

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Pravastatin Heumann 10 mg Tabletten
Pravastatin Heumann 20 mg Tabletten
Pravastatin Heumann 40 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Pravastatin Heumann 10 mg Tabletten
 Eine Tablette enthält 10 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Eine Tablette enthält 58,65 mg Lactose-Monohydrat.

Pravastatin Heumann 20 mg Tabletten
 Eine Tablette enthält 20 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Eine Tablette enthält 117,30 mg Lactose-Monohydrat.

Pravastatin Heumann 40 mg Tabletten
 Eine Tablette enthält 40 mg Pravastatin-Natrium.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Eine Tablette enthält 234,60 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Pravastatin Heumann 10 mg Tabletten
 Weiße bis cremefarbene, kapselförmige Tablette mit der Prägung „>“ auf der einen und „PV I 10“ auf der anderen Tablettenseite.

Pravastatin Heumann 20 mg Tabletten
 Weiße bis cremefarbene, kapselförmige Tablette mit der Prägung „>“ auf der einen und „PV Bruchkerbe 20“ auf der anderen Tablettenseite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pravastatin Heumann 40 mg Tabletten
 Weiße bis cremefarbene, kapselförmige Tablette mit der Prägung „>“ auf der einen und „PV 40“ auf der anderen Tablettenseite.

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 (MI) 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

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

Pravastatin Heumann wird einmal täglich, vorzugsweise abends, mit oder ohne Essen eingenommen.

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 Tageshöchstosis beträgt 40 mg.

Kardiovaskuläre Prävention

In allen präventiven Morbiditäts- und Mortalitätsstudien betrug die einzige untersuchte Anfangs- und Erhaltungsdosis 40 mg täglich.

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 Lipid-Werten 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). Für Kinder unter 8 Jahren liegen keine ausreichenden klinischen Daten vor, die Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten

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

Störungen der Nieren- oder Leberfunktion

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 soll-

te entsprechend dem Ansprechen der Lipidparameter und unter medizinischer Kontrolle angepasst werden.

Begleitmedikation

Die lipidsenkende Wirkung von Pravastatin Heumann auf das Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin (LDL-C) wird verstärkt durch Kombination mit Gallensäure-bindenden Anionenaustauscherharzen (z. B. Colestyramin, Colestipol). Pravastatin Heumann sollte entweder eine Stunde vor oder mindestens vier Stunden nach dem Anionenaustauscherharz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute Lebererkrankung einschließlich nicht abgeklärter, persistierender Erhöhungen der Transaminasespiegel über das 3fache des oberen Normwertes (= upper limit of normal = ULN) (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Leberfunktionsstörungen

Wie auch bei anderen lipidsenkenden Stoffen wurde ein moderater Anstieg der Transaminasespiegel beobachtet. In den meisten Fällen gingen die Transaminase-Werte wieder auf ihren Ausgangswert zurück, ohne dass die Behandlung unterbrochen werden musste.

Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, müssen besonders beobachtet und die Therapie muss unterbrochen werden, wenn die Alaninaminotransferase (ALT)- und Aspartataminotransferase (AST)-Werte dauerhaft das Dreifache des oberen Normwertes 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 (Statinen) 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 Muskelkrämpfen in Erwägung gezogen werden. In diesen Fällen sollten die Creatinkinasespiegel (CK) gemessen werden (siehe unten).

Die Statin-Therapie sollte zeitweilig unterbrochen werden, wenn die CK-Spiegel $> 5 \times \text{ULN}$ liegen oder wenn ernste klinische Symptome auftreten. Sehr selten (in etwa einem Fall pro 100.000 Patientenjahre) tritt eine Rhabdomyolyse – mit oder ohne sekundärer Niereninsuffizienz – auf.

Rhabdomyolyse ist eine akute, potentiell tödliche Skelettmuskelschädigung, die zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten kann, durch massive Muskelzerstörung in Verbindung mit einem deutlichen Anstieg des CK-Spiegels (meist > 30 oder $40 \times \text{ULN}$) charakterisiert ist und zu einer Myoglobinurie führt.

Das Risiko für das Auftreten einer Myopathie unter Statinen scheint von der Exposition abhängig zu sein und 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 Gabe mit wechselwirkenden Arzneimitteln. Die Anwendung von Fibraten allein ist gelegentlich mit dem Auftreten einer Myopathie verbunden. Die gleichzeitige Anwendung eines Statins mit Fibraten sollte im Allgemeinen vermieden werden. Die gemeinsame Anwendung von Statinen und Nikotinsäure sollte mit Vorsicht durchgeführt werden. Verstärktes 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.

Messung und Interpretation der CK-Werte
Eine routinemäßige Überwachung der CK-Werte 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,

wie unten beschrieben, empfohlen. Wenn die CK-Ausgangswerte signifikant erhöht sind ($> 5 \times \text{ULN}$), sollten die CK-Werte ungefähr 5 bis 7 Tage später noch einmal gemessen werden, um die Ergebnisse zu bestätigen. Die Interpretation der gemessenen CK-Spiegel sollte im Kontext anderer potentieller 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 Jahren, 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.

Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM)

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.

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, die 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 Triglyceridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Lactose

Diese Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fibrate

Die Anwendung von Fibraten allein 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 angewendet 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 Anwendung war die Bioverfügbarkeit von Pravastatin um ungefähr 40 bis 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 gegeben wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Ciclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von Pravastatin und Ciclosporin führt zu einem ungefähr 4fachen 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).

Warfarin und andere orale Antikoagulantien

Die Parameter der Bioverfügbarkeit von Pravastatin im Steady state waren nach der gemeinsamen Anwendung 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 gegeben 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 gegeben 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 Probucof gegeben wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Pravastatin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert und sollte Frauen im gebärfähigen Alter nur gegeben werden, wenn der Eintritt einer Schwangerschaft sehr unwahrscheinlich ist, und wenn die Frauen über die möglichen Risiken einer Schwangerschaft informiert wurden.

Besondere Vorsicht ist bei Mädchen im gebärfähigen Alter erforderlich, um sicherzustellen, dass sie die potentiellen Gefahren verstehen, die mit einer Pravastatin-Therapie während einer Schwangerschaft verbunden sind.

Wenn eine Patientin plant schwanger zu werden oder schwanger ist, muss der Arzt unverzüglich informiert werden und Pravastatin muss wegen des potentiellen Risikos für den Fötus abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Pravastatin wurde in geringer Konzentration in der Muttermilch nachgewiesen, 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung Schwindel und Sehstörungen auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen wird nach folgendem Schema eingeteilt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Klinische Studien

Pravastatin Tabletten wurden in einer Dosierung von 40 mg in sieben randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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.

Siehe unten stehende Tabelle

Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Skelettmuskulatur

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 Mus-

kelschmerzen (1,4 % Pravastatin vs. 1,4 % Placebo) und Muskelschwäche (0,1 % Pravastatin vs. $< 0,1$ % Placebo) und die Inzidenz von CK-Spiegeln $> 3 \times$ ULN bzw. $> 10 \times$ ULN in den Studien „Cholesterol and Recurrent Events (CARE)“, „West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)“ und „Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)“ waren vergleichbar zu Placebo (1,6 % Pravastatin vs. 1,6 % Placebo bzw. 1,0 % Pravastatin vs. 1,0 % Placebo) (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen auf die Leber

Erhöhungen der Transaminasespiegel wurden berichtet. In den drei placebokontrollierten klinischen Langzeitstudien CARE, WOSCOPS und LIPID traten deutliche Abweichungen von den Normalwerten der ALT und AST ($> 3 \times$ ULN) 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:

Siehe Tabelle auf Seite 4

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei einigen Statinen berichtet:

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

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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schlaflosigkeit
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, Anomalien des Haaransatzes/der Haare (einschließlich Alopezie)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Miktionsstörungen (einschließlich Dysurie, Häufigkeit, Nykturie)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Störungen der Sexualfunktion
Allgemeine Störungen	Gelegentlich	Müdigkeit

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Gelbsucht, Hepatitis, fulminante Lebernekrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten Häufigkeit nicht bekannt	Rhabdomyolyse, die mit akutem Nierenversagen infolge von Myoglobininurie assoziiert sein kann, Myopathie (siehe Abschnitt 4.4), Myositis, Polymyositis Vereinzelte Fälle von Sehnenstörungen, manchmal durch Ruptur kompliziert. Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 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:
Lipidsenkende Mittel/Cholesterin- und Triglycerid-senkende Mittel/HMG-CoA-Reduktasehemmer,
ATC-Code: C10AA03

Wirkungsmechanismus

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. Erstens 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 rezeptorvermittelter Abbau von LDL-C, bzw. eine erhöhte LDL-Clearance aus dem Blut.

Zweitens hemmt Pravastatin die LDL-Bildung, indem es die Synthese von VLDL-Cholesterin, der Vorstufe des LDL-Cs, in der Leber hemmt.

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

Klinische Wirksamkeit

Primäre Prävention

Die „West of Scotland Coronary Prevention Study“ (WOSCOPS) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 6.595 männlichen Patienten im Alter von 45 bis 64 Jahren mit mäßiger bis schwerer Hypercholesterinämie [LDL-C: 155–232 mg/dl (4,0–6,0 mmol/l)] und ohne anamnestisch bekannten MI. Diese wurden über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 4,8 Jahren mit entweder 40 mg Pravastatin 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 MI [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 Jahre 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 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, wurde die Wirkung von Pravastatin (40 mg einmal täglich) im Vergleich zu Placebo bei 9.014 Patienten (im Alter von 31 bis 75 Jahre), über eine durchschnittliche Behandlungszeit von 5,6 Jahren untersucht. Die Patienten hatten normale bis erhöhte Serum-Cholesterin-Werte [Ausgangs-Gesamtcholesterin = 155 bis 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 bis 36 Monate einen MI oder instabile Angina pectoris. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant das relative Risiko für Tod durch Koronare Herzerkrankung (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 Gesamtmortalität 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, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die den Einfluss von Pravastatin (40 mg einmal täglich) auf Tod durch KHK und nicht-tödliche MI untersuchte, in einem durchschnittlichen Zeitraum von 4,9 Jahren bei 4.159 Patienten im Alter von 21 bis 75 Jahren mit normalen Gesamtcholesterinspiegeln (mittlerer Gesamtcholesterinausgangswert < 240 mg/dl), bei denen in den vorausgegangenen 3 bis 20 Monaten ein MI aufgetreten war. Die Behandlung mit Pravastatin verringerte signifikant:

- die Inzidenz eines erneuten koronaren Ereignisses (Tod durch koronare Herzerkrankung 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 oder 8 Wochen in der CARE bzw. LIPID Studie, 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 (ASS) 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 kontrollierten, 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 Abstoßungsreaktionen, als auch das Auftreten von durch Biopsie nachgewiesenen akuten Abstoßungsreaktionen, und die Verwendung von Bolusinjektionen von Prednisolon und Muromonab-CD3.

Kinder und Jugendliche (8–18 Jahre)

Eine doppelblinde, placebokontrollierte 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 in 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 angewendet. Es wird rasch resorbiert, maximale Blutspiegel werden zwischen 1 und 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Nach oraler Gabe werden durchschnittlich 34 % resorbiert, 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 Resorption 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-C-Clearance. *In-vitro*-Studien belegten, dass Pravastatin in Hepatozyten aufgenommen wird und in wesentlich geringerem Ausmaß in andere Zellen. Angesichts 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 Anwendung werden 20 % der Anfangsdosis über den Urin und 70 % über die Faeces ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von oral verabreichtem Pravastatin beträgt 1,5 bis 2 Stunden. Nach intravenöser Gabe 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 bis 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.

Risikogruppen

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 seiner 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

Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität zeigten keine anderen Risiken für die Patienten, als jene, die auf den pharmakologischen Wirkprinzipien beruhen. Studien nach wiederholter Gabe zeigten, dass Pravastatin Lebertoxizität und Muskelkrankungen unterschiedlicher Schweregrade hervorrufen kann. Schwerwiegende Effekte zeigten sich aber erst bei Dosierungen, die über dem 50-fachen der maximalen therapeutischen Dosierung lagen (bezogen auf mg/kg).

In Studien zur genetischen Toxikologie *in vitro* und *in vivo* ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Bei Mäusen, denen in einer zweijährigen Studie zur Karzinogenität Pravastatin in Dosen von 250 und 500 mg/kg/Tag (bezogen auf das Körpergewicht entspricht dies dem mehr als 310-fachen der beim Menschen angewendeten Maximaldosis) gegeben 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. In Ratten zeigte eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei einer Dosierung von 100 mg/kg/

Tag (die 125-fache therapeutische Dosierung bezogen auf mg/kg) einen statistisch signifikanten Anstieg der Inzidenz von Leberzell-Karzinomen ausschließlich bei männlichen Tieren.

Bei der Behandlung von jugendlichen Ratten (4 bis 80 Tage nach der Geburt) mit 5 bis 45 mg/kg/Tag wurde eine Verdünnung des Corpus callosum beobachtet bei Serum-Pravastatin-Spiegeln, welche ungefähr der ≥ 1 -fachen (AUC) maximalen pädiatrischen und erwachsenen Dosis von 40 mg entsprachen. Bei Pravastatin-Spiegeln von ungefähr der ≥ 2 -fachen (AUC) 40 mg Humandosis, wurden neurologisch bedingte Verhaltensänderungen beobachtet (erhöhte Schreckreaktion und vermehrte Fehler im Lernverhalten im Wasserlabyrinth). Keine Verdünnung des Corpus callosum wurde bei Ratten nach Verabreichung von ≥ 250 mg/kg/Tag Pravastatin beobachtet, bei welchen die Behandlung mit Tag 35 nach der Geburt begann und über 3 Monate ging, was eine höhere Empfindlichkeit in jüngeren Ratten andeutet. Die Ursache und die Signifikanz der Verdünnung des Corpus callosum und der neurologisch bedingten Verhaltensänderungen in jugendlichen Ratten sind unbekannt.

Veränderte Spermieigenschaften und verminderte Fruchtbarkeit wurden in männlichen Tieren bei der 335-fachen Humandosis (AUC) beobachtet. Die Serum-Spiegel, bei denen keine Effekte auf die Fortpflanzung beobachtet wurden, lagen beim 1-fachen (Männchen) bzw. 2-fachen (Weibchen) Wert der 40 mg-Humandosis.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Aluminium-Magnesium-Silicat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
mikrokristalline Cellulose
Povidon K 29–32
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Aluminium/PVC/PVC/Aluminium/
Polyamid Blisterpackungen
Packungen mit 10, 20, 28, 30, 50 56, 98
und 100 Tabletten
Klinikpackungen mit 500 (5 × 100) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
norispharm GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

und

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Pravastatin Heumann 10 mg Tabletten:
62051.00.00
Pravastatin Heumann 20 mg Tabletten:
62051.01.00
Pravastatin Heumann 40 mg Tabletten:
62051.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/ Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassung
17.03.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
15.07.2013

10. Stand der Information

04/2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt