

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto:

Una compressa rivestita con film contiene 104,60 mg di lattosio monoidrato e 1,06 mg di sodio.

Una compressa rivestita con film contiene 207,36 mg di lattosio monoidrato e 2,12 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

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

Compressa di colore giallo, a forma di capsula con "40" impresso su di un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento aggiuntivo alla dieta in pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (ad es. esercizio, riduzione di peso) è inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti con ipercolesterolemia di grado da moderato a grave e ad alto rischio di un primo evento cardiovascolare. Da somministrare in aggiunta alla dieta (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare nei pazienti con anamnesi di infarto miocardico (IM) o angina pectoris instabile che presentano livelli di colesterolo normali o aumentati, quale trattamento aggiuntivo per la correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento post-trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sotto terapia immunosoppressiva in seguito al trapianto di un organo solido (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con le compresse a base di pravastatina ed una volta escluse le cause secondarie dell'ipercolesterolemia il paziente deve essere posto a dieta standard ipocolesterolemica, che deve essere poi continuata durante il trattamento.

Posologia

Ipercolesterolemia

Il regime posologico raccomandato equivale a 10-40 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si ottiene dopo una settimana di trattamento e la massima risposta si raggiunge dopo quattro settimane, per cui

è necessario eseguire periodiche determinazioni del livello dei lipidi con corrispondente adattamento della posologia. La dose massima giornaliera è pari a 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare

In tutti gli studi clinici inerenti alla prevenzione della morbilità e mortalità, la pravastatina è stata studiata alla dose di 40 mg/die quale dose iniziale e di mantenimento.

Posologia dopo trapianto

In seguito ad un trapianto di organo si raccomanda una dose iniziale di 20 mg in pazienti trattati contemporaneamente con farmaci immunosoppressori (vedere paragrafo 4.5).

Sulla base della risposta dei parametri lipidici la dose può essere aggiustata fino a 40 mg sotto attenta supervisione medica (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica (da 8 a 18 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote

La dose raccomandata va da 10 a 20 mg una volta al giorno in pazienti da 8 a 13 anni, poiché dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e da 10 a 40 mg/die in pazienti da 14 a 18 anni (per quanto riguarda i bambini e le adolescenti in età fertile si veda il paragrafo 4.6; relativamente ai risultati dello studio si veda il paragrafo 5.1). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani

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

Compromissione della funzionalità renale o epatica

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg/die in pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado moderato o grave oppure con significativa compromissione della funzionalità epatica. La posologia può essere modificata, in relazione alla risposta dei parametri lipidici e sotto stretto controllo medico.

Terapia concomitante

Gli effetti ipolipemizzanti delle compresse di pravastatina sul colesterolo totale e sul colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati dalla concomitante somministrazione di resine che legano gli acidi biliari (ad es. colestiramina, colestipolo).

Le compresse di pravastatina devono essere somministrate un'ora prima o almeno quattro ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

In pazienti in terapia con ciclosporina e pravastatina, in associazione o meno con altri medicinali immunosoppressori, la posologia iniziale di pravastatina sodica sarà di 20 mg al dì ed il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg dovrà essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Le compresse di pravastatina vengono somministrate per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza concomitante assunzione di cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Malattia epatica attiva inclusi inspiegabili persistenti innalzamenti delle transaminasi sieriche con elevazione eccedente 3 volte il limite massimo di normalità (ULN) (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'impiego della pravastatina non è stato valutato in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia non è indicata nei casi in cui l'ipercolesterolemia è dovuta ad alti livelli di colesterolo HDL.

Come nel caso di altri inibitori della HMG-CoA-riduttasi, la combinazione di pravastatina con i fibrati non è raccomandata.

Il medico dovrà attentamente valutare i rischi ed i benefici di un trattamento in bambini prima della pubertà, prima di dare inizio alla terapia.

Disturbi epatici

Come nel caso di altri farmaci ipolipemizzanti sono stati osservati moderati innalzamenti dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei pazienti i livelli delle transaminasi epatiche ritornano ai livelli basali senza che si debba sospendere il trattamento.

I pazienti che presentano innalzamenti dei livelli di transaminasi devono essere seguiti con particolare attenzione e la terapia deve essere sospesa se gli aumenti di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) eccedono di tre volte il limite massimo di normalità e persistono nel tempo.

Vi sono state rare segnalazioni post marketing 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.

La pravastatina deve essere usata con cautela nei pazienti con una precedente storia di epatopatia e negli alcolisti.

Alterazioni a carico dei muscoli

Come nel caso di altri inibitori della HMG-CoA-Riduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di **mialgia**, **miopatia** e, molto raramente, **rabdomiolisi**. Una miopatia deve essere presa in considerazione 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 questi 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 paziente-anni) si è verificata rabdomiolisi accompagnata o meno da 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 delle sostanze attive (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 creatin chinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Il rischio e la gravità dei 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, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di pravastatina e acido fusidico deve essere valutata 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 prestare cautela in pazienti con fattori predisponenti come compromissione renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi i livelli di CK 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 avvertiti 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 notevolmente 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 fonte di disagio quotidiano, 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 alla dose più bassa e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, soprattutto con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Tipici aspetti possono includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento generale della salute (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcuni dati suggeriscono che le statine, come classe di aumento di glucosio nel sangue e, in alcuni pazienti, ad alto rischio di possibile diabete, possono produrre un livello di iperglicemia in cui è appropriato la cura delle forme di diabete. Questo rischio, tuttavia, è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con statine e quindi non deve essere un motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico e biochimico secondo le linee guida nazionali.

Pravastatina EG contiene lattosio e sodio

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

Sodio: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 della pravastatina; per questo motivo l'uso combinato di pravastatina e fibrati (es.: gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti per i quali tale associazione si rendesse necessaria, si richiede un attento monitoraggio clinico e il controllo dei livelli di CK.

Colestiramina/colestipolo

Quando somministrati contemporaneamente, si è osservata una diminuzione approssimativamente tra il 40 e il 50% della biodisponibilità della 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 alla pravastatina. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere superiore. Si raccomanda un monitoraggio 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

La biodisponibilità della pravastatina allo steady state non è risultata alterata a seguito di somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'attività 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/rhabdomiolisi è raccomandato un monitoraggio clinico e biologico, specialmente quando si inizia una terapia di associazione tra pravastatina e colchicina.

Acido nicotinico

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

Prodotti metabolizzati dal citocromo P450

La 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 nicotinico o probucolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La 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 potenziale rischio. Nelle adolescenti in età fertile si richiede speciale cautela ed è necessario accertarsi che esse abbiano compreso adeguatamente il rischio potenziale 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, e per tale motivo la pravastatina è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

La pravastatina non ha effetti, se non minimi, sulla capacità di guidare veicoli e 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 disturbi alla vista.

4.8 Effetti indesiderati

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

Studi clinici

La pravastatina è stata studiata 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 pazienti-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: capogiri, cefalea, disturbi del sonno, insonnia

Patologie dell'occhio

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

Patologie gastrointestinali

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

Patologie renali e urinarie

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: affaticamento

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico

Negli studi clinici sono stati riportati effetti sul sistema 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 effetti indesiderati:

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

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

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazione di fotosensibilità

Molto raro: dermatomiosite

Non nota: eruzione cutanea inclusa l'eruzione lichenoide

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.

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

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).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate a casi 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 necessarie.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'HMG-CoA riduttasi.

Codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. Primariamente, attraverso un'inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA riduttasi, la 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.

Secondariamente, la 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, la pravastatina sodica 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:

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 una dose di 40 mg una volta al giorno di pravastatina o di placebo in aggiunta alla dieta.

Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e 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 tenendo in considerazione i fattori di rischio, si osserva anche, tra i pazienti trattati con pravastatina, una RRR di morte per tutte le cause del 24% ($p = 0,039$);
- una riduzione nel rischio relativo di sottoporre il paziente a procedure di 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 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane, in questo studio il beneficio del trattamento con pravastatina non è stato 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 della 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 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 IM 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 di morte per tutte le cause del 23% ($p < 0,0001$) e di morte per cause cardiovascolari del 25% ($p < 0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di 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 della 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 4 mmol/l (3,5 g/l) o maggiori di 5 mmol/l (4,45 g/l) rispettivamente negli studi CARE e LIPID, dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, il beneficio del trattamento con pravastatina su detti pazienti non è stato stabilito.

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

Trapianto cardiaco e renale:

L'efficacia 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 la 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.

Popolazione pediatrica (da 8 a 18 anni di età):

Per due anni è stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo su 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati in un gruppo in cui veniva somministrato placebo ($n = 63$) ed in un gruppo a cui venivano somministrati 20 mg di pravastatina al giorno ($n = 65$) e gli adolescenti (14-18 anni) sono stati randomizzati in un gruppo in cui veniva somministrato placebo ($n = 45$) ed in un gruppo a cui venivano somministrati 40 mg di pravastatina al giorno ($n = 41$).

Presupposto per essere inclusi in questo studio era avere almeno un genitore con diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale di colesterolo LDL era 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nella pravastatina (da 151 a 405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e placebo (da 154 a 375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Si è verificata una significativa riduzione della percentuale media nel colesterolo LDL di -22,9 % ed anche nel colesterolo totale (-17,2%) dall'analisi dei dati di collegamento sia nei bambini che negli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina. Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. Il valore medio di colesterolo LDL ottenuto è stato 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervallo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al valore di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) ottenuto nel gruppo che riceveva placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state riscontrate differenze in alcuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] in relazione a placebo. Non si sono osservate differenze evolutive, modificazioni del volume testicolare o differenze negli score di accrescimento secondo Tanner in relazione a placebo. La capacità di questo studio nell'individuare una differenza tra i due gruppi di trattamento è stata bassa.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia a base di pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante 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 dell'eliminazione di LDL-C. Studi in vitro hanno dimostrato che la 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 l'effetto ipolipemizzante.

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 equivale a circa 0,5 l/kg.

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

Biotrasformazione ed eliminazione

La 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 eliminato 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 riduttasi 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:

Popolazione pediatrica

I valori medi C_{max} e AUC di pravastatina per soggetti pediatrici raggruppati per età e genere erano simili ai valori osservati negli adulti dopo somministrazione di una dose orale di 20 mg.

Danno epatico

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.

Compromissione renale

Non è stata rilevata alcuna modificazione significativa in pazienti con lieve compromissione renale. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata può 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 farmacologica.

Studi a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre epatotossicità e miopatia di vario grado; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi 50 volte o più superiori alla 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, a dosi 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 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

E460

Croscarmellosa sodica	E468
Macrogol 8000	
Copovidone	
Magnesio carbonato pesante	E504
Lattosio monoidrato	
Magnesio stearato	E470b
Silice colloidale anidra	E551
Ossido di ferro giallo	E172

Rivestimento della compressa

Opadry chiaro YS-5-7044 contenente:

Iprolosa	E463
Macrogol 400	
Macrogol 3350	
Ipromellosa	E464

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare ad una temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE-Alluminio o PVC/PVDC/Alluminio da 7, 10, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 98, 100 o 200 compresse

Blister in PVC/PCTFE-Alluminio o PVC/PVDC/Alluminio da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 98, 100 o 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682010
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682198
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 20 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682022
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682034
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682046
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682059
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI

AIC n. 037682061
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682073
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682085
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 200 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682097
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682109
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682200
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 14 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682212
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 20 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682111
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682123
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682135
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682147
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682150
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682162
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682174
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 200 cpr in Blister PVC/PCTFE-AI
AIC n. 037682186
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682224
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682236
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 20 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682248
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682251
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682263
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682275
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682287
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682299
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682301
PRAVASTATINA EG 20 mg compresse rivestite con film, 200 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682313
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 7 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682325
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 10 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682337
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 14 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682349
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 20 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682352
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 28 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682364
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 30 cpr in Blister PVC/PVDC-AI
AIC n. 037682376
PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 50 cpr in Blister PVC/PVDC-AI

AIC n. 037682388

PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 56 cpr in Blister PVC/PVDC-AI

AIC n. 037682390

PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 98 cpr in Blister PVC/PVDC-AI

AIC n. 037682402

PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 100 cpr in Blister PVC/PVDC-AI

AIC n. 037682414

PRAVASTATINA EG 40 mg compresse rivestite con film, 200 cpr in Blister PVC/PVDC-AI

AIC n. 037682426

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 Dicembre 2007 / 7 Gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco