

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Sandoz GmbH 10 mg compresse
Pravastatina Sandoz GmbH 20 mg compresse
Pravastatina Sandoz GmbH 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di pravastatina sodica.
Eccipienti con effetto noto:
ciascuna compressa contiene 4.8 mg di lattosio

Ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina sodica.
Eccipienti con effetto noto:
ciascuna compressa contiene 9.5 mg di lattosio

Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.
Eccipienti con effetto noto:
ciascuna compressa contiene 19.0 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Compresse ovali, screziate, di colore marrone chiaro, con linea di incisione su entrambi i lati e con impresso P 10 (o P 20 o P 40) su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e della dislipidemia mista, come coadiuvante della dieta, nei casi in cui la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (per esempio attività fisica, calo del peso) risulti inadeguata.

Prevenzione primaria

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

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare nei pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico o di 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 nei pazienti sottoposti a 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 il trattamento con le compresse di pravastatina, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e il paziente deve essere sottoposto a una dieta standard a basso contenuto lipidico, che deve protrarsi per tutta la durata della terapia.

Pravastatina deve essere somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, in concomitanza o meno con l'assunzione di cibo.

Ipercolesterolemia: la dose raccomandata è 10-40 mg di pravastatina sodica una volta al giorno. La risposta terapeutica è visibile entro una settimana, e l'effetto pieno di una determinata dose si manifesta entro quattro settimane; pertanto il livello dei lipidi deve essere controllato periodicamente e la posologia opportunamente adattata. La dose massima giornaliera di pravastatina sodica è pari a 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare: in tutti gli studi preventivi sulla morbilità e sulla mortalità, l'unica dose iniziale e di mantenimento studiata è stata quella di 40 mg di pravastatina sodica al giorno.

Posologia post-trapianto: nei pazienti che hanno subito un trapianto di organi e che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva la dose giornaliera raccomandata di pravastatina sodica è pari a 20 mg (vedere paragrafo 4.5).

In funzione della risposta dei parametri lipidici, e sotto stretta supervisione medica, il dosaggio di pravastatina sodica può essere aumentato fino a 40 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica

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

I range di dosaggio raccomandati sono di 10-20 mg una volta al giorno tra gli 8 e i 13 anni di età, poiché dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra i 14 e i 18 anni di età (per i bambini e adolescenti femmine in età fertile, vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1).

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico, a meno che non siano presenti fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica o renale

Nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o con insufficienza epatica di grado significativo, si raccomanda una dose iniziale giornaliera di pravastatina sodica pari a 10 mg. La posologia deve essere modificata in funzione della risposta dei parametri lipidici e sotto stretta supervisione medica.

Terapie concomitanti

Gli effetti di riduzione dei livelli di colesterolo totale e del colesterolo LDL prodotti da pravastatina sodica risultano potenziati se questa viene assunta in concomitanza con resine leganti gli acidi biliari (quali

colestiramina, colestipolo). In questi casi pravastatina deve essere somministrata un'ora prima o almeno quattro ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti che assumono ciclosporina, in combinazione o meno con altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina sodica una volta al giorno: un'eventuale titolazione a 40 mg deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- epatopatia attiva con persistenti e inspiegabili aumenti dei livelli delle transaminasi sieriche eccedenti il triplo del limite superiore normale (ULN – Upper Limit of Normal – vedere paragrafo 4.4);
- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di pravastatina non è stato valutato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia non è adatta quando l'ipercolesterolemia è dovuta a livelli elevati di colesterolo HDL.

Come per altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, la combinazione di pravastatina con fibrati non è raccomandata.

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

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

In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un uso prolungato di acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di co-somministrazione di Pravastatina Sandoz GmbH e acido fusidico deve essere presa in considerazione solo caso per caso e sotto stretta supervisione medica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini prima della pubertà, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere valutato dal medico prima dell'inizio del trattamento.

Patologie epatiche

Come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati osservati moderati incrementi dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi i livelli delle transaminasi sono ritornati ai valori normali senza che si rendesse necessario interrompere il trattamento.

Particolare attenzione è necessaria nei pazienti che sviluppano aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se l'incremento di alanina aminotransferasi (ALT) e di aspartato aminotransferasi (AST) supera di tre volte il limite superiore della norma e se persiste.

Particolare cautela è necessaria nel caso pravastatina venga somministrata a pazienti con anamnesi di patologie epatiche o che assumono notevoli quantità di alcool.

Malattia polmonare interstiziale

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati riportati con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Caratteristiche presenti possono includere dispnea, tosse non produttiva e un deterioramento della salute in generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente ha sviluppato la malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che la classe delle statine aumenta il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, può produrre un livello di iperglicemia tale per cui si rende necessaria una cura formale per il diabete. Questo rischio, tuttavia, è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e quindi non deve essere un motivo di interruzione del trattamento con le statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI >30 kg/m², aumento dei trigliceridi, ipertensione) devono essere controllati sia clinicamente che biochimicamente in accordo alle linee guida nazionali.

Patologie muscolari

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. La miopatia deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti in trattamento con statine che presentano disturbi muscolari non spiegabili quali dolore o dolorabilità, debolezza o crampi. In tali casi i livelli di creatina chinasi (CK) devono essere misurati (vedere di seguito).

La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta, quando i livelli di CK sono >5xULN o quando compaiono sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso ogni 100.000 paziente per anno) si manifesta rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta e potenzialmente fatale della muscolatura scheletrica, che può svilupparsi in qualsiasi momento in corso di terapia ed è caratterizzata dalla distruzione massiccia della muscolatura, insieme a un consistente incremento della CK (di solito >30 o 40xULN), che provoca mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine sembra essere dipendente dall'esposizione e pertanto può variare con singoli farmaci (a causa delle differenze nella lipofilità e nella farmacocinetica), incluso il dosaggio e le potenziali interazioni. Sebbene la prescrizione di statine non preveda controindicazioni per la muscolatura, alcuni fattori predisponenti possono incrementare il rischio di tossicità muscolare e giustificare pertanto un'attenta valutazione del rischio/beneficio e uno speciale monitoraggio clinico. In questi pazienti prima di iniziare la terapia con le statine è opportuno misurare il valore della CK (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante la terapia con statine vengono incrementati dalla contemporanea somministrazione di medicinali che interagiscono con queste ultime. L'utilizzo di fibrati in monoterapia è occasionalmente associato a miopatia. In genere l'uso combinato di statine e fibrati deve essere evitato. La co-somministrazione di statine e acido nicotinico deve essere effettuata con cautela. Un incremento dell'incidenza di miopatia è stato osservato anche nei pazienti che assumevano altre statine in combinazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Questo può essere imputabile a interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando associati alla terapia con statine, in genere i sintomi muscolari si risolvono in seguito alla sospensione della terapia stessa.

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

Misurazione della creatina chinasi e interpretazione

Il controllo di routine della creatina chinasi (CK) o dei livelli di altri enzimi muscolari non è consigliato nei pazienti asintomatici in terapia con statine. Tuttavia è consigliabile effettuare il dosaggio della CK prima di iniziare la terapia con statine nei pazienti con particolari fattori predisponenti e nei pazienti in cui si manifestano sintomi muscolari durante la terapia con statine, come descritto di seguito. Se sono significativamente elevati rispetto al basale ($>5xULN$), i livelli di CK devono essere rimisurati dopo circa 5-7 giorni, per confermare i risultati. Quando vengono misurati, i livelli di CK devono essere interpretati nell'ambito di altri potenziali fattori che possono causare danni muscolari transitori, come esercizio intenso o trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento

Particolare cautela è necessaria nei pazienti con fattori predisponenti, quali insufficienza renale, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare in seguito all'uso di statine o fibrati, anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o abuso di alcool. In questi casi, i livelli di CK devono essere misurati prima dell'inizio della terapia. Il dosaggio della CK deve anche essere valutato prima dell'inizio del trattamento nei pazienti di età superiore a 70 anni, soprattutto in considerazione della presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli di CK sono significativamente elevati rispetto al basale ($>5xULN$), il trattamento non deve essere iniziato e i valori devono essere misurati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli di base della CK possono anche essere utili come riferimento nel caso di un successivo incremento durante la terapia con statine.

Durante il trattamento

I pazienti devono essere istruiti affinché riferiscano prontamente la comparsa di sintomi muscolari inspiegabili, quali dolori, dolorabilità, debolezza o crampi. In questi casi è necessario misurare i livelli di CK. Qualora il livello di statine risulti notevolmente elevato ($>5xULN$), la terapia con statine deve essere interrotta. L'interruzione della terapia deve essere presa in considerazione anche qualora la sintomatologia muscolare sia grave e provochi disagio quotidiano, anche se i livelli di CK rimangono $\leq 5xULN$. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, è possibile prendere in considerazione la ripresa della terapia con statine al più basso dosaggio possibile e sotto attento monitoraggio. Se in tali pazienti si sospetta una malattia muscolare di natura ereditaria, la ripresa della terapia con statine non è raccomandata.

Avvertenze speciali sugli eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Fibrati

L'uso di fibrati in monoterapia è occasionalmente associato a miopatia. È stato riportato un incremento del rischio di eventi avversi muscolari, inclusa rhabdomiolisi, quando i fibrati sono stati somministrati in concomitanza con altre statine. Tali eventi avversi non possono essere esclusi con pravastatina; pertanto l'uso combinato di pravastatina e fibrati (come gemfibrozil e fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se tale associazione fosse considerata necessaria, nei pazienti sottoposti a tale regime è necessario un attento monitoraggio clinico e dei livelli di CK.

Colestiramina/colestipolo

L'assunzione contemporanea provoca una riduzione del 40-50% circa della biodisponibilità di pravastatina. Non è stata osservata alcuna riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o

dell'efficacia terapeutica nei casi in cui pravastatina sia stata assunta un'ora prima o quattro ore dopo la somministrazione di colestiramina, o un'ora prima dell'assunzione di colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

Acido fusidico

Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con le statine. Il meccanismo di questa interazione (se è di tipo farmacodinamico o farmacocinetico, o entrambi) è ancora sconosciuto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (tra cui alcuni decessi) in pazienti trattati con questa combinazione.

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

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina comporta un incremento di circa quattro volte dell'esposizione sistemica a pravastatina. In alcuni pazienti tuttavia l'incremento dell'esposizione a pravastatina può essere superiore. Si raccomanda il monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti che ricevono questo tipo di combinazione (vedere paragrafo 4.2).

Antagonisti della vitamina K

Come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'incremento della dose di pravastatina in pazienti trattati contemporaneamente con antagonisti della vitamina K (per esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può provocare un aumento del rapporto internazionale normalizzato (INR). L'interruzione o la diminuzione della dose di pravastatina può portare ad una diminuzione dell'INR. In queste situazioni è necessario un monitoraggio attento dell'INR.

I parametri di biodisponibilità allo stato stazionario per la pravastatina non sono stati modificati a seguito della somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due medicinali non ha prodotto cambiamenti nell'azione anticoagulante del warfarin.

Medicinali metabolizzati dal citocromo P450

Pravastatina non viene metabolizzata in maniera clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i medicinali che sono metabolizzati dal (o inibitori del) sistema del citocromo P450 possono essere somministrati in aggiunta a un regime stabile di pravastatina senza che ciò determini un cambiamento significativo nei livelli plasmatici di pravastatina, come avviene per altre statine. L'assenza di un'interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata chiaramente dimostrata per diversi medicinali, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, quali diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori delle proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (per esempio fluconazolo).

In uno di due studi sulle interazioni con pravastatina ed eritromicina, è stato osservato un incremento statisticamente significativo della AUC (70%) e della C_{max} (121%) di pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento significativo della AUC (110%) e della C_{max} (127%). Sebbene questi cambiamenti siano stati modesti, l'associazione di pravastatina con eritromicina o claritromicina deve essere effettuata con cautela.

Altri medicinali

Nel corso degli studi di interazione non sono state osservate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità quando pravastatina è stata somministrata in concomitanza con acido acetilsalicilico, antiacidi (quando assunti un'ora prima di pravastatina), acido nicotinico o probucolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo se tali pazienti non hanno molte probabilità di entrare in gravidanza e sono state informate del potenziale rischio. Particolare cautela è raccomandato alle adolescenti in età fertile per garantire la corretta comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza.

Se una paziente pianifica una gravidanza o è già in gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato e la somministrazione di pravastatina deve essere interrotta, a causa del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte materno, pertanto pravastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici. Effetti sulla fertilità maschile sono stati osservati in studi non clinici in seguito a esposizioni di gran lunga in eccesso rispetto alla massima esposizione umana terapeutica. La rilevanza per l'uso clinico non è nota (vedere paragrafo 5.3).

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 e di utilizzare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, va considerata la possibilità che durante la terapia si manifestino capogiri e disturbi alla vista.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati vengono classificate come segue:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono classificati in ordine decrescente di gravità.

Studi clinici

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

Sono stati riportati gli effetti indesiderati descritti di seguito, nessuno dei quali si è verificato con una frequenza maggiore dello 0,3% nel gruppo dei pazienti trattati con pravastatina rispetto al gruppo dei pazienti trattati con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

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

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/bruciore di stomaco, dolori addominali, nausea/vomito, stipsi, diarrea, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash, orticaria, anomalie del cuoio capelluto e dei capelli (compresa alopecia)

Patologie renali e urinarie:

Non comune: anomalie urinarie (compresi disuria, frequenza della minzione, nicturia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disturbi sessuali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: affaticamento

Effetti indesiderati di particolare interesse clinico

Effetti sul sistema muscoloscheletrico

Nel corso di studi clinici sono stati riportati effetti sulla muscolatura scheletrica, per esempio dolori muscolari, compresi artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. Negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID la frequenza dei casi 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 >3xULN e >10xULN (rispettivamente 1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo) sono stati simili a quelli riportati con il placebo (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sul fegato

Sono stati riportati aumenti dei livelli delle transaminasi. Nel corso dei tre studi clinici a lungo termine controllati con placebo (CARE, WOSCOPS e LIPID) si sono verificate in entrambi i gruppi trattati, e con una frequenza simile ($\leq 1,2\%$), marcate anomalie dei valori di ALT e AST ($>3xULN$).

Post marketing

Durante il periodo post marketing relativo a pravastatina, oltre agli effetti indesiderati sopra descritti sono stati riportati anche i seguenti:

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare quando pravastatina è stata usata in terapie a lungo termine, parestesia

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: dermatomiosite

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: rabdomiolisi, che può essere associata a insufficienza renale acuta dovuta a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite
Non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4).

Casi isolati di disturbi ai tendini, talvolta complicati da rotture.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati con alcune statine:

- incubi
- perdita di memoria
- depressione
- casi eccezionali di patologia polmonare interstiziale, specialmente con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², aumento di trigliceridi, anamnesi 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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

A oggi l'esperienza relativa ai casi di sovradosaggio di pravastatina è limitata. In caso di sovradosaggio non sono previsti trattamenti specifici. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e devono essere istituite opportune misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti riduttori dei lipidi sierici/agenti riduttori di colesterolo e trigliceridi/inibitori della HMG-CoA reduttasi. **Codice ATC:** C10AA03.

Meccanismo d'azione

Pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza la fase iniziale e limitante del processo di biosintesi del colesterolo e produce il suo effetto di riduzione lipidica in due modi. In primo luogo, mediante l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'enzima HMG-CoA reduttasi, riduce in modo modesto la sintesi di colesterolo intracellulare. Questo comporta un aumento del numero dei recettori LDL sulle superfici cellulari e incrementa il catabolismo mediato dai recettori e la clearance del colesterolo LDL in circolo. In secondo luogo, pravastatina inibisce la produzione di LDL mediante inibizione della sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL.

Sia nei volontari sani sia nei pazienti con ipercolesterolemia, pravastatina sodica riduce i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi, mentre il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A vengono aumentati.

Efficacia clinica

Prevenzione primaria

Il “West of Scotland Coronary Prevention Study” (WOSCOPS), è stato uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo condotto su 6595 pazienti maschi, di età compresa tra 45 e 64 anni affetti da ipercolesterolemia da moderata a grave (LDL-C=155-232 mg/dl [4-6,0 mmol/l]) e senza anamnesi di infarto del miocardio, trattati per una durata media di 4,8 anni con pravastatina alla dose di 40 mg/die o placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno dimostrato:

- riduzione del rischio di mortalità da malattia coronarica e di infarto del miocardio non fatale (riduzione del rischio relativo RRR del 31%; $p=0,0001$ con rischio assoluto del 7,9% nel gruppo placebo e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sulla frequenza cumulativa di questi eventi cardiovascolari sono evidenti fin dal 6° mese di trattamento;
- diminuzione del numero di decessi totali per patologie cardiovascolari (RRR 32%; $p=0,03$);
- quando sono stati presi in considerazione i fattori di rischio, tra i pazienti trattati con pravastatina è stata anche osservata una riduzione del rischio relativo RRR del 24% ($p=0,039$);
- diminuzione del rischio relativo di dover essere sottoposti alle procedure di rivascularizzazione miocardica (intervento per impianto di bypass dell'arteria coronarica o angioplastica coronarica) pari al 37% ($p=0,009$) e di angiografia coronarica pari al 31% ($p=0,007$).

Non sono noti i possibili benefici del trattamento con i criteri sopra menzionati nei pazienti con età superiore ai 65 anni, che non è stato possibile includere nello studio.

In assenza di dati relativi a pazienti con ipercolesterolemia associata a un livello di trigliceridi superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane, in questo studio i benefici del trattamento con pravastatina non sono stati determinati in questo tipo di pazienti.

Prevenzione secondaria

Lo studio “Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease” (LIPID) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto per confrontare gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) con quelli del placebo in 9014 pazienti di età compresa tra 31 e 75 anni per una durata media di 5,6 anni con livelli di colesterolo da normali a elevati (colesterolo di base totale=155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo medio totale=219 mg/dl [5,66 mmol/l]), con livelli di trigliceridi variabili fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con anamnesi di infarto del miocardio o angina pectoris instabile nel corso dei 3-36 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo 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% nel gruppo trattato con pravastatina, il rischio relativo di eventi coronarici (morti per malattia coronarica o infarti non fatali) del 24% ($p<0,0001$) e il rischio relativo di infarto del miocardio fatale e non fatale del 29% ($p<0,0001$).

I risultati nei pazienti trattati con pravastatina hanno dimostrato:

- una riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 23% ($p<0,0001$) e della mortalità cardiovascolare del 25% ($p<0,0001$);
- una diminuzione del 20% ($p<0,0001$) del rischio relativo di dover ricorrere a interventi di rivascularizzazione (impianto di bypass dell'arteria coronarica o angioplastica percutanea transluminale);
- una riduzione del 19% ($p=0,048$) del rischio relativo di ictus.

Il “Cholesterol and Recurrent Events” (CARE) è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto per confrontare gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e sull'infarto miocardico non fatale, per una durata media di 4,9 anni, su 4159 pazienti di età compresa tra 21 e 75 anni con livelli normali di colesterolo (colesterolo base totale medio <240 mg/dl), che avevano subito infarto miocardico nel corso dei 3-20 mesi precedenti.

Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- la frequenza di recidive di eventi coronarici (sia decessi per malattia coronarica sia infarto non fatale) del 24% ($p=0,003$, placebo =13,3%, pravastatina =10,4%);

- il rischio relativo di dover ricorrere a interventi di rivascolarizzazione (impianto di bypass dell'arteria coronarica o angioplastica transluminale percutanea coronarica) del 27% ($p < 0,001$).

Anche il rischio relativo di ictus è diminuito del 32% ($p = 0,032$) ed è diminuito del 27% ($p = 0,02$) il rischio combinato di ictus e ischemia cerebrale transitoria (TIA).

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

In assenza di dati relativi a pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiori a 4 mmol/l (3,5 g/l) o superiori a 5 mmol/l (4,45 g/l) in regime di dieta per 4 e 8 settimane, rispettivamente nello studio CARE e LIPID, il beneficio del trattamento con pravastatina in questa categoria di pazienti non è stato determinato.

Nei due studi clinici CARE e LIPID l'80% dei pazienti avevano ricevuto anche ASA.

Trapianto di cuore e di rene

L'efficacia di pravastatina nei pazienti in trattamento con immunosoppressori è la seguente:

- il trapianto cardiaco è stato valutato in uno studio prospettico randomizzato e controllato, ($n = 97$). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente o con pravastatina (20-40 mg) o placebo e con un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisolone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo la frequenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha migliorato la sopravvivenza a un anno ($p = 0,025$) e ha diminuito il rischio di vasculopatia coronarica nei pazienti sottoposti a trapianto, come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia ($p = 0,049$).
- il trapianto di rene è stato valutato in uno studio clinico prospettico non controllato, non randomizzato ($n = 48$) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati contemporaneamente o con pravastatina (20 mg) o placebo e con un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisolone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, pravastatina ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo sia l'incidenza di episodi di rigetto acuto dimostrato da biopsia, nonché la necessità di ricorrere a iniezioni in bolo di prednisolone e Muromonab-CD3.

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (8-18 anni)

Uno studio doppio cieco, placebo-controllato è stato condotto in 214 pazienti pediatriche affette da ipercolesterolemia familiare eterozigote, nell'arco di 2 anni. Bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati a placebo ($n = 63$) o 20 mg di pravastatina al giorno ($n = 65$) e adolescenti (età compresa tra 14-18 anni) sono stati randomizzati a placebo ($n = 45$) o 40 mg di pravastatina al giorno ($n = 41$).

L'inclusione in questo studio ha richiesto che uno dei genitori avesse una diagnosi clinica e molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore basale medio di LDL-C è stato 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) in pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/L]) e placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/L]). C'è stata una significativa riduzione percentuale media del colesterolo LDL del -22,9% e del colesterolo totale (-17,2%), dall'analisi dei dati aggregati sia nei bambini che negli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti su 20 mg di pravastatina.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età è stato simile. Il valore medio LDL-C ottenuto è stato di 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo pravastatina

rispetto a 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 vi erano differenze in tutti i parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] rispetto al placebo. Non ci sono state differenze di sviluppo, variazioni di volume dei testicoli o differenze di punteggio Tanner osservate rispetto al placebo. La potenza di questo studio per individuare una differenza tra i due gruppi di trattamento è stata bassa.

L'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in età adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

In considerazione di questo notevole primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato per la previsione dell'effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose di farmaco somministrata.

Distribuzione

Circa il 50% di pravastatina in circolo si lega alle proteine plasmatiche.

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

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione

Pravastatina non viene metabolizzata in modo significativo dal citocromo P450 e non sembra essere un substrato o un inibitore della glicoproteina P, ma piuttosto un substrato di altre proteine di trasporto.

In seguito a somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato attraverso le urine e il 70% dalle feci. L'emivita di eliminazione plasmatica di pravastatina somministrata per via orale è di 1,5-2 ore.

In seguito alla somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato attraverso escrezione renale e il 53% mediante escrezione biliare e biotrasformazione. Il più importante prodotto di degradazione di pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita ha un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da un decimo a un quarantesimo di quella del composto progenitore. La clearance sistemica di pravastatina è pari a 0,81 l/H/kg e la clearance renale è pari a 0,38 l/H/kg, il che indica secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio

Popolazione pediatrica

I valori medi di AUC e C_{max} di pravastatina nei soggetti pediatrici aggregati per età e sesso erano simili ai valori osservati negli adulti dopo una dose di 20 mg per via orale

Insufficienza epatica

L'esposizione sistemica a pravastatina e ai suoi metaboliti è aumentata di circa il 50% nei pazienti con cirrosi alcolica rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Insufficienza renale

Non sono state osservate alterazioni significative nei pazienti affetti da insufficienza renale lieve. Tuttavia l'insufficienza renale da moderata a grave può far aumentare di due volte l'esposizione sistemica a pravastatina e ai suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva, non sono emersi ulteriori rischi per i pazienti se non quelli previsti per il meccanismo d'azione del farmaco.

Studi a dosi ripetute hanno dimostrato che pravastatina può indurre diversi gradi di epatotossicità e miopatia; in generale effetti considerevoli su questi tessuti sono stati evidenti quando il farmaco è stato somministrato a un dosaggio superiore di 50 volte o più alla dose massima in mg/kg raccomandata per l'uomo.

Studi di tossicologia genetica *in vitro* e *in vivo* non hanno evidenziato alcun potenziale mutagenico.

In uno studio di carcinogenesi di 2 anni condotto su topi trattati con pravastatina a dosaggi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima in mg/kg raccomandata per l'uomo), è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari nei maschi e nelle femmine e di adenomi polmonari solo nelle femmine. In uno studio di carcinogenesi di 2 anni condotto sui ratti trattati con pravastatina a dosaggi di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima giornaliera in mg/kg raccomandata per l'uomo), è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari solamente nei maschi.

Quando somministrato a ratti giovani (giorni dopo la nascita [PND] da 4 a 80), da 5 a 45 mg/kg/die, è stato osservato assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina circa ≥ 1 volte (AUC) la dose massima pediatrica e adolescenziale di 40 mg. A livelli di pravastatina circa ≥ 2 volte (AUC) la dose umana di 40 mg, sono stati osservati cambiamenti neurocomportamentali (migliore risposta agli stimoli e errori maggiori in materia di apprendimento nel labirinto acquatico). Nessun assottigliamento del corpo calloso è stato osservato nei ratti trattati con pravastatina (≥ 250 mg/kg/giorno) 35 giorni dopo la nascita per 3 mesi che suggerisce un aumento della sensibilità in ratti giovani. La causa e il significato dell'assottigliamento del corpo calloso e gli effetti neuro-comportamentali dei ratti giovani non sono noti.

Nei maschi a 335 volte (AUC) la dose umana sono stati osservati endpoints alterati dello sperma e riduzione della fertilità. I livelli di effetto non-osservato per endpoints riproduttivi erano 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) della dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra

Lattosio monoidrato

Povidone K 25

Sodio laurilsolfato

Croscarmellosa sodica

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Sodio fosfato dibasico, anidro
Ferro ossido (marrone) E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale tenerlo al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pravastatina Sandoz GmbH 10 mg compresse

Blister Al/Al in confezioni da 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 e 100 x 1 compresse.

Pravastatina Sandoz GmbH 20 mg compresse

Blister Al/Al in confezioni da 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 e 100 x 1 compresse.

Pravastatina Sandoz GmbH 40 mg compresse

Blister Al/Al in confezioni da 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 e 100 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse 10 - A-6250 Kundl – Austria

Rappresentante per l'Italia:

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) – Italia

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

10 mg compresse 1 compressa in blister ALU/ALU AIC n. 039239013

10 mg compresse 7 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239025

10 mg compresse 10 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239037

10 mg compresse 14 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239049

10 mg compresse 20 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239052

10 mg compresse 21 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239064

10 mg compresse 28 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239076
10 mg compresse 30 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239088
10 mg compresse 50 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239090
10 mg compresse 60 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239102
10 mg compresse 98 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239114
10 mg compresse 100 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239126
20 mg compresse 1 compressa in blister ALU/ALU AIC n. 039239138
20 mg compresse 7 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239140
20 mg compresse 10 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239153
20 mg compresse 14 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239165
20 mg compresse 20 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239177
20 mg compresse 21 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239189
20 mg compresse 28 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239191
20 mg compresse 30 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239203
20 mg compresse 50 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239215
20 mg compresse 60 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239227
20 mg compresse 98 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239239
20 mg compresse 100 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239241
40 mg compresse 1 compressa in blister ALU/ALU AIC n. 039239254
40 mg compresse 7 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239266
40 mg compresse 10 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239278
40 mg compresse 14 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239280
40 mg compresse 20 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239292
40 mg compresse 21 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239304
40 mg compresse 28 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239316
40 mg compresse 30 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239328
40 mg compresse 50 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239330
40 mg compresse 60 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239342
40 mg compresse 98 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239355
40 mg compresse 100 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239367
10 mg compresse 100X1 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239379
20 mg compresse 100X1 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239381
40 mg compresse 100X1 compresse in blister ALU/ALU AIC n. 039239393

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/04/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO