

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

APLACTIN 20 mg compresse

APLACTIN 40 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di APLACTIN 20 mg compresse contiene 20 mg di pravastatina sale sodico.  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

Ogni compressa di APLACTIN 40 mg compresse contiene 40 mg di pravastatina sale sodico.  
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni Terapeutiche

APLACTIN è indicato negli adulti nei seguenti casi:

##### *Ipercolesterolemia*

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

##### *Prevenzione primaria*

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a 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 sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo solido (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con APLACTIN, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipidemizzante da continuare durante il trattamento.

### *Posologia*

#### *Ipercolesterolemia*

L'intervallo di dosi raccomandato è 10-40 mg in unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto di una certa dose si ottiene entro quattro settimane, perciò si dovranno effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico ed la dose deve essere aggiustata di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

#### *Prevenzione cardiovascolare*

In tutti gli studi clinici di prevenzione di morbilità e mortalità, l'unica dose di partenza e di mantenimento studiata è stata di 40 mg giornalieri.

#### *Dose dopo trapianto*

In pazienti in terapia immunosoppressiva, a seguito di trapianto d'organo, si raccomanda una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

In base alla risposta dei parametri lipidici, la dose può essere aggiustata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

### *Popolazioni speciali*

#### *Anziani*

In questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento della dose, a meno che non ci siano dei 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. La dose deve essere aggiustata in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

#### *Terapia concomitante*

Gli effetti ipolipidemizzanti di APLACTIN su colesterolo totale e colesterolo LDL sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipol). APLACTIN deve essere somministrato 1 ora prima o almeno 4 ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Per quanto riguarda i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina una volta al giorno ed il progressivo aumento della dose fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

#### *Popolazione pediatrica*

La documentazione sull'efficacia e la sicurezza in pazienti di età inferiore ai 18 anni è limitata, quindi in questi pazienti l'uso di APLACTIN non è raccomandato.

### Modo di somministrazione

APLACTIN è somministrato per bocca una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Epatopatie in fase attiva inclusi innalzamenti persistenti di natura non accertata delle transaminasi sieriche eccedenti 3 volte i limiti superiori della norma (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Pravastatina non è stata valutata su pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il trattamento non è adatto quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato. Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, la combinazione di pravastatina con fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Disturbi epatici*

Così come per altri farmaci ipolipidizzanti, sono stati descritti moderati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere il trattamento. Si deve fare particolare attenzione a quei pazienti che sviluppino aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) eccedano di 3 volte i limiti superiori della norma e siano persistenti.

Ci sono state rare segnalazioni post-marketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa pravastatina. Se durante il trattamento con pravastatina si manifestasse danno epatico severo con sintomatologia clinica e/o iperbilirubinemia o ittero, si deve sospendere immediatamente il trattamento. Se non si riscontra una eziologia diversa, non si deve somministrare nuovamente pravastatina.

Si dovrà usare cautela nel somministrare pravastatina a pazienti con storia di epatopatia o alcolismo.

#### *Disturbi muscolari*

Come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. Una miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari di natura sconosciuta come dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali casi si deve procedere al controllo dei livelli di creatinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta se i livelli di CK sono > 5 volte i limiti superiori della norma o in caso di sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 anni/paziente) si è verificata rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente fatale, del muscolo scheletrico che si può sviluppare in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione massiva muscolare associata ad un aumento consistente di CK (di solito > 30 o 40 volte i limiti superiori della norma) che porta a mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con l'uso delle statine sembra essere dipendente dall'esposizione e perciò può variare in relazione alle caratteristiche individuali dei farmaci (a causa di differenze della lipofilia e della farmacocinetica), compresi la dose e il potenziale di interazione farmacologica.

Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e perciò giustificare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio ed un particolare controllo clinico. In tali pazienti è indicato il controllo di CK prima di iniziare il trattamento con le statine (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla co-somministrazione di medicinali interagenti con essa. Occasionalmente l'uso dei soli fibrati è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina con fibrati deve essere generalmente evitato. La co-somministrazione di statine ed acido nicotinico deve essere attuata con cautela. Un aumento nell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in combinazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può risultare dalle interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando associati al trattamento con statine, i sintomi muscolari generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia.

Pravastatina non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche a base di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui è considerato indispensabile l'uso sistemico di acido fusidico, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvisato di consultare immediatamente un medico se avverte sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

La terapia con statine può essere reintrodotta sette giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un prolungato trattamento sistemico con acido fusidico, ad esempio in caso di infezioni gravi, la necessità della co-somministrazione di pravastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Sono stati riferiti casi di miopatia, inclusa rabdomiolisi, dopo somministrazione concomitante di pravastatina e colchicina, e si deve usare cautela quando si prescrive pravastatina e colchicina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Livelli della creatinasi e loro interpretazione*

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di creatinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda il controllo di CK prima di iniziare la terapia con una statina in pazienti con specifici fattori predisponenti ed in pazienti che hanno

sviluppato sintomi muscolari durante terapia con una statina, come descritto di seguito. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte i limiti superiori della norma), questi 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 fattori potenziali che possono causare danno muscolare transitorio, come esercizio strenuo o traumi muscolari.

#### *Prima di iniziare il trattamento*

Si dovrà usare cautela in pazienti con fattori predisponenti come insufficienza 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 dovranno 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 volte i limiti superiori della norma), il trattamento non deve essere iniziato ed i livelli dovranno essere misurati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK potranno anche essere utili come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia con la statina.

#### *Durante il trattamento*

I pazienti devono essere avvisati di riferire prontamente la comparsa di dolore, tensione, debolezza o crampi muscolari di natura sconosciuta. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK marcatamente elevato (> 5 volte i limiti superiori della norma), la terapia con la statina deve essere interrotta. Inoltre, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio durante la giornata, anche se l'aumento di CK rimane  $\leq 5$  volte i limiti superiori della norma. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina alla dose più bassa e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatininchinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi PRAVASELECT deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

#### *Malattia interstiziale polmonare*

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto 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 alla 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

kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico sia a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza di sodio”.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

**Fibrati:** l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. Quando i fibrati sono somministrati in associazione con altre statine è stato rilevato un aumentato rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa la rabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatina, per questo motivo l'uso combinato di pravastatina e fibrati (es.: gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è considerata necessaria, per i pazienti sottoposti a tale regime, si richiede un attento controllo clinico e il controllo dei livelli di CK.

**Colestiramina/Colestipol:** quando somministrati contemporaneamente, si è osservata una diminuzione approssimativamente tra il 40 e il 50% della biodisponibilità di pravastatina. La somministrazione di pravastatina 1 ora prima o 4 ore dopo la colestiramina o 1 ora prima del colestipol non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico di pravastatina (vedere paragrafo 4.2).

**Ciclosporina:** la contemporanea somministrazione di pravastatina e ciclosporina porta ad un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica a pravastatina. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione a pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa combinazione (vedere paragrafo 4.2).

**Antagonisti della vitamina K:** come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento della dose di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con inibitori della vitamina K (es. warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può determinare un aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (o INR, International Normalised Ratio). L'interruzione o la riduzione della dose di pravastatina, invece, può comportare una riduzione dell'INR. In queste situazioni è necessario un monitoraggio adeguato dell'INR.

I parametri di biodisponibilità di pravastatina allo steady state non sono risultati alterati a seguito di somministrazione di warfarin.

**Farmaci metabolizzati dal citocromo P450:** pravastatina non viene metabolizzata in maniera clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare alterazioni significative dei livelli plasmatici di pravastatina, come è stato rilevato con le altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con 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 dei due studi d'interazione con 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 osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della  $C_{max}$  (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

**Acido fusidico:** il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

Se è necessario il trattamento sistemico con acido fusidico, il trattamento con pravastatina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (Vedere anche paragrafo 4.4).

**Colchicina,** precauzioni per l'uso: a causa del rischio aumentato di miopatia/rabdomiolisi, si consiglia monitoraggio clinico e biologico, specialmente all'inizio di una terapia di associazione tra pravastatina e colchicina.

**Rifampicina:** in uno studio di interazione in cui pravastatina veniva somministrata insieme a rifampicina, è stato osservato aumento della AUC e della  $C_{max}$  di pravastatina di quasi 3 volte. Pertanto, si deve usare cautela quando si associa pravastatina a rifampicina se queste vengono somministrate contemporaneamente. Non sono attese interazioni se la loro somministrazione è differita di almeno due ore.

**Lenalidomide:** quando le statine sono associate a lenalidomide c'è un rischio aumentato di rabdomiolisi. È necessario effettuare uno stretto monitoraggio clinico e biologico, specialmente durante le prime settimane di trattamento.

**Altri farmaci:** in studi d'interazione non sono state notate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità quando pravastatina viene somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (assunti 1 ora prima di pravastatina), acido nicotinico o probucol.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo quando la gravidanza sia altamente improbabile e quando siano state informate del rischio potenziale. 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 umano, per tale motivo pravastatina è controindicata 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 modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento, si possono verificare vertigini.

#### 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 ( $< 1/10.000$ ).

**Studi clinici:** APLACTIN è stato studiato 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 anni/paziente di esposizione a pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una mediana 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: capogiro, cefalea, disturbi del sonno, compresi insonnia e incubi

Non nota: miastenia gravis

##### Patologie dell'occhio:

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

Non nota: miastenia oculare

##### Patologie gastrointestinali:

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

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea, 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 e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: affaticabilità

#### **Eventi di interesse clinico speciale**

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: negli studi clinici sono stati segnalati effetti sul muscolo scheletrico, es.: dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. La percentuale di mialgia



(1,4% pravastatina vs 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatina vs < 0,1% placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > 3 volte i limiti superiori della norma e > 10 volte i limiti superiori della norma negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili nei gruppi trattati con placebo (rispettivamente 1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie epatobiliari: sono stati segnalati 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 volte i limiti superiori della norma) ad una frequenza simile ( $\leq 1,2\%$ ) in ambedue i gruppi di trattamento.

### **Esperienza successiva alla commercializzazione**

In aggiunta a quanto sopra, successivamente alla commercializzazione di pravastatina sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

#### Patologie del sistema nervoso

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare in seguito all'utilizzo a lungo termine, parestesia

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite

#### Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Frequenza non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Dermatomiosite

Frequenza non nota: eruzione cutanea, inclusa l'eruzione lichenoidale

#### 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)

Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura.

Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

### **I seguenti effetti indesiderati sono stati inoltre segnalati con l'uso delle statine:**

#### **Effetti di classe**

- 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/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/ segnalazioni-reazioni-avverse>

## 4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da pravastatina. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In questo caso, il paziente deve essere trattato dal punto di vista sintomatico e con appropriate misure di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### **Meccanismo d'azione**

Pravastatina è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipidemizzante in due modi. Primo, attraverso una inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA reduttasi, pravastatina produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo porta ad un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie della cellula ed aumenta il catabolismo mediato dal recettore e l'eliminazione del colesterolo LDL circolante.

Secondo, pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL.

Sia in soggetti sani che in pazienti con ipercolesterolemia, pravastatina sale sodico ha abbassato i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre sono risultati elevati il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A.

#### **Efficacia clinica**

##### *Prevenzione primaria*

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è stato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 6.595 pazienti maschi di età compresa tra 45 e 64 anni con ipercolesterolemia da moderata a grave (colesterolo LDL = 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto del miocardio, trattati per una durata media di 4,8 anni ad una dose di 40 mg una volta al giorno di pravastatina o di placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e infarto del miocardio non fatale (la 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 di questi eventi cardiovascolari cumulativi si sono evidenziati già dopo sei mesi di trattamento;

- una riduzione nel numero totale di morti per un evento cardiovascolare (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- che tenendo in considerazione i fattori di rischio, si osserva anche, tra i pazienti trattati con pravastatina, una RRR di morte per tutte le cause del 24% ( $p = 0,039$ );
- una riduzione nel rischio relativo di sottoporre il paziente a procedure di rivascularizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ( $p = 0,009$ ) e di angiografia coronarica del 31% ( $p = 0,007$ ).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 65 anni, in quanto non si è potuto includerli nello studio.

Data la mancanza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiori a 5,3 g/l (6 mmol/l) dopo una dieta di 8 settimane, in questo studio il beneficio del trattamento con pravastatina non è stato stabilito in questo tipo di pazienti.

### *Prevenzione secondaria*

Lo studio "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease" (LIPID) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) con placebo su 9.014 pazienti, tra i 31 e i 75 anni di età, per una durata media di 5,6 anni, con colesterolemia da normale a elevata (colesterolo totale basale = 155-271 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 storia di infarto del miocardio o di angina pectoris instabile nei precedenti 3-36 mesi. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente il rischio relativo di morte per malattia coronarica del 24% ( $p = 0,0004$ , con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) 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 morte per tutte le cause del 23% ( $p < 0,0001$ ) e di morte per cause cardiovascolari del 25% ( $p < 0,0001$ );
- una riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di rivascularizzazione del miocardio (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 20% ( $p < 0,0001$ );
- una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ( $p = 0,048$ ).

Lo studio "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e sull'infarto miocardico non fatale per una media di 4,9 anni su 4.159 pazienti, di età compresa tra i 21 ed i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo medio totale basale  $< 240$  mg/dl), con storia di infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- l'incidenza di eventi coronarici ricorrenti (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di ricorso a procedure di rivascularizzazione (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 27% ( $p < 0,001$ ).

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

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 75 anni, in quanto non si è potuto includerli negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati su pazienti ipercolesterolemici con livelli di trigliceridi rispettivamente maggiori di 3,5 g/l (4 mmol/l) o maggiori di 4,45 g/l (5 mmol/l) rispettivamente negli studi CARE e LIPID, dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, il beneficio del trattamento con pravastatina su detti pazienti non è stato stabilito.

Negli studi clinici CARE and LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico come parte del loro trattamento.

#### *Trapianto cardiaco e renale*

L'efficacia di pravastatina in pazienti in trattamento con immunosoppressori a seguito di:

- trapianto di cuore, è stata accertata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato (n = 97). I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20-40 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha aumentato la sopravvivenza ad un anno ( $p = 0,025$ ), ed ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica durante il trapianto come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia ( $p = 0,049$ ).

- trapianto renale, è stato valutato in uno studio prospettico, non controllato, non randomizzato (n = 48) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina e prednisone.

In pazienti sottoposti a trapianto renale pravastatina ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo, che l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati dalla biopsia e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone sia di Muromonab-CD3.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Assorbimento*

Pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbita ed i livelli di picco sierico sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media viene assorbito il 34% della dose somministrata per bocca, con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante di pravastatina è identico sia che essa venga assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% di pravastatina subisce una prima estrazione dal circolo a livello epatico, che è il principale sito della sua azione e il principale sito della sintesi del colesterolo e della eliminazione del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che pravastatina viene trasportata negli epatociti e, in misura sostanzialmente minore, nelle altre cellule.

Alla luce di questo sostanziale primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

### *Distribuzione*

Circa il 50% di pravastatina presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

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

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

Pravastatina non viene significativamente metabolizzata dal citocromo P450 né sembra essere un substrato o un inibitore della P-glicoproteina ma piuttosto un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo somministrazione orale, il 20% della dose iniziale è eliminato con le urine ed il 70% con le feci. L'emivita plasmatica di eliminazione di pravastatina orale è compresa tra un'ora e mezzo e due ore.

Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminata per escrezione renale ed il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione di pravastatina è il metabolita isomerico 3- $\alpha$ -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica di pravastatina è 0,81 l/h/kg e la clearance renale è 0,38 l/h/kg indicando una secrezione tubulare.

### Popolazioni a rischio

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

Insufficienza renale: non è stata rilevata alcuna modificazione significativa in pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata possono condurre ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica a pravastatina ed ai suoi metaboliti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non ci sono altri rischi per il paziente, oltre quelli attesi, dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Studi a dosi ripetute indicano che pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi 50 volte o più della massima dose nell'uomo in mg/kg.

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

In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui topi utilizzando pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/die ( $\geq 310$  volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari in maschi e femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui ratti, ad una dose di 100 mg/kg/die (125 volte la massima dose nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellose, magnesio stearato, magnesio ossido, miscela colorante giallo (cellulosa microcristallina e ferro ossido giallo (E172)).

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.  
Conservare nel contenitore originale

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

APLACTIN 20 mg compresse: confezione da 10 o 28 compresse in blister.

APLACTIN 40 mg compresse: confezione da 14 o 28 compresse in blister.

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

F.I.R.M.A. S.p.A., Via di Scandicci 37 – Firenze

## 8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

APLACTIN 20 mg:

10 compresse: A.I.C. N° 027786021

28 compresse: A.I.C. N° 027786060

APLACTIN 40 mg

14 compresse: A.I.C. N° 027786033

28 compresse: A.I.C. N° 027786072

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

*APLACTIN 20 mg compresse:*

Data della prima autorizzazione: 1 marzo 1993

Data del rinnovo più recente: 1 marzo 2008

*APLACTIN 40 mg compresse:*

Data della prima autorizzazione: 6 aprile 1999

Data del rinnovo più recente: 1 marzo 2008

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO