

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Mylan Generics 20 mg Compresse rivestite con film
Pravastatina Mylan Generics 40 mg Compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pravastatina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina sodica.

Pravastatina Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film: ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti con effetti noti:

lattosio monoidrato 104,60 mg (Pravastatina Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film)

lattosio monoidrato 207,36 mg (Pravastatina Mylan Generics 40 mg compresse rivestite con film)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Pravastatina Mylan Generics 20 mg compresse: compresse gialle a forma di capsula con impresso "20" su di un lato.

Pravastatina Mylan Generics 40 mg compresse: compresse gialle a forma di capsula con impresso "40" su di un lato.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Tattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (ad es. esercizio, riduzione del peso) è inadeguata.

Prevenzione primaria

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

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolari in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio o angina instabile, con colesterolo normale o aumentato, come aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1)

Post-trapianto

Riduzione della iperlipidemia post-trapianto in pazienti in terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima di iniziare la terapia con Pravastatina Mylan Generics, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti in una dieta standard povera di grassi che deve continuare durante il trattamento.

Ipercolesterolemia

La dose raccomandata è di 10 - 40 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si osserva entro una settimana e il pieno effetto della dose compare entro 4 settimane, pertanto devono essere effettuate misurazioni periodiche dei lipidi e la dose deve essere adeguata di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare

In tutti gli studi di prevenzione della mortalità e morbilità, la sola dose iniziale e di mantenimento studiata è stata quella di 40 mg/die.

Dosaggio dopo il trapianto

Dopo **trapianto d'organo** si raccomanda una dose iniziale di 20 mg/die nei pazienti con terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.5). In accordo con la risposta dei parametri lipidici, la dose può essere aggiustata fino a 40 mg sotto attenta supervisione medica (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica (8-18 anni) con ipercolesterolemia eterozigote familiare

La dose raccomandata varia da 10 a 20 mg una volta al giorno per età tra 8 e 13 anni, poiché dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione e da 10 a 40 mg al giorno tra 14 e 18 anni (per bambine ed adolescenti di sesso femminile potenzialmente fertili, vedere paragrafo 4.6 per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1). Non sono disponibili dati clinici per quanto riguarda bambini al di sotto degli 8 anni di età.

Pazienti anziani

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

Compromissione della funzionalità renale ed epatica

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata o grave o con significativa compromissione della funzionalità epatica si raccomanda una dose iniziale di 10 mg/die. Il dosaggio deve essere aggiustato secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto supervisione medica.

Terapia concomitante

Gli effetti ipolipidemizzanti della pravastatina sul colesterolo totale e LDL vengono aumentati dall'associazione con resine sequestranti degli acidi biliari (ad es.: colestiramina e colestipolo). Pravastatina Mylan Generics deve essere somministrata o un'ora prima o almeno 4 ore dopo queste resine (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che assumono ciclosporina con o senza altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg una volta al giorno e la titolazione a 40 mg deve essere fatta con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Metodo di somministrazione

Pravastatina Mylan Generics va somministrata per via orale una volta al giorno preferibilmente alla sera con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Patologie epatiche in fase attiva inclusi aumenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4)
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La pravastatina non è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia omozigote familiare. La terapia non è adatta quando l'ipercolesterolemia è dovuta ad elevati livelli di colesterolo HDL.

Come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, l'associazione della pravastatina con i fibrati non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

Nei bambini prima della pubertà il rischio/beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare il trattamento.

Disturbi epatici

Come con gli altri agenti ipolipidemizzanti, sono stati osservati moderati aumenti dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggioranza dei casi i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati ai valori basali senza bisogno dell'interruzione della terapia. Si deve prestare particolare attenzione ai pazienti che sviluppano aumenti delle transaminasi e la terapia deve essere sospesa se gli aumenti delle SGOT e SGPT superano di 3 volte in modo persistente il limite superiore della norma.

Si deve esercitare cautela quando si somministra pravastatina a pazienti con anamnesi di malattie epatiche o con forte consumo di alcool.

Disturbi muscolari

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), la pravastatina è stata associata con insorgenza di mialgia, miopatia e molto raramente di rhabdomiolisi. La miopatia deve essere presa in considerazione in ogni paziente in terapia con statine che presenti sintomi muscolari inspiegabili come dolore o sensibilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi devono essere misurati i livelli di CPK (vedi sotto).

La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CPK sono maggiori di 5 volte il limite superiore della norma (LSN) o quando vi siano gravi sintomi clinici. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 pazienti-anno), compare rhabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rhabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente fatale, dei muscoli scheletrici che può comparire in ogni momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata ad un forte aumento della CPK (di solito > 30 o 40 volte il limite superiore della norma) che porta alla mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine sembra essere dipendente dall'esposizione e pertanto può variare con i diversi farmaci (a causa della lipofilia e delle differenze farmacocinetiche) e dipende dal loro dosaggio e dal potenziale di interazioni con gli altri farmaci. Benché non vi siano controindicazioni muscolari alla prescrizione delle statine, certi fattori predisponenti, tra cui età avanzata (> 65 anni), ipotiroidismo non controllato e danno renale, possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e pertanto giustificano un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed uno speciale monitoraggio clinico delle CPK è indicato prima di iniziare la terapia con statine in questi pazienti (vedi sotto).

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con statine, viene aumentato dalla co-somministrazione di medicine che possono interagire, come ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi o niacina. L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato con miopatia. L'uso combinato di statine e fibrati deve in generale essere evitato. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto in pazienti che ricevevano altre statine in associazione con inibitori del

metabolismo del Citocromo P450. Questo può essere il risultato di interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando associati alla terapia con statine, di solito i sintomi muscolari si risolvono dopo interruzione della terapia.

Le statine, inclusa la pravastatina, non devono essere somministrate in associazione a formulazioni di acido fusidico per uso sistemico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti nei quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti che hanno ricevuto acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere raccomandato di ricorrere immediatamente al consiglio del medico se manifesta qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o sensibilità muscolare.

La terapia con statine può essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima somministrazione di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, quando è necessario un trattamento prolungato con acido fusidico sistemico, per esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di una co-somministrazione di pravastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione solamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Misurazione ed interpretazione della CPK:

Il monitoraggio di routine della CPK o di altri enzimi muscolari non è raccomandato in pazienti asintomatici in terapia con statine. Tuttavia la misurazione della CPK è raccomandata prima dell'inizio della terapia in pazienti con particolari fattori predisponenti ed in pazienti che sviluppino sintomi muscolari durante la terapia con statine, come descritto più sotto. Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), i livelli di CPK devono essere misurati dopo circa 5-7 giorni per confermare i risultati. Quando si misurano i livelli di CPK devono essere interpretati nel contesto di altri potenziali fattori che possono causare transitori danni muscolari, come lo strenuo esercizio fisico o traumi muscolari.

Prima dell'inizio del trattamento:

Si deve usare cautela in pazienti con fattori predisponenti come compromissione della funzionalità renale, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare con statine o fibrati, anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o di abuso di alcool. In questi casi, i livelli di CPK devono essere misurati prima dell'inizio della terapia. La misurazione della CPK prima dell'inizio del trattamento, deve essere presa in considerazione anche in pazienti di oltre 70 anni, specialmente in presenza di altri fattori predisponenti di questa popolazione. Se i livelli di CPK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), il trattamento non deve iniziare ed i risultati devono essere ri-misurati dopo circa 5-7 giorni. I

valori basali di CPK possono inoltre essere utili come riferimento in caso di successivi aumenti durante la terapia con statine.

Durante il trattamento:

Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale e valori elevati di creatina chinasi serica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

I pazienti devono essere avvisati di riportare prontamente dolori muscolari inspiegabili, sensibilità, debolezza o crampi. In questi casi si devono misurare i livelli di CPK. Se si trova un livello marcatamente elevato (> 5 volte il limite superiore della norma) la terapia con statina deve essere sospesa. L'interruzione del trattamento deve inoltre essere considerata se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbo durante il giorno, anche se l'aumento della CPK rimane ≤ 5 volte il valore superiore della norma. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CPK ritornano nella norma, può essere considerata la ripresa della statina alla dose minima e con attento monitoraggio. Se si sospetta una malattia muscolare ereditaria, la ripresa della statina in questi pazienti non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedi par. 4.8).

La sintomatologia può includere dispnea, tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, intese come classe, aumentano il glucosio ematico ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di un futuro diabete, possono produrre un livello di iperglicemia per il quale è appropriato un formale trattamento antidiabetico.

Tuttavia questo rischio viene ridimensionato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso delle statine e pertanto non deve essere un motivo per sospendere il trattamento con la statina. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno tra 5,6 e 6,9 mmol/l, indice di massa corporea >30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati dal punto di vista sia clinico sia biochimico, secondo le linee guida nazionali.

Pravastatina Mylan Generics contiene lattosio.

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Fibrati

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. Un aumentato rischio di eventi avversi di tipo muscolare, inclusa la rhabdomiolisi, è stato riportato quando i fibrati vengono associati con altre statine. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con pravastatina, pertanto l'uso combinato di pravastatina e fibrati (es. gemfibrozil, fenofibrato) deve in generale essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa associazione è considerata necessaria, è richiesto un attento monitoraggio clinico e della CPK dei pazienti in questo regime terapeutico.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia su base farmacodinamica, farmacocinetica o entrambe) non è ancora noto. Ci sono state segnalazioni di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti che hanno ricevuto questa associazione.

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

Colestiramina/Colestipol

La somministrazione concomitante porta ad una diminuzione di circa il 40 - 50% della biodisponibilità della pravastatina. Non vi è una diminuzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico se la pravastatina viene somministrata un'ora prima o 4 ore dopo al colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina porta ad un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento all'esposizione alla pravastatina può essere anche maggiore. Si raccomanda un monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti che ricevono questa combinazione (vedere paragrafo 4.2).

Macrolidi

I macrolidi possono potenzialmente aumentare l'esposizione alle statine quando usate in combinazione. La pravastatina deve essere usata con cautela in combinazione con antibiotici macrolidi (es.: eritromicina, claritromicina, roxitromicina) a causa del possibile aumento del rischio di miopatie.

In uno di 2 studi di interazione con pravastatina ed eritromicina, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC della

pravastatina (70%) e della C_{max} (121%). In uno studio simile con la claritromicina, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC della pravastatina (110%) e della C_{max} (127%). Benché questi cambiamenti siano di scarsa importanza, si deve usare cautela quando si associano pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Warfarin e altri anticoagulanti orali

I parametri di biodisponibilità della pravastatina allo stato stazionario non sono alterati a seguito della somministrazione di warfarin. La terapia cronica con i due prodotti non produce alterazioni nell'attività anticoagulante del warfarin.

Antagonisti della vitamina K

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

Prodotti metabolizzati dal Citocromo P450

La pravastatina non viene metabolizzata in modo clinicamente significativo dal sistema del citocromo P450. Questo è il motivo per cui prodotti che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450 o che lo inibiscono, possono essere associati ad un regime stabile di pravastatina senza causare significativi cambiamenti dei livelli plasmatici della pravastatina, come sono invece stati osservati con altre statine. L'assenza di una significativa interazione farmacocinetica con la pravastatina è stata specificatamente dimostrata per diversi prodotti, particolarmente quelli che sono substrati o inibitori del CYP3A4 ad es.: diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo ed inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

Altri medicinali

In studi di interazione non sono state osservate differenze significative nella biodisponibilità quando la pravastatina è stata somministrata con acido salicilico, antiacidi (quando somministrati un'ora prima della pravastatina), acido nicotinic o probucol.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La pravastatina è controindicata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Pravastatina Mylan Generics deve essere somministrata a donne potenzialmente fertili solo se è improbabile che queste pazienti possano concepire e sono state informate del rischio potenziale. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti in età fertile, per

assicurare la completa comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente pianifica una gravidanza o si trova in uno stato di gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato e la pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Pravastatina Mylan Generics è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

Una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano.

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

La pravastatina ha un effetto nullo o trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari. Tuttavia quando si guidano veicoli o si usano macchinari deve essere tenuto presente che durante il trattamento possono comparire dei capogiri e disturbi della vista.

4.8. Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti indesiderati sono raggruppate nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Studi clinici

La pravastatina sodica è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi randomizzati, controllati in doppio cieco verso placebo, che hanno coinvolto oltre 21.000 pazienti trattati con pravastatina (N=10,764) o placebo (N=10,719), corrispondenti ad oltre 47,000 pazienti-anno di esposizione alla pravastatina. Oltre 19,000 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 4,8-5,9 anni.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse, nessuna delle quali è comparsa con una frequenza superiore allo 0,3% nel gruppo della pravastatina rispetto a quello del placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della visione (inclusa visione annebbiata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/bruciore epigastrico, dolore addominale, nausea/vomito, stitichezza, diarrea, flatulenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash, orticaria, anomalie del cuoio capelluto o dei capelli (inclusa l'alopecia).

Patologie renali e urinarie:

Non comune: minzione anormale (incluse disuria, aumentata frequenza della minzione, nicturia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: affaticamento

Eventi di particolare interesse clinico

Muscoli scheletrici: negli studi clinici sono stati riportati effetti sui muscoli scheletrici, ad es.: dolore muscolo-scheletrico, inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CPK. La frequenza della mialgia (pravastatina 1,4% vs. placebo 1,4%) e della debolezza muscolare (pravastatina 0,1% vs. placebo < 0,1%) e l'incidenza dei livelli di CPK > 3 volte e > 10 volte i valori superiori della norma negli studi CARE, WOSCOP e LIPID è stata simile al placebo (pravastatina 1,6% vs. placebo 1,6% e pravastatina 1,0% vs. placebo 1,0%, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati riportati aumenti delle transaminasi sieriche. Nei 3 studi a lungo termine, controllati verso placebo, CARE, WOSCOP e LIPID, anomalie marcate delle SGOT ed SGPT (> 3 volte il limite superiore della norma) sono comparse con frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in entrambi i trattamenti.

Post-marketing

In aggiunta ai precedenti, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati durante l'esperienza post-marketing con la pravastatina:

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare se usata per un lungo periodo di tempo, parestesia.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazione di fotosensibilità

Molto raro: dermatomiosite

Patologie del sistema muscoloscheletriche e del tessuto connettivo:

Molto raro: rhabdomiolisi che può essere associate ad insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4); miosite, polimiosite.

Non comune: patologie al tendine, specificatamente tendiniti, a volte complicate da rottura.

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

Effetti di classe:

- Incubi
- Perdita di memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glucosio a digiuno a 5,6 mmol/l, indice di massa corporea >30 kg/m², trigliceridi aumentati, anamnesi di ipertensione)

Disordini muscoloscheletrici:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Finora l'esperienza sul sovradosaggio della pravastatina è limitata. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In tal caso il paziente deve essere trattato sintomaticamente e, se richiesto, devono essere instaurate misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, Codice ATC: C10AA03.

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio limitante la velocità di biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipidemizzante in 2 modi. Per prima cosa con l'inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA riduttasi, la pravastatina effettua una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo provoca un aumento del numero degli LDL-recettori sulla superficie delle cellule ed aumenta il catabolismo mediato dai recettori e la clearance del colesterolo-LDL circolante.

Secondariamente la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo-VLDL, precursore del colesterolo-LDL. Sia nei soggetti sani, sia nei pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica abbassa i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo-LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre il colesterolo-HDL e l'apolipoproteina A vengono aumentate.

Efficacia clinica e sicurezza:

Prevenzione primaria

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo su 6.595 pazienti maschi tra i 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl (0,4-6.0 mmoli/l)) e senza anamnesi di infarto del miocardio, trattati per un periodo medio di 4,8 anni con pravastatina 40 mg/die o con placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- Una diminuzione del rischio di mortalità per malattia coronarica e di infarto del miocardio non fatale (riduzione del rischio relativo, RRR, 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 cumulativa di questi eventi cardiovascolari erano evidenti già dopo 6 mesi di trattamento;
- Una diminuzione del numero totale di decessi da eventi cardiovascolari (RRR 32%, $p=0,03$);
- Quando venivano considerati i fattori di rischio, è stato inoltre osservato un RRR del 24% ($p=0,039$) della mortalità nei pazienti trattati con pravastatina;
- Una riduzione del rischio relativo di essere sottoposti a procedure di rivascularizzazione del miocardio (chirurgia di bypass aorto-coronarico o angioplastica coronaria) del 37% ($p=0,009$) e di angiografia coronaria del 31% ($p=0,007$).

Il beneficio del trattamento secondo i criteri sopra indicati non è noto per i pazienti di oltre 65 anni, che non hanno potuto essere inclusi nello studio.

In assenza in questo studio, di dati in pazienti con ipercolesterolemia associata con livelli di trigliceridi maggiori di 6 mmoli/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane, il beneficio del trattamento con pravastatina non è stato stabilito in questo tipo di pazienti.

Prevenzione secondaria

Lo studio “Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con il placebo in 9014 pazienti con età da 31 a 75 anni per una durata media di 5,6 anni con livelli di colesterolo da normali ad elevati (basale del colesterolo totale da 155 a 271 mg/dl (4,0-7,0 mmoli/l), colesterolo totale medio = 219 mg/dl (5,66 mmoli/l)) e con livelli di trigliceridi variabili fino a 443 mg/dl (5,0 mmoli/l) e con anamnesi di infarto del miocardio o angina instabile nei precedenti 3-36 mesi. Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto il rischio relativo di decesso per malattie coronariche del 24% ($p=0,0004$ con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo trattato con placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (sia morte per malattie coronariche, sia infarto non fatale) del 24% ($p<0,0001$) ed il rischio relativo di infarto fatale o non fatale del 29% ($p<0,0001$).

Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- Una riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 23% ($p<0,0001$) e della mortalità cardiovascolare del 25% ($p<0,0001$);
- Una riduzione del rischio relativo di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass aorto-coronarico o angioplastica percutanea transluminale) del 20% ($p<0,0001$),
- Una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p=0,048$).

Il “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)” è 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 malattia coronariche sull’infarto non fatale per un tempo medio di 4,9 anni in 4159 pazienti di età tra 21 e 75 anni, con livelli normali di colesterolo (valori basali medi < 240 mg/dl), che avevano subito un infarto nei precedenti 3-20 mesi, il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto:

- La frequenza di eventi coronarici ricorrenti (sia da malattia coronarica fatale, sia da infarto non fatale) del 24% ($p=0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- Il rischio relativo di ricorrere a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass aorto-coronarico o angioplastica percutanea transluminale) del 27% ($p<0,001$).

Inoltre il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ($p=0,032$) e la combinazione di ictus e TIA del 27% ($p=0,02$).

Il beneficio del trattamento secondo i criteri sopra indicati non è noto per i pazienti di oltre 75 anni, che non hanno potuto essere inclusi negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati in pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi > 4 mmoli/l (3,5 g/l) o più di 5 mmoli/l (4,45 g/l) dopo aver seguito una dieta per 4-8 settimane, rispettivamente negli studi CARE

e LIPID, il beneficio del trattamento con pravastatina non è stato stabilito in questo tipo di pazienti. Negli studi CARE e LIPID circa l'80% dei pazienti ha ricevuto ASA come parte del loro regime terapeutico.

Trapianto di cuore e di rene

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

- Trapianto cardiaco: è stata valutata in uno studio prospettico, controllato e randomizzato (n=97). I pazienti erano trattati sia con pravastatina (20-40 mg) o non trattati e ricevevano un regime immunosoppressore standard con ciclosporina, prednisone ed azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto la frequenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica ad un anno, ha migliorato la sopravvivenza ad un anno (p=0,025) ed ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica nei trapiantati, come evidenziato dall'angiografia e dall'autopsia (p=0,049).
- Trapianto renale: è stata valutata in uno studio prospettico non controllato, non randomizzato (n=48) della durata di 4 mesi. I pazienti erano trattati sia con pravastatina (20 mg) o non trattati e ricevevano un regime immunosoppressore standard con ciclosporina e prednisone. Nei pazienti con trapianto renale, la pravastatina ha significativamente ridotto sia l'incidenza di episodi multipli di rigetto sia l'incidenza di episodi acuti di rigetto provati dalla biopsia e l'uso di terapia d'urto con iniezioni sia di prednisone sia di Muromonab-CD3.

Popolazione pediatrica (8-18 anni di età)

E' stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 2 anni in 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia eterozigote familiare. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo (N=63) o alla pravastatina 20 mg/die (N=65) e gli adolescenti (età 14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo (N=45) o alla pravastatina 40 mg/die (N=41). L'inclusione nello studio richiedeva un genitore con diagnosi di ipercolesterolemia familiare basata su criteri clinici o molecolari. Il valore basale medio del LDL-C era di 239 mg/dl (6,2 mmoli/l) nel gruppo trattato con pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5]) e di 237 mg/dl (6,1 mmoli/l) nel gruppo trattato con placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmoli/l]). Vi è stata una riduzione percentuale media significativa dell'LDL-C del 22,9% ed anche del colesterolo totale (-17,2%) all'analisi dei dati complessivi sia nei bambini sia negli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti con 20 mg di pravastatina.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. L'LDL-C raggiunto era di 186 mg/dl (4,8 mmoli/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmoli/l]) nel gruppo della pravastatina rispetto ai 236 mg/dl (6,1 mmoli/l) (range 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmoli/l]) del gruppo placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state osservate differenze nei parametri endocrini testati (ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo [ragazze] o testosterone [ragazzi]), rispetto al placebo.

Non vi sono state differenze relative a sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o alterazioni del punteggio di Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio al fine di trovare una differenza tra i due gruppi di trattamento era 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

La pravastatina viene somministrata per via orale in forma attiva. Viene rapidamente assorbita; i livelli di picco vengono raggiunti in 1-1,5 ore dopo l'ingestione. In media il 34% della dose orale viene assorbito, 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 lo stesso sia se presa con che senza cibo. Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina viene sottoposta ad estrazione di "primo passaggio" nel fegato, che è il sito primario della sua azione ed il sito primario della sintesi del colesterolo e della clearance del colesterolo-LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti ed in misura sostanzialmente minore nelle altre cellule.

A causa di questo effetto di "primo passaggio" attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire l'effetto ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione:

Circa il 50% della pravastatina circolante è legato alle proteine plasmatiche.

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

Una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte materno.

Biotrasformazione ed eliminazione:

La pravastatina non viene significativamente metabolizzata dal citocromo P450 e nemmeno sembra esser un substrato o un inibitore della P-glicoproteina ma piuttosto un substrato di altre proteine da trasporto.

Dopo somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato nelle urine ed il 70% nelle feci. L'emivita di eliminazione plasmatica della pravastatina orale è di 1,5 - 2 ore.

Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminata per escrezione renale ed il 53% per eliminazione biliare e biotrasformazione. Il maggior prodotto di degradazione della pravastatina è il metabolita 3- α -idrossi-isomerico. Questo metabolita ha da un decimo ad un quarantesimo dell'attività inibente della HMG-CoA riduttasi rispetto alla sostanza originale.

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

Popolazioni a rischio:

Popolazione pediatrica

La C_{max} media e l'AUC nei soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono risultati simili a quelli osservati negli adulti trattati con 20 mg per via orale.

Insufficienza epatica

L'esposizione sistemica alla pravastatina ed ai suoi metaboliti in pazienti con cirrosi alcolica viene aumentata di circa il 50% rispetto a pazienti con funzione epatica normale.

Compromissione della funzionalità renale

In pazienti con compromissione renale lieve non sono state osservate significative modificazioni. Tuttavia l'insufficienza renale da moderata a grave può portare ad un raddoppio dell'esposizione sistemica alla pravastatina ed ai suoi metaboliti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

Studi con dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e di miopatia; in generale sostanziali effetti su questi tessuti sono risultati evidenti solo a dosi di 50 o più volte la massima dose umana in mg/kg.

Studi *in vitro* ed *in vivo* di tossicologia genetica non hanno mostrato evidenza di potenziale mutageno.

Nel topo uno studio di carcinogenesi a 2 anni con pravastatina ha dimostrato che a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la massima dose umana in mg/kg) un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari in maschi e femmine e di adenomi polmonari solo nelle femmine. Uno studio di carcinogenesi in ratti a due anni ha dimostrato che alla dose di 100 mg/kg/die (125 volte la dose umana massima in mg/kg) un aumento staticamente significativo dell'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 la risposta di sobbalzo e aumentati gli 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 maggiore 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.

Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosa sodica
Macrogol 8000
Copolidone
Magnesio carbonato pesante
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

Compresse da 20 e 40 mg:
Ferro ossido giallo E 172.

Rivestimento delle compresse

Idrossipropilcellulosa
Macrogol 400
Macrogol 3350
Ipromellosa

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Pravastatina Mylan Generics 20 mg compresse: 2 anni
Pravastatina Mylan Generics 40 mg compresse: 2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni con blister in PVC/PCTFE-alluminio oppure blister PVC/PVDC-alluminio

da 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 o 200 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano, Italia

8. Numero(i) dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

AIC N. 037607013 20 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607025 20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607037 20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607049 20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607052 20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607064 20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607076 20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607088 20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607090 20 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607102 40 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607114 40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607126 40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607138 40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607140 40 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607153 40 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607165 40 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607177 40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607189 40 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607191 20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607203 20 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607215 40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607227 40 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

AIC N. 037607239 20 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607241 20 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607254 20 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607266 20 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607278 20 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607280 20 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607292 20 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607304 20 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607316 20 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607328 20 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607330 20 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607342 40 mg compresse rivestite con film 7 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607355 40 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607367 40 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607379 40 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607381 40 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607393 40 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607405 40 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607417 40 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607429 40 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607431 40 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC N. 037607443 40 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister PVC/PVDC-AL

- 9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**
dicembre 2007
- 10. Data di revisione del testo**

Agenzia Italiana del Farmaco