

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELECTIN 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di pravastatina sale sodico.

Ogni compressa contiene 64,95 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore giallo, biconvessa a forma di capsula, con barra di frattura, con "10" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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 (IM) 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 Polosologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con SELECTIN, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipidemizzante che deve essere continuata durante il trattamento.

SELECTIN è somministrato per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg in un'unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto del dosaggio somministrato si ottiene entro quattro settimane, perciò si devono effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico ed il dosaggio deve essere aggiustato 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 iniziale e di mantenimento studiata è stata di 40 mg giornalieri.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva, **a seguito di trapianto d'organo**, si raccomanda una dose iniziale 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).

Bambini ed adolescenti (8-18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Il dosaggio raccomandato è di 10 - 20 mg in un'unica somministrazione giornaliera, 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). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio, a meno che non ci siano dei fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

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

Terapia concomitante: gli effetti ipolipidemizzanti di SELECTIN su colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipolo). SELECTIN deve essere somministrato 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 una volta al giorno ed il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 d'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).

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

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipidemizzanti, 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.

Vi sono state rare segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa pravastatina. In caso di lesioni epatiche sintomatiche serie e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con pravastatina, interrompere subito la terapia. Se non viene stabilita una eziologia alternativa non riprendere la terapia con 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 creatin chinasi (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 il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata (> 65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, 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).

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.

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.

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 rhabdomiolisi (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 valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

Sono stati segnalati casi di miopatia, inclusa rhabdomiolisi, 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

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di 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 ≤ 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 al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nel trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi d'esordio della malattia possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute in generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, il trattamento con statina deve essere interrotto.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto 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 kg/m², 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 prodotto contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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 rhabdomiolisi. 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 colestipolo non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico della 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 per altri inibitori dell' HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (es. warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento dell' International Normalised Ratio (INR). L'interruzione o la diminuzione del dosaggio di pravastatina può portare a una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è necessario un monitoraggio adeguato 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 fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

Warfarin ed altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità di pravastatina allo steady state non sono risultati alterati a seguito di somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

Acido fusidico: il rischio di miopia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, la terapia con pravastatina deve essere sospesa 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 miopia/rhabdomiolisi è raccomandato un monitoraggio clinico e biologico, specialmente quando si inizia una terapia di associazione tra pravastatina e colchicina.

Acido nicotinic: il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante delle statine con l'acido nicotinic. In uno studio, pazienti cinesi che assumevano insieme acido nicotinic e laropirant in concomitanza con simvastatina hanno riportato una più alta incidenza di miopatia e rhabdomiolisi 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 Cmax della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono somministrate nello stesso momento. Non è attesa nessuna interazione se la somministrazione è effettuata separatamente dopo almeno due ore.

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

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).

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 della pravastatina), acido nicotinic o probucol.

4.6 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. Si raccomanda una 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 (vedere paragrafo 4.3).

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 e alterazioni della vista.

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 decrescente di gravità.

Studi clinici: SELECTIN è stato studiato al dosaggio 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 paziente/anni di esposizione alla 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: vertigine, 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 delle vie 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: affaticabilità

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riportati 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 "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" e "Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (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).

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 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 riportati i seguenti eventi avversi:

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

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

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

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 l'eruzione lichenoide

Effetti di classe:

- Incubi

- Perdita di 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).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Frequenza 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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. PROPRIETA' 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 di LDL-C circolante.

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

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

Efficacia clinica

Prevenzione primaria

Lo studio 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 IM, trattati per una durata media di 4,8 anni ad un

dosaggio 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 IM 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 quando si tengono 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 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 IM 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 (CHD) 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 IM fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo della mortalità totale 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 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 CHD e sull'IM 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 IM 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 e LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro trattamento.

Trapianto cardiaco e renale

L'efficacia della 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 che di Muromonab-CD3.

Bambini ed adolescenti (8-18 anni)

E' stato condotto uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di oltre due anni, in 214 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=63) o con pravastatina 20 mg/die (n=65). 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 la diagnosi, clinica o molecolare, per uno dei genitori, di ipercolesterolemia familiare. I valori basali medi di C-LDL sono stati di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) nel gruppo pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Analogamente a quanto dimostrato in precedenza in studi di efficacia nell'adulto con pravastatina 20 mg, considerando l'analisi dei dati di entrambe le popolazioni (bambini e adolescenti), è stata dimostrata una significativa riduzione media del C-LDL pari al 22,9% e del colesterolo totale pari al 17,2%.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. Nel gruppo trattato con pravastatina si è raggiunto un livello medio di C-LDL pari a 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range 67-363 mg/dl [1,7 -9,4 mmol/l]) rispetto a un livello di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)]. Rispetto al placebo, non sono state osservate differenze nello sviluppo, modificazioni del volume testicolare e dell'indice di Tanner. La potenza statistica di questo studio a rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine del trattamento con pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e mortalità da adulto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbito 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 della pravastatina è identico sia che essa venga assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della 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 di LDL-C. 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 della pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipidizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione

Circa il 50% della 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.

Metabolismo 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 della 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 della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo ad un quarantesimo 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 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 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 alla 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 (≥ 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 un dosaggio 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.

Quando somministrata a ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita [PND]), 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 di circa 2 volte (AUC) la 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 con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a

partire da PND 35 per 3 mesi 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 sperma alterato e ridotta fertilità nei maschi sono stati osservati a 335 volte (AUC) la dose umana. Per gli endpoints riproduttivi la soglia NOEL (effetto-non-osservato) sono stati di 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 98, 100, 200 e 280 compresse.

E' 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

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC No. 027297023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2005

10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELECTIN 20 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina sale sodico.

Ogni compressa contiene 129,90 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore giallo, biconvessa a forma di capsula, con barra di frattura, con "20" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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 (IM) 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 Polosologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con SELECTIN, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipidemizzante che deve essere continuata durante il trattamento.

SELECTIN è somministrato per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg in un'unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto del dosaggio somministrato si ottiene entro quattro settimane, perciò si devono effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico ed il dosaggio deve essere aggiustato 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 iniziale e di mantenimento studiata è stata di 40 mg giornalieri.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva, **a seguito di trapianto d'organo**, si raccomanda una dose iniziale 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).

Bambini ed adolescenti (8-18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Il dosaggio raccomandato è di 10 - 20 mg in un'unica somministrazione giornaliera, 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). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio, a meno che non ci siano dei fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

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

Terapia concomitante: gli effetti ipolipidemizzanti di SELECTIN su colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipolo). SELECTIN deve essere somministrato 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 una volta al giorno ed il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- 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 d'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).

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

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipidemizzanti, 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.

Vi sono state rare segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa pravastatina. In caso di lesioni epatiche sintomatiche serie e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con pravastatina, interrompere subito la terapia. Se non viene stabilita una eziologia alternativa non riprendere la terapia con 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 creatin chinasi (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 il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata (> 65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, 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).

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.

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.

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 rhabdomiolisi (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 valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

Sono stati segnalati casi di miopatia, inclusa rhabdomiolisi, 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

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di 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 ≤ 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 al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nel trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi d'esordio della malattia possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute in generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, il trattamento con statina deve essere interrotto.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto 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 kg/m², 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 prodotto contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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 rhabdomiolisi. 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 colestipolo non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico della 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 per altri inibitori dell' HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (es. warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento dell' International Normalised Ratio (INR). L'interruzione o la diminuzione del dosaggio di pravastatina può portare a una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è necessario un monitoraggio adeguato 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 fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

Warfarin ed altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità di pravastatina allo steady state non sono risultati alterati a seguito di somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

Acido fusidico: il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, la terapia con pravastatina deve essere sospesa 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 nicotinic: il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante delle statine con l'acido nicotinic. In uno studio, pazienti cinesi che assumevano insieme acido nicotinic e laropirant in concomitanza con simvastatina hanno riportato una più alta incidenza di miopatia e rhabdomiolisi 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 Cmax della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono somministrate nello stesso momento. Non è attesa nessuna interazione se la somministrazione è effettuata separatamente dopo almeno due ore.

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

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).

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 della pravastatina), acido nicotinic o probucol.

4.6 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. Si raccomanda una 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 (vedere paragrafo 4.3).

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 e alterazioni della vista.

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 decrescente di gravità.

Studi clinici: SELECTIN è stato studiato al dosaggio 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 paziente/anni di esposizione alla 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: vertigine, 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 delle vie 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: affaticabilità

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riportati 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 "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" e "Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (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).

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 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 riportati i seguenti eventi avversi:

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

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

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

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 l'eruzione lichenoide

Effetti di classe:

- Incubi

- Perdita di 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).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Frequenza 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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. PROPRIETA' 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 di LDL-C circolante.

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

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

Efficacia clinica

Prevenzione primaria

Lo studio 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 IM, trattati per una durata media di 4,8 anni ad un dosaggio 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 IM 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 quando si tengono 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 rivascolarizzazione 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 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 IM 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 (CHD) 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 IM fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo della mortalità totale 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 rivascolarizzazione 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 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 CHD e sull'IM 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 IM 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 e LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro trattamento.

Trapianto cardiaco e renale

L'efficacia della 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 che di Muromonab-CD3.

Bambini ed adolescenti (8-18 anni)

E' stato condotto uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di oltre due anni, in 214 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=63) o con pravastatina 20 mg/die (n=65). 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 la diagnosi, clinica o molecolare, per uno dei genitori, di ipercolesterolemia familiare. I valori basali medi di C-LDL sono stati di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) nel gruppo pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Analogamente a quanto dimostrato in precedenza in studi di efficacia nell'adulto con pravastatina 20 mg, considerando l'analisi dei dati di entrambe le popolazioni (bambini e adolescenti), è stata dimostrata una significativa riduzione media del C-LDL pari al 22,9% e del colesterolo totale pari al 17,2%.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. Nel gruppo trattato con pravastatina si è raggiunto un livello medio di C-LDL pari a 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range 67-363 mg/dl [1,7 -9,4 mmol/l]) rispetto a un livello di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)]. Rispetto al placebo, non sono state osservate differenze nello sviluppo, modificazioni del volume testicolare e dell'indice di Tanner. La potenza statistica di questo studio a rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine del trattamento con pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e mortalità da adulto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbito 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 della pravastatina è identico sia che essa venga assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della 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 di LDL-C. 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 della pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione

Circa il 50% della 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.

Metabolismo 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 della 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 della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo ad un quarantesimo 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 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 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 alla 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 (≥ 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 un dosaggio 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.

Quando somministrata a ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita [PND]), 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 di circa 2 volte (AUC) la 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 con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a

partire da PND 35 per 3 mesi 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 sperma alterato e ridotta fertilità nei maschi sono stati osservati a 335 volte (AUC) la dose umana. Per gli endpoints riproduttivi la soglia NOEL (effetto-non-osservato) sono stati di 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 98, 100, 200 e 280 compresse.

E' 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

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC No. 027297011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2005

10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SELECTIN 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sale sodico.

Ogni compressa contiene 259,80 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore giallo, biconvessa a forma di capsula, con o senza barra di frattura, con "40" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

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 (IM) 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 Polosologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con SELECTIN, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipidemizzante che deve essere continuata durante il trattamento.

SELECTIN è somministrato per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg in un'unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto del dosaggio somministrato si ottiene entro quattro settimane, perciò si devono effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico ed il dosaggio deve essere aggiustato 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 iniziale e di mantenimento studiata è stata di 40 mg giornalieri.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva, **a seguito di trapianto d'organo**, si raccomanda una dose iniziale 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).

Bambini ed adolescenti (8-18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote

Il dosaggio raccomandato è di 10 - 20 mg in un'unica somministrazione giornaliera, 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). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio, a meno che non ci siano dei fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

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

Terapia concomitante: gli effetti ipolipidemizzanti di SELECTIN su colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipolo). SELECTIN deve essere somministrato 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 una volta al giorno ed il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- 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 d'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).

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

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipidemizzanti, 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.

Vi sono state rare segnalazioni postmarketing di insufficienza epatica fatale e non fatale in pazienti che assumevano statine, inclusa pravastatina. In caso di lesioni epatiche sintomatiche serie e/o iperbilirubinemia o ittero durante il trattamento con pravastatina, interrompere subito la terapia. Se non viene stabilita una eziologia alternativa non riprendere la terapia con 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 creatin chinasi (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 il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata (> 65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, 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).

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.

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.

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 valutata soltanto caso per caso 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

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di 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 ≤ 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 al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nel trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi d'esordio della malattia possono includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute in generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, il trattamento con statina deve essere interrotto.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto 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 kg/m², 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 prodotto contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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 rhabdomiolisi. 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 colestipolo non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico della 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 per altri inibitori dell' HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (es. warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento dell' International Normalised Ratio (INR). L'interruzione o la diminuzione del dosaggio di pravastatina può portare a una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è necessario un monitoraggio adeguato 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 fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

Warfarin ed altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità di pravastatina allo steady state non sono risultati alterati a seguito di somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

Acido fusidico: il rischio di miopatia, inclusa la rhabdomiolisi, può essere aumentato dall'uso concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni decessi) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, la terapia con pravastatina deve essere sospesa 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 nicotinic: il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante delle statine con l'acido nicotinic. In uno studio, pazienti cinesi che assumevano insieme acido nicotinic e laropiprant 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 Cmax della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono somministrate nello stesso momento. Non è attesa nessuna interazione se la somministrazione è effettuata separatamente dopo almeno due ore.

Lenalidomide: se 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: 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).

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 della pravastatina), acido nicotinic o probucol.

4.6 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. Si raccomanda una 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 (vedere paragrafo 4.3).

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 e alterazioni della vista.

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 decrescente di gravità.

Studi clinici: SELECTIN è stato studiato al dosaggio 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 paziente/anni di esposizione alla 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: vertigine, 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 delle vie 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: affaticabilità

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riportati 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 "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" e "Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (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).

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 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 riportati i seguenti eventi avversi:

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

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: rhabdomiolisi che può essere 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 l'eruzione lichenoide

Effetti di classe:

- Incubi
- Perdita di 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).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Frequenza 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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. PROPRIETA' 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 di LDL-C circolante.

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

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

Efficacia clinica

Prevenzione primaria

Lo studio 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 IM, trattati per una durata media di 4,8 anni ad un dosaggio 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 IM 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 quando si tengono 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 rivascolarizzazione 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 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 IM 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 (CHD) 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 IM fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo della mortalità totale 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 rivascolarizzazione 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 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 CHD e sull'IM 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 IM 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 rivascolarizzazione (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 e LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro trattamento.

Trapianto cardiaco e renale

L'efficacia della 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 che di Muromonab-CD3.

Bambini ed adolescenti (8-18 anni)

E' stato condotto uno studio in doppio cieco controllato verso placebo, della durata di oltre due anni, in 214 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I

bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo (n=63) o con pravastatina 20 mg/die (n=65). 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 la diagnosi, clinica o molecolare, per uno dei genitori, di ipercolesterolemia familiare. I valori basali medi di C-LDL sono stati di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) nel gruppo pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Analogamente a quanto dimostrato in precedenza in studi di efficacia nell'adulto con pravastatina 20 mg, considerando l'analisi dei dati di entrambe le popolazioni (bambini e adolescenti), è stata dimostrata una significativa riduzione media del C-LDL pari al 22,9% e del colesterolo totale pari al 17,2%.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. Nel gruppo trattato con pravastatina si è raggiunto un livello medio di C-LDL pari a 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range 67-363 mg/dl [1,7 -9,4 mmol/l]) rispetto a un livello di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)]. Rispetto al placebo, non sono state osservate differenze nello sviluppo, modificazioni del volume testicolare e dell'indice di Tanner. La potenza statistica di questo studio a rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine del trattamento con pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e mortalità da adulto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbito 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 della pravastatina è identico sia che essa venga assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della 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 di LDL-C. 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 della pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione

Circa il 50% della 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.

Metabolismo 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 della 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 della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo ad un quarantesimo 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 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 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 alla 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 (≥ 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 un dosaggio di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

Quando somministrata a ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita [PND]), 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 di circa 2 volte (AUC) la 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 con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a partire da PND 35 per 3 mesi 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 sperma alterato e ridotta fertilità nei maschi sono stati osservati a 335 volte (AUC) la dose umana. Per gli endpoints riproduttivi la soglia NOEL (effetto-non-osservato) sono stati di 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 98, 100, 200 e 280 compresse.

E' 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

Bristol-Myers Squibb S.r.l., Piazzale dell'Industria 40/46 - Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC No. 027297035

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

Dicembre 2005

10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco