ($n = 63$) oder 20 mg Pravastatin täglich ($n = 65$), die Jugendlichen (14–18 Jahre) erhielten randomisiert entweder Placebo ($n = 45$) oder 40 mg Pravastatin täglich ($n = 41$).

Einschlusskriterium für die Studie war, dass bei einem Elternteil klinisch oder molekularbiologisch eine familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert wurde. Die mittleren LDL-C-Spiegel zu Beginn der Studie waren 239 mg/dl [(6,2 mmol/l); 151–405 mg/dl (3,9–10,5 mmol/l)] in der Pravastatin-Gruppe und 237 mg/dl [(6,1 mmol/l); 154–375 mg/dl (4,0–9,7 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe.

Gepoolte Daten für Kinder und Jugendliche zeigten eine signifikante Senkung von LDL-C um 22,9 % und von Gesamtcholesterin um 17,2 %. Dies entspricht der nachgewiesenen Wirksamkeit von 20 mg Pravastatin bei Erwachsenen.

Die Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie war in den beiden Altersgruppen vergleichbar. Die mittleren LDL-C-Spiegel am Ende der Studie waren 186 mg/dl [(4,8 mmol/l); 67–363 mg/dl (1,7–9,4 mmol/l)] in der Pravastatin-Gruppe und 236 mg/dl [(6,1 mmol/l); 105–438 mg/dl (2,7–11,3 mmol/l)] in der Placebo-Gruppe. Es waren keine Unterschiede zwischen der Pravastatin-Gruppe und der Placebo-Gruppe bei den untersuchten endokrinen Parametern [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, Estradiol (Mädchen) oder Testosteron (Jungen)] feststellbar. Im Vergleich zu Placebo wurden keine Unterschiede in der Entwicklung, keine Änderungen im Volumen der Hoden und keine Unterschiede in den Tanner Stadien beobachtet. Die Power der Studie, Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen, war gering. Die Langzeit-Wirksamkeit der Pravastatin-Therapie in der Kindheit auf die Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter wurde nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Pravastatin wird in der aktiven Form oral verabreicht. Es wird rasch resorbiert, maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Verabreichung werden durchschnittlich 34 % absorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 17 %.

Das Vorhandensein von Nahrung im Gastrointestinaltrakt führt zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit, aber die cholesterinsenkende Wirkung von Pravastatin ist unabhängig davon, ob es mit oder ohne Nahrung eingenommen wird.

Nach der Absorption werden 66 % des Pravastatins bei der ersten Passage von der Leber extrahiert, dem primären Wirkort

von Pravastatin und der primären Lokalisation der Cholesterinsynthese und LDL-Cholesterin Clearance. *In-vitro*-Studien belegten, dass Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen.

Angeichts dieses erheblichen First-pass-Effektes durch die Leber sind die Plasmaspiegel von Pravastatin nur von untergeordneter Bedeutung für die Vorhersage der lipidsenkenden Wirkung. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zu der verabreichten Dosis.

Verteilung

Ungefähr 50 % des im Kreislauf befindlichen Pravastatins ist an Plasmaproteine gebunden.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 0,5 l/kg.

Geringe Mengen von Pravastatin wurden in der Muttermilch nachgewiesen.

Biotransformation und Elimination

Pravastatin wird weder signifikant über Cytochrom P450 verstoffwechselt noch scheint es ein Substrat oder ein Inhibitor des P-Glycoproteins zu sein, sondern eher ein Substrat anderer Transportproteine.

Nach oraler Verabreichung werden 20 % der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5–2 Stunden. Nach intravenöser Verabreichung werden 47 % der Dosis über die Nieren und 53 % über die Galle oder metabolisiert ausgeschieden. Der Hauptmetabolit von Pravastatin ist das 3 Alpha-Hydroxyisomer. Dieser Metabolit hat $1/10 - 1/40$ der HMG-Coenzym-A-Reduktase Hemmwirkung des Pravastatins. Die systemische Clearance von Pravastatin beträgt 0,81 l/h/kg und die renale Clearance 0,38 l/h/kg, was auf eine tubuläre Sekretion hindeutet.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Pravastatin bei Kindern und Jugendlichen (gemittelt über Alter und Geschlecht) waren den Werten bei Erwachsenen nach der Einnahme von 20 mg Pravastatin vergleichbar.

Leberversagen

Die systemische Exposition gegenüber Pravastatin und seinen Metaboliten ist bei Patienten mit Alkoholzirrhose um ungefähr 50 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion erhöht.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit milder Niereninsuffizienz wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet. Schwere und mäßige Niereninsuffizienz kann jedoch zu zweifachem Anstieg der systemischen Exposition von Pravastatin sowie seiner Metaboliten führen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität sind keine anderen Risiken für den Patienten zu erwarten, als jene, die auf dem pharmakologischen Wirkmechanismus beruhen.

Pravastatin-CT 10 mg/20 mg/40 mg Tabletten

Studien mit wiederholter Gabe zeigten, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelerkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann; wesentliche Wirkungen auf diese Gewebe zeigten sich im Allgemeinen aber erst bei Dosierungen, die beim 50-fachen der maximalen Dosis für den Menschen (bezogen auf mg/kg) oder höher lagen.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur genetischen Toxikologie erbrachten keinen Nachweis eines mutagenen Potentials.

Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (bezogen auf mg/kg Körpergewicht entspricht dies dem mehr als 310-fachen der dem Menschen verabreichten Maximaldosis) verabreicht wurde, wurden statistisch signifikante Anstiege der Inzidenzen von Leberzell-Karzinomen bei männlichen und bei weiblichen Tieren beobachtet. Bei diesen Dosierungen traten bei weiblichen Tieren auch signifikant vermehrt Lungenadenome auf. Bei Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/Tag (bezogen auf mg/kg Körpergewicht die 125-fache humane Maximaldosis) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Povidon K30, Crospovidon Typ A (Ph.Eur.), Calciumhydrogenphosphat, Natriumstearylumfumarat (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium.

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten: zusätzlich Eisen(III)-oxid (E 172)

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten: zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten: zusätzlich Chinolingelb (E 104), Brilliantblau FCF (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC-PE-PVdC-Aluminium-Blisterpackungen
Packungen mit 20, 50, 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Pravastatin-CT 10 mg Tabletten
80715.00.00

Pravastatin-CT 20 mg Tabletten
80716.00.00

Pravastatin-CT 40 mg Tabletten
80717.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. September 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
22. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt