

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina ratiopharm 10 mg compresse
Pravastatina ratiopharm 20 mg compresse
Pravastatina ratiopharm 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di pravastatina sodica.
Ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina sodica.
Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti con effetti noti

10 mg compresse:
Ogni compressa contiene 52,72 mg di lattosio.

20 mg compresse:
Ogni compressa contiene 105,46 mg di lattosio.

40 mg compresse:
Ogni compressa contiene 210,90 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresse da 10 mg:
compresa rotonda, leggermente convessa, rosa, screziata, con linea di frattura su entrambi i lati.

Compresse da 20 mg:
compresa rotonda, leggermente convessa, giallo tenue, con linea di frattura su entrambi i lati.

Compresse da 40 mg:
compresa rotonda, leggermente convessa, verde chiaro, con linea di frattura su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (per es. esercizio fisico, perdita di peso) è inadeguata.

Prevenzione primaria

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

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (IM), o angina instabile, e con livelli di colesterolo sia normali che aumentati, 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

Posologia

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

Ipercolesterolemia

L'intervallo di dosi raccomandato è 10-40 mg una volta al giorno. Poiché la risposta terapeutica compare entro una settimana e l'effetto completo di una data dose entro quattro settimane, si consiglia di effettuare controlli lipidici periodici, aggiustando di conseguenza la dose. La dose massima giornaliera è 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare

In tutti gli studi clinici di prevenzione su morbilità e mortalità, l'unica posologia presa in considerazione, come dose iniziale e dose di mantenimento, è stata di 40 mg al giorno.

Posologia dopo trapianto

Dopo **trapianto d'organo**, la dose iniziale raccomandata per i pazienti trattati con agenti immunosoppressori è di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). Sulla base della risposta lipidica, la dose può essere aggiustata, sotto stretto controllo medico, fino a 40 mg (vedere paragrafo 4.5).

Bambini e adolescenti (8-18 anni di età) affetti da ipercolesterolemia eterozigote familiare

La dose raccomandata è 10-20 mg una volta al giorno nella fascia di età 8-13 anni, poiché dosi maggiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e 10-40 mg al giorno nella fascia di età 14-18 anni (per bambine e adolescenti a possibile rischio gravidanza vedere paragrafo 4.6, per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani

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

Danno renale o compromissione epatica

In pazienti con danno renale da moderato a grave, o compromissione epatica significativa, la dose iniziale raccomandata è di 10 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata a seconda della risposta dei parametri lipidici e sotto osservazione medica.

Terapia concomitante

Gli effetti di riduzione dei livelli di colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-C) prodotti da Pravastatina ratiopharm risultano potenziati associando il farmaco ad una resina legante gli acidi biliari (per es. colestiramina, colestipolo). La pravastatina deve essere somministrata un'ora prima, o almeno quattro ore, dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti trattati con ciclosporina, associata o meno ad altri agenti immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina, una volta al giorno, e la titolazione a 40 mg deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

La pravastatina deve essere assunta per via orale, 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.
- 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 e precauzioni di impiego

Gli effetti della pravastatina non sono stati studiati in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia con pravastatina non è adatta quando l'ipercolesterolemia è dovuta ad un alto livello di Colesterolo HDL.

Come per altri inibitori del HMG-CoA reduttasi, l'uso concomitante di pravastatina e fibrati non è raccomandato.

Nei bambini in età prepuberale, il beneficio/rischio del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare il trattamento.

Disturbi epatici

Così come per altri agenti ipolipemizzanti, anche la pravastatina ha fatto registrare moderati aumenti delle transaminasi. Nella maggioranza dei casi, i livelli delle transaminasi sono tornati nella norma senza dover ricorrere all'interruzione del trattamento. Si raccomanda di porre particolare attenzione ai pazienti che manifestino un innalzamento dei livelli di

transaminasi, e di interrompere il trattamento qualora gli innalzamenti di alanina aminotrasferasi (ALT) ed aspartato aminotrasferasi (AST) siano persistenti e superiori di tre volte il limite superiore di normalità.

Vi sono state rare segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa pravastatina. Nel caso in cui lesioni epatiche sintomatiche gravi e/o iperbilirubinemia o ittero si verificano durante il trattamento con pravastatina, interrompere subito la terapia. Se non viene stabilita una eziologia alternativa, non riprendere la terapia con pravastatina.

Porre particolare attenzione nel caso di somministrazione di pravastatina a pazienti con anamnesi di epatopatie o forte consumo di alcool.

Disturbi muscolari

Come altri inibitori del HMG-CoA reduttasi (statine), anche la pravastatina è stata associata alla comparsa di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi.

La miopatia deve sempre essere presa in considerazione in pazienti trattati con statine che presentino sintomi muscolari ingiustificati, quali dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi. In tali casi si consiglia di misurare i livelli di creatin chinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta se i livelli di CK superano di 5 volte il limite superiore di normalità (\times ULN) e in presenza di sintomi clinici gravi. Molto raramente (circa 1 caso in oltre 100.000 anni/paziente), si registra rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente mortale, che colpisce l'apparato muscoloscheletrico, che può svilupparsi in qualsiasi momento del trattamento, ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiccia associata a un forte aumento nei livelli di CK (normalmente >30 o $40 \times$ ULN), che provoca mioglobinuria.

Il rischio di miopatia associata a statine sembra dipendere dall'esposizione e, quindi, può variare a seconda del singolo farmaco (a causa delle differenze di lipofilia e farmacocinetica), nonché in funzione della dose e del potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non esistano condizioni muscolari in cui la prescrizione di statine sia controindicata, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata (>65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e il danno renale, potrebbero aumentare il rischio di tossicità muscolare e, quindi, giustificare un'attenta valutazione del beneficio/rischio ed uno specifico monitoraggio clinico. In questi pazienti, prima dell'inizio della terapia con statine, è opportuno misurare i livelli di CK (vedere di seguito).

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

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla co-somministrazione di medicinali interagenti con essa, come ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi o niacina. Occasionalmente l'uso dei soli fibrati è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina con fibrati deve essere generalmente evitato. 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 la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando associati al trattamento con statine, i sintomi muscolari generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia.

Acido fusidico

Le statine, inclusa la pravastatina, non devono essere co-somministrate con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti per i quali l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato indispensabile, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statine in combinazione (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico se avvertono qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

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

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di pravastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione soltanto caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Sono stati segnalati casi di miopatia, inclusa rabdomiolisi, durante la terapia con pravastatina in co-somministrazione con colchicina, e deve essere utilizzata cautela nel prescrivere pravastatina con colchicina (vedere paragrafo 4.5).

Livelli di CK e loro interpretazione

Nei pazienti asintomatici in terapia con statine non è necessario il monitoraggio di routine dei livelli di 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, durante la terapia, in pazienti che presentino sintomi muscolari, come descritto di seguito. Qualora i livelli basali di CK fossero considerevolmente elevati (>5 x ULN), la misurazione dei livelli deve essere ripetuta dopo 5-7 giorni per confermare i risultati. I livelli di CK devono essere interpretati nell'ambito di

altri fattori potenziali che possono causare un danno muscolare transitorio, come esercizio fisico eccessivo o trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento

Porre cautela in pazienti con fattori predisponenti, quali danno renale, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, anamnesi personale o familiare di malattie muscolari ereditarie, abuso di alcool. In questi casi si devono misurare i livelli di CK prima dell'inizio della terapia. Si deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di CK prima dell'inizio del trattamento anche nei pazienti di età superiore a 70 anni, specialmente in presenza di altri fattori predisponenti. Se, all'inizio della terapia, i livelli di CK sono notevolmente elevati ($>5 \times \text{ULN}$), non si deve iniziare il trattamento e si deve valutare nuovamente questo parametro dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono anche essere utili come riferimento nel caso in cui si presenti un ulteriore aumento durante la terapia con statine.

Durante il trattamento

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente la comparsa di qualsiasi dolore, iperestesia, debolezza o crampi muscolari ingiustificati. In tali casi è necessario misurare i livelli di CK. Se viene individuato un livello di CK significativo ($>5 \times \text{ULN}$), la terapia con statine deve essere interrotta. Se si manifestano sintomi muscolari gravi che causano malessere quotidiano, si deve considerare la possibilità di interrompere la terapia, anche se i livelli di CK risultano $\leq 5 \times \text{ULN}$. Se i sintomi regrediscono e i livelli di CK tornano alla normalità, è possibile considerare la possibilità di reintrodurre la statina alla dose più bassa, sotto stretto monitoraggio. Se in questi pazienti si sospetta la presenza di una malattia muscolare ereditaria, la ripresa della terapia con statine non è raccomandata.

Polmonite interstiziale

Sono stati segnalati, con alcune statine, casi eccezionali di polmonite interstiziale durante il trattamento a lungo termine (vedere il paragrafo 4.8). I sintomi possono comprendere dispnea, tosse non produttiva e un peggioramento generale dello stato di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato polmonite interstiziale, il trattamento con la statina deve essere sospeso.

Diabete Mellito

Alcune evidenze indicano che le statine, come classe farmacologica, aumentano la glicemia e, in alcuni pazienti ad elevato rischio di sviluppare diabete, possono causare un livello di iperglicemia tale da richiedere una terapia antidiabetica. Tale rischio, comunque, è controbilanciato dalla riduzione, dovuta alle statine, del rischio vascolare e, pertanto, non costituisce un motivo valido per interrompere il trattamento. I pazienti a rischio (livello di glucosio a digiuno compreso tra 5,6 e 6,9 mmol/L, IMC $>30\text{kg/m}^2$, elevati livelli di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico, in conformità alle linee guida nazionali.

Lattosio

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.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fibrati

L'uso di fibrati in monoterapia è occasionalmente associato a miopatia. Quando i fibrati sono stati somministrati in concomitanza ad altre statine, è stato rilevato un aumento del rischio di eventi muscolari avversi, quali la rabdomiolisi. Non è possibile escludere la comparsa di questi eventi avversi con la pravastatina; quindi, in generale, l'associazione di pravastatina e fibrati (p.es. gemfibrozil, fenofibrato) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti per i quali tale associazione si rendesse necessaria, si dovrà effettuare un attento monitoraggio clinico e dei livelli di CK.

Colestiramina/Colestipolo

La somministrazione concomitante ha dato luogo a una diminuzione della biodisponibilità della pravastatina di circa il 40-50%. Non è stata rilevata alcuna diminuzione clinicamente significativa della biodisponibilità e dell'efficacia terapeutica quando 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 ha portato ad un aumento di circa 4 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).

Antagonisti della vitamina K

Come per altri inibitori del HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati contemporaneamente con antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento della International Normalized Ratio (INR). La sospensione del trattamento o la diminuzione del dosaggio di pravastatina può risultare in una diminuzione dell'INR. In tali situazioni, è necessario un adeguato monitoraggio dell'INR.

Macrolidi

I macrolidi possono potenzialmente aumentare l'esposizione alla statina se usati in combinazione. La pravastatina deve essere usata con cautela in combinazione con gli antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina, roxitromicina) a causa del potenziale aumento del rischio di miopatie.

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 usare cautela nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

Warfarin e altri anticoagulanti

I parametri di biodisponibilità allo stato stazionario, per la pravastatina, non hanno subito alterazioni dopo la somministrazione con warfarin. La somministrazione cronica dei due farmaci non ha modificato l'azione anticoagulante del warfarin.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) nei pazienti trattati con questa associazione.

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

Colchicina

Precauzioni di impiego: A causa dell'aumento del rischio di miopatia/rabdomiolisi è raccomandato un monitoraggio clinico e biologico, specialmente quando si inizia una terapia di associazione tra pravastatina e colchicina.

Acido nicotinico

Il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante delle statine con l'acido nicotinico. In uno studio, pazienti cinesi che assumevano insieme acido nicotinico e laropirant in concomitanza con simvastatina hanno riportato una più alta incidenza di miopatia e rabdomiolisi rispetto ai pazienti caucasici.

Rifampicina

In uno studio di interazione in cui la pravastatina era somministrata insieme alla rifampicina, è stato osservato un aumento di circa 3 volte nell'AUC e nella C_{max} della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono somministrate nello stesso momento.

Lenalidomide

Quando le statine sono somministrate in combinazione con lenalidomide c'è un aumento del rischio di rabdomiolisi. Deve essere garantito un maggiore monitoraggio clinico e biologico in particolare durante le prime settimane di trattamento.

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450

Il metabolismo della pravastatina da parte del citocromo P450 non è clinicamente significativo. Ecco perché, come è stato osservato con altre statine, i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o i suoi inibitori, possono essere aggiunti ad un regime stabile di pravastatina senza indurre cambiamenti significativi nei livelli plasmatici di pravastatina. L'assenza di interazioni farmacocinetiche significative con la pravastatina è stata dimostrata per diversi prodotti, in particolare per i substrati/inibitori di CYP3A4 (per es. diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori

della proteasi, succo di pompelmo) e per gli inibitori di CYP2C9 (per es. fluconazolo).

Altri medicinali

Negli studi di interazione, non sono state osservate differenze statisticamente significative di biodisponibilità quando la pravastatina è stata somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (se somministrati un'ora prima della 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 il concepimento è improbabile e dopo averle informate dei rischi potenziali. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti fertili, al fine di assicurare un'appropriata comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente sta progettando una gravidanza, o rimane incinta, il medico deve esserne informato immediatamente e la somministrazione di pravastatina deve essere interrotta in considerazione dei danni potenziali per il feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte materno e, pertanto, 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

La pravastatina non influisce, o influisce in modo trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere presente che, durante il trattamento, possono manifestarsi capogiri e disturbi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: 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 decrescente di gravità.

Sperimentazioni cliniche

La pravastatina è stata studiata, alla dose di 40 mg, in sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, con oltre 21.000 pazienti trattati con pravastatina (n = 10.764) o placebo (n = 10.719), che rappresentano oltre 47.000 paziente/anni di esposizione alla pravastatina. Oltre 19.000 pazienti sono stati seguiti per un tempo mediano di 4,8-5,9 anni.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nessuna di queste si è verificata ad un tasso in eccesso dello 0,3% nel gruppo con pravastatina rispetto al gruppo con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: capogiri, cefalea, disturbo del sonno, insonnia.

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della vista (visione offuscata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea, orticaria, anomalie del cuoio capelluto/capelli (inclusa alopecia).

Patologie renali e urinarie:

Non comune: minzione anormale (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: affaticamento.

Eventi di particolare rilevanza clinica

Effetti muscolo-scheletrici

Negli studi clinici sono stati segnalati effetti sul muscolo scheletrico, ad es. dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. Il tasso 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 "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" e "Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" sono risultati 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).

Effetti epatici

Sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate, con frequenza simile ($\leq 1,2\%$), marcate anomalie di ALT e AST ($> 3 \times \text{ULN}$) in entrambi i gruppi trattati.

Post-marketing

Oltre a quanto specificato sopra, dopo l'immissione in commercio della pravastatina sono stati segnalati i seguenti effetti avversi:

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare dopo uso prolungato, parestesia.

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non comune: disturbi tendinei, specificamente tendinite, a volte complicati da rottura.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazione di fotosensibilità

Molto raro: dermatomiosite

Non nota: eruzione cutanea inclusa eruzione lichenoidale

Effetti di classe:

- Incubi
- Perdita della memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di patologia polmonare interstiziale, in particolare con la 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, IMC > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Patologie del sistema muscoloscheletrico

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

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, i casi di sovradosaggio con pravastatina sono stati limitati. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato sintomaticamente e, se necessario, devono essere adottate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica

Agenti modificanti i lipidi, non associati/inibitori del HMG CoA reduttasi.

Codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio precoce, e limitante la velocità, della biosintesi del colesterolo ed esplica il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, l'inibizione competitiva, reversibile e specifica, del HMG-CoA reduttasi produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Ciò porta ad un aumento nel numero di recettori LDL sulla superficie delle cellule e potenzia il catabolismo mediato dai recettori e la clearance del LDL-C circolante.

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

Sia in pazienti sani che in quelli affetti da ipercolesterolemia, la pravastatina sodica ha indotto una diminuzione dei seguenti valori lipidici: colesterolo totale, LDL-C, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi, mentre sono aumentati il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione primaria

Il WOSCOPS è uno studio randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, condotto su 6595 pazienti maschi di età compresa fra 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]), in assenza di IM pregresso, trattati per un tempo medio di 4,8 anni con 40 mg/die di pravastatina, o placebo, in aggiunta alla dieta. In pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno rivelato:

- una diminuzione del rischio di mortalità per coronaropatie e di IM non fatale (riduzione del rischio relativo [RRR] del 31%; $p=0,0001$ con rischio assoluto pari a 7,9% nel gruppo placebo e 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sul tasso di tali eventi cardiovascolari si evidenziano a partire dal sesto mese di trattamento;
- diminuzione nel numero totale di morti causate da un evento cardiovascolare (RRR 32%; $p=0,03$);
- prendendo in considerazione i fattori di rischio, è stato comunque osservato, tra i pazienti trattati con pravastatina, un RRR della mortalità totale del 24% ($p=0,039$);
- diminuzione del rischio relativo di essere sottoposti a interventi di rivascularizzazione miocardica (intervento di bypass arterocoronarico, o angioplastica coronarica) pari al 37% ($p=0,009$), e di essere sottoposti ad angiografia coronarica pari al 31% ($p=0,007$).

I benefici del trattamento sulle condizioni sopra descritte non sono noti in pazienti oltre i 65 anni, i quali non sono stati inclusi nello studio.

In questo studio, l'assenza di dati relativi a pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiori a 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane non ha permesso di stabilire i benefici portati dalla pravastatina in questo tipo di paziente.

Prevenzione secondaria

Lo studio LIPID è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, in cui sono stati paragonati gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) verso placebo in 9014 pazienti di età compresa fra 31 e 75 anni, con durata media di trattamento di 5,6 anni, caratterizzati da livelli di colesterolo sierico da normali a 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 livelli di trigliceridi variabili fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l], e con anamnesi di IM, o angina pectoris instabile, nei precedenti 3-36 mesi.

Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente il rischio relativo di morte per malattia coronarica (CHD) del 24% ($p=0,0004$, con un rischio assoluto pari a 6,4% nel gruppo con placebo e 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (sia morte per CHD sia infarto IM non fatale) del 24% ($p < 0,0001$) e il rischio relativo di infarto del miocardio, fatale o non fatale, del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno rivelato:

- una riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 23% ($p < 0,0001$) e di mortalità cardiovascolare del 25% ($p < 0,0001$);
- riduzione del rischio di essere sottoposti a interventi di rivascularizzazione miocardica (innesto di bypass arterioso coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 20% ($p < 0,0001$);
- riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p=0,048$).

Lo studio CARE è uno studio randomizzato, in doppio cieco, verso placebo, in cui sono stati paragonati gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per CHD e sul IM non fatale, per una media di 4,9 anni, su 4159 pazienti, con età compresa tra 21 e 75 anni, con livelli normali di colesterolo totale (colesterolo medio totale basali < 240 mg/dl) e che avevano subito un IM nei 3-20 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- il tasso di un secondo evento coronarico (sia morte per malattia coronarica sia infarto del miocardio) del 24% ($p=0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di essere sottoposti a interventi di rivascularizzazione (innesto di bypass arterioso coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 27% ($p < 0,001$).

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

I benefici del trattamento sulle condizioni sopra descritte non sono noti in pazienti oltre i 75 anni d'età, i quali non sono stati inclusi negli studi CARE e LIPID.

L'assenza di dati relativi a pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiori a 4 mmol/l (3,5 g/l) o più di 5 mmol/l (4.45 g/l) dopo una dieta di 4 o 8 settimane, rispettivamente, negli studi CARE e LIPID, non ha permesso di stabilire i benefici portati dalla pravastatina in questo tipo di paziente.

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

Trapianto di cuore e reni

L'efficacia della pravastatina in pazienti trattati con agenti immunosoppressori dopo:

- trapianto cardiaco è stata valutata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato ($n = 97$). I pazienti sono stati trattati con, o senza, pravastatina (20-40 mg) e con un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con

pravastatina ha ridotto significativamente il tasso di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica ad un anno, ha migliorato la sopravvivenza ad un anno ($p = 0,025$) e abbassato il rischio di vasculopatie coronariche dopo trapianto, come dimostrato tramite angiografia e autopsia ($p = 0,049$).

- trapianto renale è stata valutata in uno studio prospettico non controllato e non randomizzato ($n = 48$) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati con o senza pravastatina (20 mg) e con un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisone. Dopo trapianto di reni, la pravastatina ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo che l'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia, nonché l'uso di iniezioni in bolo di prednisolone e Muromonab-CD3.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (8-18 anni)

È stato condotto uno studio clinico in doppio cieco, verso placebo, della durata di 2 anni, su 214 pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia eterozigote familiare. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo ($n = 63$), o con 20 mg/die di pravastatina ($n = 65$), e gli adolescenti (14-18 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo ($n = 45$), o con 40 mg/die di pravastatina ($n = 41$).

L'inclusione in questo studio richiedeva un genitore con una diagnosi clinica, o molecolare, di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale di C-LDL era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) nel gruppo trattato con pravastatina (intervallo 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo trattato con placebo (intervallo 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Similmente all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina, l'analisi dei dati combinati di bambini ed adolescenti ha mostrato una significativa riduzione percentuale media del C-LDL (-22,9%) e anche del colesterolo totale (-17,2%).

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. Il livello medio raggiunto dal C-LDL era di 186 mg/dl (4,8 mmol) (intervallo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina, rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non si sono riscontrate, rispetto al placebo, differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)]. Non si sono riscontrate differenze di sviluppo, modificazioni del volume testicolare o differenze del punteggio Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio nel determinare una differenza tra i due gruppi di trattamento è stata bassa.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La pravastatina viene somministrata per via orale nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbita; i livelli di picco sierico vengono raggiunti in

1/1,5 ore dopo l'ingestione. In media, il 34% della dose somministrata per via orale viene assorbito, con biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale causa una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipolipemizzante della pravastatina, se assunta con o senza cibo, rimane invariato.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce un'estrazione di primo passaggio a livello epatico, che è il sito d'azione principale della pravastatina ed il sito principale della sintesi del colesterolo e della clearance del LDL-C. Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata all'interno degli epatociti e, in misura sostanzialmente minore, nelle altre cellule.

Dato questo sostanziale primo passaggio a livello epatico, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno un valore predittivo limitato relativamente all'effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione

Il legame della pravastatina con le proteine plasmatiche è pari a circa il 50%.

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 misura significativa dal citocromo P450 e non sembra neppure essere un substrato, o un inibitore, della glicoproteina P, ma piuttosto un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato attraverso l'urina e il 70% attraverso le feci. L'emivita di eliminazione plasmatica della pravastatina somministrata per via orale è di 1,5/2 ore. Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato per via renale e il 53% per via biliare e biotrasformazione. Il principale prodotto di degradazione della pravastatina è il metabolita 3- α -idrossi isomero. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione del HMG-CoA reduttasi che va da un decimo ad un quarantesimo di quella del composto originale. La clearance sistemica della pravastatina è 0,81 l/h/kg e la clearance renale è 0,38 l/h/kg, indicando una secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio

Soggetti pediatrici: i valori medi di C_{max} e AUC della pravastatina nei soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso, sono risultati simili a quelli osservati negli adulti dopo somministrazione orale di 20 mg.

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

Danno renale: non sono state osservate modifiche significative in pazienti con lieve danno renale. Tuttavia, l'insufficienza renale grave, o moderata, può portare ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e 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 con dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi pari, o superiori, a 50 volte la dose massima mg/kg nell'uomo.

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

In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni condotto su topi trattati con pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima mg/kg nell'uomo), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi dell'incidenza di carcinomi epatocellulari nei maschi e nelle femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di carcinogenesi della durata di due anni condotto su ratti trattati con pravastatina alla dose di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato, solo nei maschi, un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari.

Quando somministrata a ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita) a dosi da 5 a 45 mg/kg/die, è stato osservato assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina pari o superiori di circa 1 volta (AUC) la dose massima pediatrica e adolescenziale di 40 mg.

A livelli di pravastatina circa ≥ 2 volte (AUC) della dose umana di 40 mg, sono stati osservati cambiamenti neurocomportamentali (potenziata risposta di sobbalzo e aumentati errori di apprendimento nel labirinto d'acqua). Nessun assottigliamento del corpo calloso è stato osservato nei ratti trattati per 3 mesi con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a partire da 35 giorni dopo la nascita, e questo suggerisce una potenziata sensibilità nei ratti più giovani. La causa e l'importanza dell'assottigliamento del corpo calloso e gli effetti neurocomportamentali nei ratti giovani sono sconosciuti.

Gli endpoints relativi all'alterazione dello sperma ed alla riduzione della fertilità nei maschi sono stati osservati a dosi pari a 335 volte (AUC) della dose umana. Per gli endpoints riproduttivi la soglia NOEL (livelli a quali non si osservano effetti) sono stati pari a 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

10 mg

Lattosio
Povidone (PVP K-30)
Crospovidone
Calcio fosfato dibasico (E341)
Ferro ossido rosso (E172)
Sodio stearil fumarato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E466)

20 mg

Lattosio
Povidone (PVP K-30)
Crospovidone
Calcio fosfato dibasico (E341)
Ferro ossido giallo (E172)
Sodio stearil fumarato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E466)

40 mg

Lattosio
Povidone (PVP K-30)
Crospovidone
Calcio fosfato dibasico (E341)
Giallo chinolina (E104)
Blu brillante FCF (E133)
Sodio stearil fumarato
Cellulosa microcristallina (E460)
Croscarmellosa sodica (E466)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mg:

Blister in PVC-PE-PVDC/Alu in astucci da 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 compresse.

Confezioni ospedaliere da 50 **x1** compresse in confezioni a dose singola.

20 mg:

Blister in PVC-PE-PVDC/Alu in astucci da 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 compresse.

Confezioni ospedaliere da 50 x1 compresse in confezioni a dose singola.

40 mg:

Blister in PVC-PE-PVDC/Alu in astucci da 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 compresse.

Confezioni ospedaliere da 50x1 compresse in confezioni a dose singola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano - Italia

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

10 mg compresse 20 compresse - AIC 037517012
10 mg compresse 28 compresse - AIC 037517024
10 mg compresse 30 compresse - AIC 037517036
10 mg compresse 50 compresse - AIC 037517048
10 mg compresse 56 compresse - AIC 037517051
10 mg compresse 84 compresse - AIC 037517063
10 mg compresse 98 compresse - AIC 037517075
10 mg compresse 100 compresse - AIC 037517087
10 mg compresse 200 compresse - AIC 037517099
10 mg compresse 50x1 compresse - AIC 037517101 (confezione ospedaliera)
20 mg compresse 10 compresse - AIC 037517113
20 mg compresse 20 compresse - AIC 037517125
20 mg compresse 28 compresse - AIC 037517137
20 mg compresse 30 compresse - AIC 037517149
20 mg compresse 50 compresse - AIC 037517152
20 mg compresse 56 compresse - AIC 037517164
20 mg compresse 84 compresse - AIC 037517176
20 mg compresse 98 compresse - AIC 037517188
20 mg compresse 100 compresse - AIC 037517190
20 mg compresse 200 compresse - AIC 037517202
20 mg compresse 50x1 compresse - AIC 037517214 (confezione ospedaliera)
40 mg compresse 14 compresse - AIC 037517226
40 mg compresse 20 compresse - AIC 037517238
40 mg compresse 28 compresse - AIC 037517240
40 mg compresse 30 compresse - AIC 037517253
40 mg compresse 50 compresse - AIC 037517265

40 mg compresse 56 compresse - AIC 037517277
40 mg compresse 84 compresse - AIC 037517289
40 mg compresse 98 compresse - AIC 037517291
40 mg compresse 100 compresse - AIC 037517303
40 mg compresse 200 compresse - AIC 037517315
40 mg compresse 50x1 compresse - AIC 037517327 (confezione ospedaliera)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 dicembre 2007
Data del rinnovo più recente: 20 settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco