

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SETAC 40 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti con effetto noto: *lattosio*

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa oblunga di colore giallo

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

##### **Ipercolesterolemia**

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale del peso ponderale) sia risultata inadeguata.

##### **Prevenzione primaria**

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

##### **Prevenzione secondaria**

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto miocardico (IM) o angina pectoris instabile e con livelli normali o elevati di colesterolo, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1).

##### **Post trapianto**

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

**Prevenzione cardiovascolare:** in tutti gli studi clinici di prevenzione di morbilità e mortalità, l'unica dose di iniziale e di mantenimento studiata è stata 40 mg giornalieri.

**Dosaggio dopo trapianto:** in pazienti in terapia immunosoppressiva, **a seguito di trapianto d'organo**, si raccomanda una dose iniziale di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). In base alla risposta dei parametri lipidici, la dose può essere aggiustata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

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

Il dosaggio raccomandato è di 10-20 mg in un'unica somministrazione giornaliera tra gli 8 ed i 13 anni di età, quanto dato che dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al

giorno tra i 14 ed i 18 anni di età (per le bambine e le adolescenti in età fertile, vedere il paragrafo 4.6; per i risultati degli studi, vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

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

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

**Terapia concomitante:** gli effetti ipolipemizzanti della pravastatina sul colesterolo totale e colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es. colestiramina, colestipolo). La pravastatina deve essere somministrata un'ora prima o almeno quattro ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri farmaci immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina una volta al giorno e il progressivo aumento della dose di dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epatopatie in fase attiva, inclusi innalzamenti persistenti di natura non accertata delle transaminasi sieriche eccedenti 3 volte i limiti superiori della norma (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze e precauzioni d'impiego

La pravastatina non è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. Il trattamento non è adatta quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi, la combinazione di pravastatina con fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi SETAC deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

**Disturbi epatici:** così come per altri farmaci ipolipemizzanti, sono stati descritti moderati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza del dover interrompere il trattamento. Si deve far particolare attenzione a quei pazienti che sviluppino aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) eccedano di tre volte i limiti superiori della norma e siano persistenti.

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

Si dovrà usare cautela nel somministrare pravastatina a pazienti con storia di epatopatia o alcolismo.

**Disturbi muscolari:** come con altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e molto raramente rabdomiolisi.

Una miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari di natura sconosciuta come dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali casi 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 il limite superiore della norma o in caso di sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso in 100.000 anni-paziente), si è verificata

rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente fatale, del muscolo scheletrico, che si può sviluppare in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione massiva muscolare associata a un aumento consistente della CK (di solito >30 o 40 volte i limiti superiori della norma), che porta a mioglobinuria. Il rischio di miopatia con le statine sembra essere dipendente dall'esposizione e perciò può variare in relazione alle caratteristiche individuali dei farmaci (a causa di differenze della lipofilia e della farmacocinetica), compresi il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata (> 65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e perciò giustificare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio ed un particolare controllo clinico. In tali pazienti è indicato il controllo di CK prima di iniziare il trattamento con le statine (vedere di seguito).

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

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla co-somministrazione di medicinali interagenti con essa, come ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi o niacina. Occasionalmente l'uso dei soli fibrati è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina con fibrati deve essere generalmente evitato. Un aumento dell'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 di tale terapia.

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

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

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

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

#### Livelli di CK e loro interpretazione

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di CK o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda il controllo della CK prima di iniziare la terapia con una statina in pazienti con specifici fattori predisponenti ed in pazienti che hanno sviluppato sintomi muscolari durante la terapia con una statina, come descritto di seguito. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (>5 volte il limite superiore della norma), questi dovranno essere nuovamente misurati dopo circa 5-7 giorni 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 fisico strenuo o traumi muscolari.

Prima di iniziare il trattamento: si dovrà usare cautela in pazienti con fattori predisponenti, come insufficienza renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi, i livelli di CK devono essere misurati prima dell'inizio della terapia. Si deve anche prendere in considerazione la misurazione dei livelli di CK prima di iniziare il trattamento in persone di età superiore a 70 anni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (>5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato ed i livelli dovranno essere nuovamente

misurati dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono essere utili anche come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia con la statina.

**Durante il trattamento:** i pazienti devono essere avvisati di riferire prontamente la comparsa di dolore, tensione, debolezza o crampi muscolari di natura sconosciuta. In questi casi, devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK marcatamente elevato (>5 volte il limite superiore della norma), la terapia con la statina deve essere interrotta. Inoltre, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano durante la giornata, anche se l'aumento della CK rimane  $\leq 5$  volte il limite superiore della norma. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la reintroduzione della terapia con statina al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con statina non è raccomandata.

#### Malattia polmonare interstiziale

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

#### Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee guida nazionali.

**Lattosio:** questo prodotto contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali 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 rhabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatina; pertanto, per questo motivo l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è considerata necessaria, per i pazienti sottoposti a tale regime si richiede un attento controllo clinico e il controllo dei livelli di CK.

**Colestiramina/Colestipol:** quando somministrati contemporaneamente si è osservata una diminuzione il 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 concomitante contemporanea somministrazione di pravastatina e ciclosporina porta ad un aumento di circa quattro volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa combinazione (vedere paragrafo 4.2).

**Antagonisti della vitamina K:** come con altri inibitori della HMG-CoA reductasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati contemporaneamente con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o altro anticoagulante cumarinico) provocare può portare ad un aumento del International Normalised Ratio (INR). La sospensione o riduzione del dosaggio di pravastatina può comportare a una diminuzione di INR. In tali situazioni, è necessario un adeguato monitoraggio dell'INR.

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

In uno dei due studi d'interazione con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della Cmax (121%) di pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della Cmax (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

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

#### **Acido fusidico**

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

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, la terapia con pravastatina deve essere interrotta per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche il paragrafo 4.4.

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

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

**Rifampicina:** in uno studio di interazione in cui la pravastatina era somministrata insieme alla rifampicina, è stato osservato un aumento di circa 3 volte nell'AUC e Cmax della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono somministrate nello stesso momento. Non è attesa nessuna interazione se la somministrazione è effettuata separatamente dopo almeno due ore.

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

**Farmaci metabolizzati dal citocromo P450:** pravastatina non viene metabolizzata in maniera clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare alterazioni significative dei livelli plasmatici di pravastatina, come è stato rilevato con le altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata dimostrata specificatamente per numerose sostanze, in particolare per quelle che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (es.: fluconazolo).

**Altri farmaci:** in studi d'interazione non sono state notate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità quando pravastatina viene somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (assunti 1 ora prima della pravastatina), acido nicotinico o probucol.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

**Gravidanza:** la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo se quando la gravidanza sia altamente improbabile e quando siano state informate del rischio potenziale. Si raccomanda una particolare cautela nelle adolescenti in età fertile al fine di garantire un'adeguata comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la

gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 4.3).

**Allattamento:** una piccola quantità di pravastatina è escreta nel latte umano, pertanto la pravastatina è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

La pravastatina non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento si possono verificare vertigini e alterazioni della vista.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La frequenza degli eventi indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: 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 ( $< 1/10.000$ ). 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 paziente/anni di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8-5,9 anni.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nessuna si è verificata a una frequenza superiore allo 0,3% nel gruppo in trattamento con pravastatina rispetto al gruppo in trattamento con placebo.

##### Patologie del sistema nervoso:

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

Frequenza non nota: Miastenia gravis

##### Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della visione (incluso offuscamento della visione e diplopia)

Frequenza non nota: Miastenia oculare

##### Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/bruciore, dolori addominali, nausea/vomito, costipazione, diarrea, flatulenza

##### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, rash, orticaria, alterazione 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:

Non comune: affaticabilità

#### **Eventi di interesse clinico speciale**

**Muscolo scheletrico:** negli studi clinici, sono stati riportati effetti sul muscolo scheletrico, ad esempio 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 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 il limite superiore 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 era

simile al 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 il limite superiore della norma) con 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 segnalati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso

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

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite

Patologie epatobiliari:

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: reazione di fotosensibilità

Molto raro: dermatomiosite

Non nota: eruzione cutanea inclusa l'eruzione lichenoide

Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: rhabdmiolisi, 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.

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/m<sup>2</sup>, livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da pravastatina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato dal punto di vista sintomatico e istituite con appropriate misure di supporto.

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica:** agenti ipolipemizzanti, riduttori del colesterolo e dei Trigliceridi, inibitori della 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 precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipidemizzante in due modi. Primo, attraverso una inibizione competitiva specifica e reversibile della HMG-CoA riduttasi, pravastatina produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo porta ad un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie della cellula e aumenta il catabolismo mediato dal recettore e l'eliminazione del colesterolo LDL-Circolante. Secondo, la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL-C

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

### **Efficacia clinica**

#### *Prevenzione primaria*

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6595 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 infarto miocardico (IM), trattati per una durata media di 4,8 anni con un dosaggio di 40 mg una volta al giorno o di placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno evidenziato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e di infarto miocardico 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 6 mesi di trattamento;
- una riduzione del numero totale di morti per evento cardiovascolare (RRR 32%;  $p=0,03$ );
- che quando si tengono in considerazione i fattori di rischio, si osserva anche, tra i pazienti trattati con pravastatina, una RRR di morte per tutte le cause del 24% ( $p=0,039$ )
- una riduzione nel rischio relativo di sottoporre il paziente a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ( $p=0,009$ ) e ad angiografia coronarica del 31% ( $p=0,007$ ).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore a 65 anni, in quanto non si è potuto includerli nello studio.

assenza Data la mancanza di dati sui pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiore 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 "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" è 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 di età compresa tra 31 e i 75 anni, 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]), con livelli variabili dei trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con storia di infarto miocardico o angina pectoris instabile nei 3- 36 mesi precedenti.

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 infarto miocardico non fatale) del 24% ( $p<0,0001$ ) e il rischio relativo di infarto miocardico fatale o non fatale del 29% ( $p<0,0001$ ). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo della mortalità totale del 23% ( $p < 0,0001$ ) e di morte per cause cardiovascolari del 25% ( $p < 0,0001$ );
- una riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione del miocardio (by-pass 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 "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 coronarica (CHD) e sull'infarto miocardico (IM) non fatale per una media di 4,9 anni, su 4.159 pazienti di età compresa tra 21 e 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 miocardico non fatale) del 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione (by-pass 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 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 a 75 anni, in quanto non si è potuto includere negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemici con livelli di trigliceridi rispettivamente maggiori 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 CARE e LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro trattamento

#### *Trapianto cardiaco e renale*

L'efficacia della pravastatina in pazienti in trattamento con immunosoppressori a seguito di:

- trapianto di cuore, è stata accertata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato ( $n = 97$ ). I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20-40 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha aumentato la sopravvivenza ad un anno ( $p = 0,025$ ) e 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 contemporaneamente con pravastatina (20 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina e prednisone. Nei 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 da biopsia e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

#### *Bambini e adolescenti (8-18 anni di età)*

E' stato condotto uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di due anni, in 214 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al trattamento con placebo ( $n = 63$ ) o con 20 mg di pravastatina al giorno ( $n = 65$ ). Gli adolescenti (14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo ( $n = 45$ ) o a 40 mg di pravastatina al giorno ( $n = 41$ ).

L'inclusione in questo studio richiedeva la diagnosi, clinica o molecolare, per uno dei genitori, di ipercolesterolemia familiare. I valori basali medi di C<sub>LDL</sub> sono stati di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) nel gruppo pravastatina (range 151-405 mg/dl) e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo placebo (range 154-375 mg/dl). rispettivamente nei gruppi pravastatina [4,0- 9,7 mmol/l]

Analogamente a quanto dimostrato in precedenza in studi di efficacia nell'adulto con pravastatina 20 mg, considerando l'analisi dei dati di entrambe le popolazioni (bambini e adolescenti), è stata dimostrata una significativa riduzione media del C-LDL pari al 22,9% e del colesterolo totale pari al 17,2%

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. Nel gruppo trattato con pravastatina si è raggiunto un livello medio di LDL-C pari a 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) rispetto a un livello di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo.

Nei soggetti trattati con pravastatina, non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)]. Rispetto al placebo, non sono state osservate differenze nello sviluppo, modificazioni del volume testicolare e dell'indice di Tanner.

La potenza statistica di questo studio a rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa.

Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine del trattamento con pravastatina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e mortalità da adulto.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Pravastatina è somministrata per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbito ed i livelli di picco sierico sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media viene assorbito il 34% della dose somministrata per bocca, con una biodisponibilità assoluta del 17%. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta a una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico sia che l'assunzione avvenga 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 LDL-C. Gli 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 un 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 è circa 0,5 l/kg.

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

### Metabolismo ed eliminazione

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

Dopo la 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 1,5 e 2 ore. Dopo la somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminata per escrezione renale ed il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione della pravastatina è il metabolita isomerico 3- $\alpha$ -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

Soggetti pediatrici: i valori medi di C<sub>max</sub> e AUC della pravastatina nei soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono stati simili ai valori osservati negli adulti dopo una dose orale di 20 mg.

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

Insufficienza renale: non è stata rilevata alcuna modificazione significativa in pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata possono condurre ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina ed ai suoi metaboliti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi a dosi ripetute indicano che pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi di 50 volte o più della massima nell'uomo in mg/kg.

Negli studi *in vitro* e *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 ( $\geq 310$  volte la dose massima umana in mg/kg), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari, in maschi e femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui ratti, ad un dosaggio di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima umana in mg/kg), è stato dimostrato un incremento 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 ( $\geq 250$  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-nonosservato) sono stati di 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Lista degli eccipienti**

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, povidone, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, ferro ossido giallo (E172), ossido di magnesio.

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

24 mesi.

### **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C. Conservare nel contenitore originale.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio in cartone litografato e blister termosaldato bianco opaco PVC-PVDC/Al contenente 14 compresse

### **6.6. Istruzioni per l'uso**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

S.F. GROUP Srl – Via Tiburtina, 1143 – 00156 Roma

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SETAC "40 mg compresse" 14 compresse

AIC: 037824024

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19/12/2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**