

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Ranbaxy 20 mg compresse
Pravastatina Ranbaxy 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetto noto:

Pravastatina Ranbaxy 20 mg: una compressa contiene 124,9 mg di lattosio anidro.
Pravastatina Ranbaxy 40 mg: una compressa contiene 249,9 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Pravastatina Ranbaxy 20 mg compresse
Compresse di colore da giallo scuro a giallo screziato, rotonde e biconvesse, marchiate con "P2" su di un lato e con una linea di frattura sull'altro lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Pravastatina Ranbaxy 40 mg compresse
Compresse di colore da giallo scuro a giallo screziato, rotonde e biconvesse, marchiate con "P3" su di un lato e con una linea di frattura sull'altro lato.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento 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 fisico, riduzione del peso) è inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia moderata o grave e 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, in 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

Prima di iniziare la terapia con Pravastatina Ranbaxy compresse, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard povera di grassi che deve continuare durante il trattamento.

Posologia

Ipercolesterolemia

L'intervallo di dose raccomandato è 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 determinazioni periodiche dei lipidi ed il dosaggio deve essere adeguato di conseguenza. La dose massima giornaliera è 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 al giorno.

Dosaggio dopo il trapianto

Dopo **trapianto d'organo** si raccomanda una dose iniziale di 20 mg al giorno 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

Bambini ed adolescenti (8-18 anni di età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote: l'intervallo della dose raccomandata è di 10-20 mg, una volta al giorno, tra 8 e 13 anni di età, poiché dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione e di 10-40 mg al giorno tra 14 e 18 anni di età (per bambini e adolescenti femmine in età fertile vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1).

Non vi sono dati clinici in bambini al di sotto di 8 anni di età.

Pazienti anziani

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

Compromissione della funzionalità renale o epatica

Nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o con significativa compromissione epatica si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto supervisione medica.

Terapia concomitante

Gli effetti ipolipemizzanti della pravastatina sul colesterolo totale e sull'LDL vengono aumentati dall'associazione con resine sequestranti degli acidi biliari (ad es.: colestiramina e colestipolo). Pravastatina Ranbaxy 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 il graduale aumento a 40 mg deve essere fatto con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Pravastatina Ranbaxy compresse 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.
- Malattie epatiche in fase attiva inclusi aumenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma (ULN) (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento al seno (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 reduttasi, l'associazione della pravastatina con i fibrati non è raccomandata.

Popolazione pediatrica

Nei bambini in età prepubere il rischio/beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare il trattamento.

Disturbi epatici

Come con gli altri agenti ipolipemizzanti, 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 sviluppino aumenti delle transaminasi e la terapia deve essere sospesa se gli aumenti delle SGOT ed 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 di forte consumo di alcool.

Patologie muscolari

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'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 creatin-chinasi (CK) (vedere sotto). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CK sono maggiori di 5 volte il limite superiore della norma 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 massiva distruzione muscolare associata con forte aumento della CK (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 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 possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e pertanto giustificano un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e uno speciale monitoraggio clinico delle CK è indicato prima di iniziare la terapia con statine in questi pazienti (vedere sotto).

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con statine, viene aumentato dalla co-somministrazione di medicinali che possono interagire. L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato con miopatia. L'uso combinato di statine e fibrati deve in generale essere evitato. La co-somministrazione di statine e acido nicotinico deve essere fatta con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato anche 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.

Misurazione e interpretazione della creatin-chinasi

Il monitoraggio di routine della creatin-chinasi (CK) o di altri enzimi muscolari non è raccomandato in pazienti asintomatici in terapia con statine. Tuttavia, la misurazione della CK è raccomandata prima dell'inizio della terapia in pazienti con particolari fattori predisponenti e in pazienti che sviluppino sintomi muscolari durante la terapia con statine, come descritto più sotto. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), i livelli di CK devono essere misurati dopo circa 5-7 giorni per confermare i risultati. Quando vengono misurati, i livelli di CK 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 renale, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare con 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. La misurazione della CK 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 CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), il trattamento non deve iniziare e i risultati devono essere rimisurati dopo circa 5-7 giorni. I valori basali di CK possono inoltre essere utili come riferimento in caso di successivi aumenti durante la terapia con statine.

Durante il trattamento

I pazienti devono essere avvisati di segnalare prontamente dolori muscolari inspiegabili, sensibilità, debolezza o crampi. In questi casi si devono misurare i livelli di CK. Se si trova un livello marcatamente elevato di CK (> 5 volte il limite superiore della norma) la terapia con la 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 CK rimane ≤ 5 volte il limite superiore della norma. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK 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 quel paziente non è raccomandata.

Miopatia necrotizzante mediata (IMNM) immuno-

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.

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8).

I sintomi manifestabili possono includere dispnea, tosse non produttiva e deperimento dello stato generale di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato la malattia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno $5,6 - 6,9$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

Acido fusidico

La pravastatina non deve essere somministrata contemporaneamente con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dalla sospensione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti in cui l'uso sistemico di acido fusidico è considerato essenziale, il trattamento con la statina deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riferiti casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che avevano assunto questa associazione (vedere paragrafo 4.5). Il paziente deve essere avvertito di

rivolgersi immediatamente al medico se si manifestano sintomi di debolezza muscolare, dolore o indolenzimento.

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

In circostanze eccezionali, per cui è necessario il trattamento prolungato con acido fusidico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrazione contemporanea di Pravastatina Ranbaxy e acido fusidico deve essere considerata solo sulla base di ogni singolo caso e sotto stretto controllo medico.

Questo medicinale contiene **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di 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 da soli è occasionalmente associato a miopatia. Un aumentato rischio di eventi avversi di tipo muscolare, inclusa la rhabdomiolisi, è stato segnalato 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 CK dei pazienti in questo regime terapeutico.

Colestiramina/Colestipolo

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 la 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 dell'esposizione alla pravastatina può essere anche maggiore. Si raccomanda un monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti che ricevono questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

Antagonisti della vitamina K: come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o un aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento del rapporto normalizzato internazionale (INR). La sospensione o la riduzione del dosaggio di pravastatina può comportare una diminuzione del INR. In tali situazioni, è necessario un adeguato monitoraggio del 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 a 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 e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

Tuttavia, si deve tenere in considerazione la comparsa di disturbi muscolari in pazienti che assumono in concomitanza amiodarone, specialmente in quelli anziani in trattamento farmacologico multiplo.

In uno di due 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.

Nelfinavir

La somministrazione contemporanea di pravastatina e nelfinavir porta ad una sostanziale riduzione delle concentrazioni di pravastatina nel sangue. Possono essere necessarie dosi più alte di pravastatina al fine di raggiungere un'attività ottimale di abbassamento dei lipidi.

Altri medicinali

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

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, compresa la rhabdmiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con le statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) non è ancora noto. Sono stati riferiti casi di rhabdmiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che assumevano questa associazione.

Se il trattamento sistemico con acido fusidico è considerato essenziale, Pravastatina Ranbaxy deve essere sospesa per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La pravastatina è controindicata in gravidanza e 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 una corretta comprensione del rischio potenziale associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente sta pianificando una

gravidanza o inizia una gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato e la pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Una piccola quantità di pravastatina viene 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 sull'uso di macchinari

La pravastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari deve essere tenuto presente che durante il trattamento possono verificarsi capogiri e disturbi visivi.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici

La pravastatina è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno coinvolto oltre 21.000 pazienti trattati con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), corrispondenti a 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 stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, nessuno dei quali è comparso con una frequenza superiore allo 0,3% nel gruppo della pravastatina rispetto a quello del placebo.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1000)	Molto raro (<1/10.000)	Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso		capogiri, cefalea, disturbi del sonno, insonnia			
Patologie dell'occhio		disturbi della visione (inclusa visione annebbiata e diplopia)			
Patologie gastrointestinali		dispepsia/bruciore epigastrico, dolore addominale, nausea/vomito, stitichezza, diarrea, flatulenza			
Patologie della cute e del tessuto		prurito, eruzione			

sottocutaneo		cutanea, orticaria, anomalie del cuoio capelluto o dei capelli (inclusa alopecia)			
Patologie renali ed urinarie		minzione anormale (includo disuria, aumentata frequenza della minzione, nicturia)			
Patologie congenite, familiari e genetiche		disfunzione sessuale			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento			

Eventi di interesse clinico speciale

Apparato muscolo-scheletrico: negli studi clinici sono stati osservati effetti sul muscolo scheletrico, ad esempio: dolore muscolo-scheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. La percentuale di mialgia (1,4% pravastatina vs 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatina vs < 0,1% placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > 3 volte superiore il limite della norma e > 10 volte superiore il limite della norma negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili a quelli osservati nei gruppi trattati con placebo (rispettivamente 1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati osservati 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 superiori il limite della norma) ad una frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in entrambi i gruppi di trattamento.

Esperienza successiva alla commercializzazione

In aggiunta a quanto sopra, successivamente alla commercializzazione di Pravastatina Ranbaxy sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Classificazione per sistemi e organi	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 (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				reazioni di ipersensibilità: anafilassi,	

				angioedema, sindrome lupus eritematoso- simile	
Patologie del sistema nervoso				polineuropatia periferica, in particolare se usata per un lungo periodo di tempo, parestesia.	
Patologie gastrointestinali				pancreatite	
Patologie epatobiliari				ittero, epatite, necrosi epatica fulminante	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					dermatomiosite
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				rabdomiolisi, che può essere associata ad insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4) miosite, polimiosite. Casi isolati di disturbi dei tendini, a volte complicati da rottura	Miopatia necrotizzante immuno- mediata (vedere paragrafo 4.4)

Effetti di classe:

- Incubi
- Perdita di memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, la specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).
- Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).
- Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: Miopatia necrotizzante immuno-mediata (frequenza non nota) (vedere paragrafo 4.4)

Ci si aspetta che il tipo e la gravità degli effetti indesiderati nei bambini siano gli stessi degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza sul sovradosaggio con pravastatina è limitata. Non vi è 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti riduttori dei lipidi sierici / riduttori del colesterolo e dei trigliceridi / inibitori dell'HMG-CoA riduttasi.

Codice ATC: C10AA03.

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio precoce che limita la velocità di biosintesi del colesterolo e produce il suo effetto ipolipidemizzante in due modi. Dapprima, con l'inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA riduttasi, effettua una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo provoca un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie delle cellule e 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

Prevenzione primaria

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo su 6.595 pazienti maschi tra i 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl (4,0-6,0 mmol/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 coronaria 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 una RRR del 24% ($p=0,039$) della mortalità totale nei pazienti trattati con pravastatina;
- una riduzione del rischio relativo di essere sottoposti a intervento di rivascolarizzazione del miocardio (chirurgia di bypass delle arterie coronarie 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 di dati in pazienti con ipercolesterolemia associata con livelli di trigliceridi maggiori di 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

Il “Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)” è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con il placebo in 9.014 pazienti con età da 31 a 75 anni per una durata media di 5,6 anni con livelli di colesterolo da normali ad elevati (colesterolo totale al basale da 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo totale medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) e con livelli di trigliceridi variabili fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/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 malattia coronarica 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 malattia coronarica, 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 delle arterie coronarie o angioplastica coronarica 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 con placebo che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e 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 delle arterie coronarie o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 27% ($p<0,001$).

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 mmol/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 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, randomizzato e controllato (n=97). I pazienti erano trattati con pravastatina (20-40 mg) o non trattati e ricevevano un regime immunosoppressore standard con ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto la frequenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica ad un anno, ha migliorato la sopravvivenza a un anno (p=0,025) ed ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica nel trapianto, 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 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

E' stato condotto uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 2 anni in 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo (n=63) o alla pravastatina 20 mg/die (n=65), mentre gli adolescenti (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 una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale dell'LDL-C era rispettivamente di 239 mg/dl (range 151-405 mg/dl) nel gruppo trattato con pravastatina e di 237 mg/dl (range 154-375 mg/dl) nel gruppo trattato con placebo. C'è stata una riduzione percentuale media significativa dell'LDL-C del -22,9% ed anche del colesterolo totale (-17,2%) con l'analisi globale dei dati 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. I valori medi raggiunti per l'LDL-C sono stati di 186 mg/dl (range 67-363 mg/dl) nel gruppo trattato con pravastatina rispetto ai 236 mg/dl (range 105-438 mg/dl) del gruppo trattato con placebo).

Nei soggetti trattati con pravastatina non sono state osservate differenze nei parametri endocrini monitorati (ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (nelle femmine) o testosterone (nei maschi), rispetto al placebo. Non si sono osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o differenze del punteggio di Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio nel trovare differenze 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 nell'età adulta non è stata dimostrata.

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 a estrazione di primo passaggio attraverso il fegato, che è il sito primario della sua azione e 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 e 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 ipolipemizzante.

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.

Metabolismo ed eliminazione

La 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 da trasporto.

Dopo somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato nelle urine e 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 e 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 a 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/kg, indicando una escrezione tubulare.

Popolazioni a rischio

Soggetti pediatrici: i valori medi di Cmax ed AUC della pravastatina in soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono risultati simili ai valori osservati negli adulti dopo una dose orale di 20 mg.

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione, non vi sono altri rischi per il paziente oltre a quelli attesi sulla base del meccanismo d'azione farmacologica.

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* e *in vivo* di tossicologia genetica non hanno mostrato evidenza di potenziale mutageno.

Nel topo, uno studio di carcinogenesi a due anni con pravastatina ha dimostrato 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 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 somministrato a ratti giovani (giorni dopo la nascita [PND] da 4 a 80), da 5 a 45 mg/kg al giorno, 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 ed 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 al giorno) 35 giorni dopo la nascita per 3 mesi che suggerisce un aumento della sensibilità nei ratti più 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 in cui non viene osservato alcun effetto (NOEL) per gli endpoints riproduttivi erano 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) della dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Sodio stearil-fumarato
ferro ossido giallo (E172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister costituite da laminati formati a freddo (struttura dal lato esterno a quello interno: poliammide orientata / foglio di alluminio / film rigido di cloruro di polivinile) con un fondo di foglio di alluminio coperto con lacca sigillata a caldo.

I blister sono contenuti in una scatola di cartone.

Scatole da 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pravastatina Ranbaxy 20 mg compresse:

- 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613015
- 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613027
- 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613039
- 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613041
- 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613054
- 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613066
- 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613078
- 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613080
- 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613092

Pravastatina Ranbaxy 40 mg compresse:

- 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613104
- 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613116
- 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613128
- 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613130
- 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613142
- 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613155
- 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613167
- 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613179
- 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC n. 037613181

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

Dicembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco