

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Pfizer 10 mg compresse
Pravastatina Pfizer 20 mg compresse
Pravastatina Pfizer 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg di pravastatina sodica

Eccipienti con effetti noti

<10 mg>

Ciascuna compressa contiene 67,01 mg di lattosio monoidrato.

<20 mg>

Ciascuna compressa contiene 134,02 mg di lattosio monoidrato.

<40 mg>

Ciascuna compressa contiene 268,05 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa da 10 mg: compresse non rivestite, gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate, incise su entrambi i lati con una doppia linea di frattura con impresso una "Y" su un lato e "60" sull'altro lato. La dimensione è pari a 8,9 mm x 4,5 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compressa da 20 mg: compresse non rivestite, gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate incise su entrambi i lati con una doppia linea di frattura con impresso una "Y" su un lato e "61" sull'altro lato. La dimensione è pari a 11,1 mm x 5,6 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compressa da 40 mg: compresse non rivestite, gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate incise su entrambi i lati con una doppia linea di frattura con impresso una "Z" su un lato e "18" sull'altro lato. La dimensione è pari a 14,1 mm x 7 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta al regime dietetico e ad altri trattamenti non farmacologici (come ad es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) sia risultata inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia moderata o grave e ad alto rischio di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto del miocardio o angina pectoris instabile e con livelli normali o elevati di colesterolo, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1).

Post-trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti in terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto di organi solidi (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con pravastatina, si deve escludere la presenza di cause secondarie di ipercolesterolemia e si deve far seguire al paziente una dieta ipolipemizzante standard, che deve essere continuata durante il trattamento.

La pravastatina deve essere somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, prima o dopo i pasti.

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dose raccomandato è di 10-40 mg in unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica compare entro una settimana e l'effetto completo di una dose somministrata si osserva entro quattro settimane, pertanto devono essere effettuati controlli lipidici periodici e il dosaggio deve essere regolato di conseguenza. La dose massima giornaliera è 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare: in tutti gli studi clinici sulla morbilità e mortalità, è stata presa in considerazione solo la dose iniziale e di mantenimento di 40 mg al giorno.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti trattati con agenti immunosoppressori a seguito di **trapianto d'organo**, la dose giornaliera iniziale raccomandata è di 20 mg (vedere paragrafo 4.5). In base alla risposta dei parametri lipidici, la dose può essere regolata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica (8-18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote: l'intervallo di dose raccomandato è di 10-20 mg una volta al giorno, tra gli 8 ed i 13 anni di età, dato che dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra i 14 ed i 18 anni di età (per le bambine e le adolescenti in età fertile, vedere paragrafo 4.6; per i risultati degli studi vedere paragrafo 5.1).

Anziani: in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non ci siano fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale o epatica: in pazienti con compromissione renale moderata o grave o con compromissione epatica significativa, si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno. Il dosaggio deve essere regolato in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Terapia concomitante: gli effetti ipolipemizzanti della pravastatina sul colesterolo totale e sul colesterolo-LDL sono potenziati quando somministrata in combinazione con una resina legante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipolo). La pravastatina deve essere somministrata 1 ora prima o almeno 4 ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina in unica somministrazione giornaliera e l'aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva inclusi innalzamenti persistenti e ingiustificati delle transaminasi sieriche, pari a tre volte il limite superiore di normalità (ULN) (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

La pravastatina non è stata valutata in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia non è adatta quando l'ipercolesterolemia è causata da un alto livello di colesterolo-HDL.

Come per altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, non è consigliato l'uso concomitante di pravastatina con fibrati.

Nei bambini prima della pubertà, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare il trattamento.

Disturbi epatici: come con altri agenti ipolipemizzanti, è stato osservato un moderato incremento del livello delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono ritornate ai valori normali senza dover interrompere il trattamento. Si raccomanda di prestare particolare attenzione ai pazienti che sviluppano un innalzamento dei livelli di transaminasi e la terapia deve essere interrotta se l'incremento di alanina aminotransferasi (ALT) ed aspartato aminotransferasi (AST) supera di tre volte il limite più alto della norma e se persiste.

Si deve porre particolare attenzione quando la pravastatina è somministrata a pazienti con storia di epatopatia o alcolismo.

Disturbi muscolari: come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), anche la pravastatina è stata associata alla comparsa di mialgia, miopatia e molto raramente, rabdomiolisi.

La miopatia deve essere presa in considerazione in pazienti trattati con statine che presentano sintomi muscolari di natura sconosciuta, quali dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi. In tali pazienti devono essere misurati i livelli di creatin-chinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CK eccedono di 5 volte il limite superiore di normalità o quando sono presenti sintomi clinici gravi. Molto raramente (circa 1 caso su 100.000 anni/paziente), si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta potenzialmente fatale che colpisce l'apparato muscolo-scheletrico e può svilupparsi in qualsiasi momento del trattamento, ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata a un forte aumento dei livelli di CK (normalmente > 30 o 40 x ULN), che provoca mioglobinuria.

Il rischio di miopatia associata a statine sembra dipendere dall'esposizione e può quindi variare a seconda dei singoli farmaci (a causa delle differenze nella lipofilia e farmacocinetica), del loro dosaggio e del potenziale di interazione tra farmaci. Sebbene non esista alcuna controindicazione per l'apparato muscolare alla somministrazione di statine, sicuramente alcuni fattori predisponenti potrebbero aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e uno specifico monitoraggio clinico. In tali pazienti è indicato il controllo dei livelli di CK prima dell'inizio della terapia con statine (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante il trattamento con statine aumenta in caso di somministrazione concomitante di medicinali che possano dar luogo a interazioni. Occasionalmente l'uso dei soli fibrati è associato a miopatia. Generalmente, l'uso combinato di una statina con fibrati deve essere evitato. La somministrazione concomitante di statine ed acido nicotinico deve essere effettuata con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti trattati con altre statine in associazione a inibitori del metabolismo del citocromo P450. Questa situazione può essere causata da interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). I sintomi muscolari, quando associati al trattamento con statine, generalmente si risolvono a seguito dell'interruzione della terapia.

Rilevazione della creatin-chinasi e sua interpretazione:

Nei pazienti asintomatici in terapia con statine non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di creatin-chinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda la rilevazione dei livelli di CK prima dell'inizio della terapia con statine in pazienti con fattori predisponenti specifici e in pazienti che presentino sintomi muscolari durante la terapia con statine, come descritto di seguito. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 x ULN), i livelli di CK dovranno essere misurati nuovamente da

5 a 7 giorni dopo, per confermare i risultati. Una volta misurati, i livelli di CK devono essere interpretati nel contesto di altri potenziali fattori che possono causare danno muscolare transitorio, come esercizio strenuo o traumi muscolari.

Prima di iniziare il trattamento: deve essere usata cautela in pazienti con fattori predisponenti come compromissione renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi, i livelli di CK devono essere misurati prima di iniziare la terapia. Si deve anche prendere in considerazione la misurazione dei livelli di CK prima di iniziare il trattamento nelle persone di età superiore ai 70 anni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento non deve essere iniziato e i parametri devono essere nuovamente valutati dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK potranno anche essere utili come riferimento nel caso in cui si presenti un successivo aumento durante la terapia con statine.

Durante il trattamento: i pazienti devono essere avvertiti a riferire immediatamente la comparsa di dolore muscolare, iperestesia, debolezza o crampi. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene individuato un livello di CK significativo ($> 5 \times \text{ULN}$), la terapia con statine deve essere interrotta. L'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione anche se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio durante la giornata, anche se l'aumento di CK rimane $\leq 5 \times \text{ULN}$. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la reintroduzione della terapia con statine al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in questi pazienti si sospetta la presenza di una malattia muscolare ereditaria, si sconsiglia la ripresa della terapia con statine.

Malattia interstiziale polmonare

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

Lattosio: questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fibrati: l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. È stato segnalato un aumento del rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa rhabdomiolisi, quando i fibrati sono somministrati in concomitanza ad altre statine. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatina; pertanto, l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è ritenuta necessaria, è richiesto un attento controllo clinico e il monitoraggio della CK nei pazienti che assumono tale terapia.

Colestiramina/Colestipolo: la somministrazione concomitante ha portato ad una diminuzione di circa 40-50% della biodisponibilità di pravastatina. Non vi è stata una riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico quando la pravastatina è stata somministrata un'ora prima o quattro ore dopo la colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina comporta un aumento di circa quattro volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda il monitoraggio dei parametri clinici e biochimici nei pazienti trattati con tale associazione (vedere paragrafo 4.2).

Warfarin e altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità allo stato stazionario per la pravastatina non sono risultati alterati a seguito della somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

Prodotti metabolizzati dal citocromo P450: la pravastatina non è metabolizzata in misura clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Ecco perché i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 o i suoi inibitori possono essere aggiunti a un regime stabile di pravastatina senza indurre cambiamenti significativi nei livelli plasmatici di pravastatina, come è stato osservato con altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con la pravastatina è stata dimostrata specificatamente per numerose sostanze, in particolare per quelle che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (es. fluconazolo).

In uno di due studi sull'interazione di pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della C_{max} (121%) di pravastatina. In uno studio simile con claritromicina, è stato rilevato un aumento statisticamente significativo di AUC (110%) e C_{max} (127%). Sebbene questi cambiamenti siano stati modesti, occorre prestare cautela nell'associare pravastatina a eritromicina o claritromicina.

Altri medicinali: negli studi di interazione, non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa di biodisponibilità, quando la pravastatina era somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (quando assunti un'ora prima della pravastatina), acido nicotinico o probucol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: L'uso di pravastatina è controindicato durante la gravidanza e deve essere ammesso in donne in età fertile solo se non intenzionate ad iniziare una gravidanza e dopo averle informate sui potenziali rischi. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti in età fertile al fine di garantire un'adeguata comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

Allattamento: Una piccola quantità di pravastatina è escreta nel latte materno, pertanto l'uso di pravastatina è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pravastatina non influisce o influisce in misura limitata sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari, si deve tenere in considerazione la possibilità che si verifichino capogiri durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Studi clinici: La pravastatina è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi clinici randomizzati in doppio-cieco controllati verso placebo che hanno coinvolto più di 21.000 pazienti trattati con pravastatina (n=10.764) o placebo (n=10.719), che rappresentano più di 47.000 pazienti/anno di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8-5,9 anni.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nessuna si è verificata ad una frequenza in eccesso dello 0,3% nel gruppo in trattamento con pravastatina rispetto al gruppo in trattamento con placebo.

Patologie del sistema nervoso

Non comune: capogiri, cefalea, disturbi del sonno, insonnia

Patologie dell'occhio

Non comune: disturbi della visione (inclusa visione offuscata e diplopia)

Patologie gastrointestinali

Non comune: dispepsia/bruciore, dolore addominale, nausea/vomito, costipazione, diarrea, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: prurito, rash, orticaria, alterazioni del cuoio capelluto/dei capelli (inclusa alopecia)

Patologie renali e urinarie

Non comune: disturbi della minzione (inclusa disuria, pollachiuria, nicturia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche

Non comune: affaticamento

Eventi di particolare rilevanza clinica

Muscoli scheletrici: negli studi clinici sono stati riportati effetti sui muscoli scheletrici, es. dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. Il tasso di mialgia (1,4% per pravastatina vs 1,4% del placebo) e di debolezza muscolare (0,1% per pravastatina vs < 0,1% del placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > di 3 x ULN e 10 x ULN negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili nei gruppi trattati con placebo (rispettivamente 1,6% per pravastatina vs 1,6% del placebo e 1,0% per pravastatina vs 1,0% del placebo) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati riportati innalzamenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate alterazioni nei livelli di ALT e AST (> 3 x ULN) ad una frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in ambedue i gruppi di trattamento.

Post-marketing

In aggiunta a quanto sopra riportato, durante l'esperienza post-marketing con pravastatina sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare se utilizzato per un periodo prolungato, parestesia

Disturbi del sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, sindrome simile al lupus erimatoso

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: rabdomiolisi, che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4); miosite, polimiosite.

Casi isolati di disturbi ai tendini, a volte complicati da rottura.

Con alcune statine sono stati riportati i seguenti eventi avversi:

- Incubi
- Perdita della memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da pravastatina. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto in base alla necessità.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipemizzanti, riduttori del colesterolo e dei trigliceridi, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi; codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio iniziale e che limita la velocità di biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, con l'inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA reduttasi, la pravastatina effettua una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo provoca un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie delle cellule ed aumenta il catabolismo mediato dai recettori e la clearance del colesterolo-LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo-VLDL, precursore del colesterolo-LDL.

Sia in soggetti sani, che nei pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica riduce i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo-LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi, mentre i valori di colesterolo-HDL e apolipoproteina A vengono aumentati.

Efficacia clinica:

Prevenzione primaria

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo su 6.595 pazienti maschi tra i 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto del miocardio, trattati per un periodo medio di 4,8 anni con pravastatina 40 mg/die o con placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una diminuzione del rischio di mortalità per malattia coronarica e di infarto del miocardio non fatale (riduzione del rischio relativo, RRR, è stata del 31%, $p = 0,0001$ con un rischio assoluto del 7,9% nel

gruppo placebo e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sull'incidenza cumulativa di questi eventi cardiovascolari erano evidenti già dopo 6 mesi di trattamento;

- una diminuzione del numero totale di decessi da eventi cardiovascolari (RRR 32%, $p = 0,03$);
- tenendo in considerazione i fattori di rischio, è stata osservata anche una RRR del 24% ($p = 0,039$) di mortalità totale tra i pazienti trattati con pravastatina;
- una riduzione del rischio relativo di essere sottoposti a procedure di rivascolarizzazione del miocardio (chirurgia di bypass aorto-coronarico o angioplastica coronaria) del 37% ($p = 0,009$) e di angiografia coronaria del 31% ($p = 0,007$).

Non sono noti i possibili benefici del trattamento con i criteri sopra menzionati nei pazienti con età superiore ai 65 anni, in quanto non potevano essere inclusi nello studio.

Data la mancanza di dati in pazienti con ipercolesterolemia associata ad un livello di trigliceridi maggiori di 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane, in questo studio, il beneficio del trattamento con pravastatina non è stato dimostrato per questo tipo di paziente.

Prevenzione secondaria

Il "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg/die) con il placebo in 9014 pazienti con un'età compresa tra 31 e 75 anni per una durata media di 5,6 anni con livelli di colesterolo nel sangue da normali ad elevati (colesterolo totale basale = da 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo totale medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) e con livelli variabili dei trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con una storia di infarto del miocardio o angina pectoris instabile nei precedenti 3-36 mesi.

Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto il rischio relativo di decesso per malattia coronarica (CHD) del 24% ($p = 0,0004$ con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo trattato con placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (sia decesso per malattia coronarica, sia infarto del miocardio non fatale (MI)) del 24% ($p < 0,0001$) ed il rischio relativo di infarto del miocardio fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$).

Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 23% ($p < 0,0001$) e di mortalità cardiovascolare del 25% ($p < 0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione miocardica (trapianto di bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 20% ($p < 0,0001$),
- una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p = 0,048$).

Il "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg/die) sul decesso per malattia coronarica e sull'infarto miocardico non fatale, per una media di 4,9 anni in 4159 pazienti di età compresa tra 21 e 75 anni, con livelli normali di colesterolo totale (valori basali medi < 240 mg/dl), che avevano subito un infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi.

Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto:

- la frequenza di eventi coronarici ricorrenti (sia da malattia coronarica fatale, sia da infarto del miocardio non fatale (MI)) del 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione (trapianto di bypass aorto-coronarico o angioplastica percutanea transluminale) del 27% ($p < 0,001$).

Il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ($p = 0,032$), e il rischio combinato di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) è stato ridotto del 27% ($p = 0,02$).

I pazienti di età superiore a 75 anni non sono stati inclusi negli studi clinici CARE e LIPID, pertanto non sono noti i possibili benefici del trattamento sopra descritto.

In assenza di dati in pazienti con ipercolesterolemia associata a un livello di trigliceridi maggiore di 4 mmol/l (3,5 g/l) o maggiore di 5 mmol/l (4,45 g/l), dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, rispettivamente negli studi CARE e LIPID, il beneficio del trattamento con pravastatina su questo tipo di pazienti non è stato stabilito.

Negli studi CARE e LIPID circa l'80% dei pazienti ha ricevuto acido acetilsalicilico (ASA) come parte della terapia.

Trapianto di cuore e di rene:

L'efficacia della pravastatina nei pazienti in trattamento con immunosoppressori è riportata qui di seguito:

- Il trapianto cardiaco è stato valutato in uno studio prospettico randomizzato, controllato ($n = 97$).

I pazienti sono stati contemporaneamente trattati con pravastatina (20-40 mg) o non trattati e con una terapia immunosoppressiva standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in maniera significativa la frequenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica ad un anno, ha migliorato la sopravvivenza a un anno ($p = 0,025$) e ha diminuito il rischio di vasculopatia coronarica nei trapianti, come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia ($p = 0,049$).

- Il trapianto di rene è stato valutato in uno studio clinico prospettico non controllato, non randomizzato ($n = 48$) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati contemporaneamente trattati con pravastatina (20 mg) o non trattati e con una terapia immunosoppressiva standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo che l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati da biopsia, e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone che Muromonab-CD3.

Popolazione pediatrica (8-18 anni di età)

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, su 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote, è stato condotto nell'arco di 2 anni. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo ($n=63$) o con pravastatina 20 mg/die ($n = 65$) e gli adolescenti (14-18 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo ($n = 45$) o con pravastatina 40 mg/die ($n = 41$).

L'inclusione in questo studio richiedeva, per uno dei genitori, la diagnosi, clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. I valori basali medi di C-LDL sono stati di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo pravastatina (intervallo 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e nel gruppo placebo (intervallo 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). È stata dimostrata una significativa riduzione percentuale media del C-LDL pari a -22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%) derivante dall'analisi dei dati combinati, sia nei bambini che negli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con pravastatina 20 mg.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. Il C-LDL medio raggiunto è stato di 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervallo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo pravastatina, rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo. Nei soggetti che hanno ricevuto pravastatina, non sono state osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] rispetto al placebo. Non è stata osservata alcuna differenza nello sviluppo, modificazioni del volume testicolare o differenze nell'indice di Tanner rispetto al placebo. L'efficacia di questo studio nel rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento è stata bassa.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine del trattamento con pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La pravastatina viene somministrata per via orale nella forma attiva. Essa viene rapidamente assorbita; i livelli sierici massimi sono raggiunti da 1 a 1,5 ore dopo l'assunzione. Mediamente, il 34% della dose assunta per via orale viene assorbita con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta a una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico se viene assunta con o senza il cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce un primo passaggio di estrazione attraverso il fegato, principale sito della sua azione e principale sito di sintesi di colesterolo e della clearance del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti e, in misura sostanzialmente minore, nelle altre cellule.

In considerazione di questo sostanziale primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche della pravastatina hanno un valore solo limitato per prevedere l'effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi di farmaco somministrate.

Distribuzione:

Circa il 50% della pravastatina in circolo è legata alle proteine plasmatiche.

Il volume di distribuzione è circa 0,5 l/kg.

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte materno.

Metabolismo ed eliminazione:

La pravastatina non viene metabolizzata in modo significativo dal citocromo P450 e non sembra essere un substrato o un inibitore delle glicoproteine-P, ma piuttosto un substrato di altre proteine trasportatrici.

A seguito di somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminata attraverso le urine e il 70% nelle feci. L'emivita di eliminazione plasmatica della pravastatina orale è di 1,5-2 ore.

A seguito di somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato attraverso escrezione renale e il 53% attraverso la biotrasformazione e l'escrezione biliare. Il principale prodotto di degradazione della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita ha un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo a un quarantesimo rispetto al composto originale.

La clearance sistemica della pravastatina è di 0,81 l/h/kg e la clearance renale è di 0,38 l/h/kg, il che indica secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio:

Popolazione pediatrica (età 8-18 anni): valori medi di C_{max} e AUC della pravastatina nei soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono stati simili ai valori osservati negli adulti dopo una dose orale di 20 mg.

Insufficienza epatica: l'esposizione sistemica alla pravastatina ed ai suoi metaboliti in pazienti con cirrosi alcolica è aumentata di circa il 50% rispetto a pazienti con normale funzionalità epatica.

Compromissione renale: non è stata rilevata alcuna modificazione significativa in pazienti con compromissione renale lieve. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata può portare ad un aumento pari a due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina ed ai suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base dei dati provenienti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non sono emersi ulteriori rischi per i pazienti oltre quelli attesi, dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Studi con dosi ripetute hanno dimostrato che la pravastatina può indurre diversi gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti considerevoli su questi tessuti sono stati evidenti ad un dosaggio 50 volte o più la dose massima in mg/kg raccomandata per l'uomo.

Negli studi in vitro e in vivo di tossicologia genetica non è stata rilevata alcuna evidenza di potenziale mutageno.

Nei topi, uno studio di cancerogenesi della durata di 2 anni con pravastatina, a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima umana in mg/kg), dimostra un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari, nei maschi e nelle femmine, e di adenomi polmonari solo nelle femmine. Nei ratti, uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni, a un dosaggio di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima umana in mg/kg), dimostra un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

Quando pravastatina è stata somministrata a ratti giovani (giorni dopo la nascita [PND] da 4 a 80), a dosi da 5 a 45 mg/kg/die, è stato osservato un assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina di circa ≥ 1 volta (AUC) la dose massima per i pazienti pediatrici e adolescenti di 40 mg. Cambiamenti neuro-comportamentali (maggiore risposta agli stimoli e incremento degli errori di apprendimento durante il test del labirinto acquatico) sono stati osservati a livelli di pravastatina di circa ≥ 2 volte (AUC) la dose per gli uomini da 40 mg. Non è stato osservato alcun assottigliamento del corpo calloso nei ratti trattati con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a partire dal 35° giorno dopo la nascita per 3 mesi il che suggerisce un'aumentata sensibilità nei ratti giovani. La causa e il significato dell'assottigliamento del corpo calloso e gli effetti neurocomportamentali nei ratti giovani sono sconosciuti. Gli endpoint delle alterazioni dello sperma e della riduzione della fertilità sono stati osservati nei maschi ad un valore di 335 volte (AUC) la dose umana. I livelli degli effetti non osservati per gli endpoint riproduttivi sono stati 1 volta (per il maschio) e 2 volte (per la femmina) (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Ossido di magnesio pesante
Croscarmellosa sodica
Ferro ossido giallo (E172)
Povidone K30
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Blistere: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone HDPE: Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister in Poliammide/Alluminio/PVC/Alluminio da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200 e 280 compresse e flacone HDPE bianco opaco con gel di silice essiccante e con chiusura in polipropilene bianco opaco da 30 e 1000 (confezione ospedaliera) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Viale Isonzo, 71

04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042197018/M - "10 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197020/M - "10 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197032/M - "10 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197044/M - "10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197057/M - "10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197069/M - "10 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197071/M - "10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197083/M - "10 mg compresse" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197095/M - "10 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197107/M - "10 mg compresse" 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197119/M - "10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197121/M - "10 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197133/M - "10 mg compresse" 280 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197145/M - "10 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 042197158/M - "10 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE confezione ospedaliera
AIC n. 042197160/M - "20 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197172/M - "20 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197184/M - "20 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197196/M - "20 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197208/M - "20 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197210/M - "20 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197222/M - "20 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197234/M - "20 mg compresse" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197246/M - "20 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197259/M - "20 mg compresse" 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197261/M - "20 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197273/M - "20 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197285/M - "20 mg compresse" 280 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197297/M - "20 mg compresse" 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 042197309/M - "20 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE confezione ospedaliera
AIC n. 042197311/M - "40 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197323/M - "40 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 042197335/M - "40 mg compresse " 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197347/M - "40 mg compresse " 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197350/M - "40 mg compresse " 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197362/M - "40 mg compresse " 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197374/M - "40 mg compresse " 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197386/M - "40 mg compresse " 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197398/M - "40 mg compresse " 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197400/M - "40 mg compresse " 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197412/M - "40 mg compresse " 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197424/M - "40 mg compresse " 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197436/M - "40 mg compresse " 280 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 042197448/M - "40 mg compresse " 30 compresse in flacone HDPE
AIC n. 042197451/M - "40 mg compresse " 1000 compresse in flacone HDPE confezione ospedaliera

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima Autorizzazione: 05/12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2012