

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Pensa 20 mg compresse

Pravastatina Pensa 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20/40 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti con effetto noto:

[Pravastatina Pensa 20 mg]: 124,9 mg di lattosio anidro/compressa

[Pravastatina Pensa 40 mg]: 249,8 mg di lattosio anidro/compressa

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Pravastatina Pensa 20 mg compresse

Comprese rotonde biconvesse da giallo scuro a giallo screziato con inciso "P2" su di un lato e con linea di frattura sull'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Pravastatina Pensa 40 mg compresse

Comprese rotonde biconvesse da giallo scuro a giallo screziato con inciso "P3" su di un lato e con linea di frattura sull'altro.

La compressa può essere divisa in 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 ed a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio (*IM*) 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

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

Posologia

Ipercolesterolemia

L'intervallo di dose raccomandato 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 determinazioni periodiche dei lipidi e il dosaggio deve essere adeguato 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

Bambini ed adolescenti (8-18 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote

L'intervallo di dose raccomandata è di 10-20 mg, una volta al giorno, tra 8 e 13 anni, poiché dosi maggiori di 20 mg non sono state studiate in questa popolazione e di 10-40 mg/die tra 14 e 18 anni (per bambini e adolescenti femmine in età fertile vedere il paragrafo 4.6; per i risultati dello studio clinico vedere paragrafo 5.1).

La pravastatina non è raccomandata per l'uso in bambini al di sotto di 8 anni a causa degli insufficienti dati di sicurezza e di efficacia.

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 renale o epatica

Nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o con significativa compromissione 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 sul colesterolo-LDL (C-LDL) vengono aumentati dall'associazione con resine sequestranti degli acidi biliari (ad es.: colestiramina e colestipolo). Pravastatina Pensa compresse 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 di pravastatina una volta al giorno e l'aggiustamento della dose a 40 mg deve essere fatta con cautela (vedere paragrafo 4.5).

Metodo di somministrazione

Pravastatina Pensa compresse deve essere assunto una volta al giorno, preferibilmente la sera con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti come elencato al paragrafo 6.
- Malattie 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 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 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 sviluppino aumenti delle transaminasi e la terapia deve essere sospesa se gli aumenti delle ALT e AST superano di 3 volte in modo persistente il limite superiore della norma.

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 deve esercitare cautela quando si somministra pravastatina a pazienti con anamnesi di malattie epatiche o nei soggetti che fanno un forte uso di alcool.

Disturbi muscolari

Come con gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata con insorgenza di mialgia, miopatia e molto raramente di rabdomiolisi. 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 rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi 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 medicinali. Benché non vi siano controindicazioni muscolari alla prescrizione delle statine, certi 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 pertanto giustificano un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed uno speciale monitoraggio clinico delle CK è indicato prima di iniziare la terapia con statine in questi pazienti (vedere sotto).

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

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con statine, viene aumentato dalla co-somministrazione di medicine che possono interagire con essa, come ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi o niacina. L'uso combinato 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 ed 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, i sintomi muscolari si risolvono solitamente dopo l'interruzione della terapia.

Pravastatina non deve essere co-somministrata 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 sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto acido fusidico in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di

consultare immediatamente il medico se presentano sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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

In circostanze eccezionali, quando è necessario prolungare la terapia sistemica con acido fusidico ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità della co-somministrazione di Pravastatina e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretta sorveglianza medica.

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

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 Pravastatina Pensa deve essere interrotta. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

Misurazione ed interpretazione della creatin-chinasi

Il monitoraggio abituale 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 ed in pazienti che sviluppino sintomi muscolari durante la terapia con statine, come descritto successivamente. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), i livelli di CK devono essere rimisurati dopo circa 5-7 giorni per confermare i risultati. Quando si misurano i livelli di CK, i risultati 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 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 età superiore ai 70 anni, specialmente in presenza di altri fattori predisponenti. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il valore superiore della norma), il trattamento non deve iniziare ed 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 dalle analisi del sangue emergono le concentrazioni plasmatiche marcatamente elevate (> 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 CK rimane ≤ 5 volte il valore superiore della norma. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK ritornano nella norma, può essere considerata la ripresa della terapia con la statina alla dose minima e con un monitoraggio attento. Se si sospetta una malattia muscolare ereditaria, la ripresa della terapia con la statina in quel paziente non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con le 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 il 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 d'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.

Lattosio

Questo medicinale contiene **lattosio**. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza della Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono prendere 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 rhabdmiolisi, 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 essere evitato in generale (vedere paragrafo 4.4). Se questa associazione è considerata necessaria, è richiesto un monitoraggio attento clinico e delle concentrazioni plasmatiche 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 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).

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 contemporaneamente con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può portare a un aumento dell'International Normalised Ratio (INR). L'interruzione o la diminuzione del dosaggio di

pravastatina può portare ad una riduzione di INR. In queste situazioni, è appropriato un controllo 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 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.

Acido fusidico

Il rischio di miopia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla contemporanea assunzione di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (se si tratta di interazione farmacodinamica, farmacocinetica o entrambe) non è ancora noto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto questa associazione.

Se il trattamento sistemico con acido fusidico è necessario, il trattamento con pravastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

Colchicina

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

Acido nicotinico

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

Rifampicina

In uno studio di interazione in cui la pravastatina era somministrata insieme alla rifampicina, è stato osservato un aumento di circa 3 volte nell'AUC e 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 rhabdomiolisi. Deve essere garantito un maggiore monitoraggio clinico e biologico in particolare durante le prime settimane di trattamento.

Prodotti metabolizzati dal Citocromo P450

La pravastatina non viene metabolizzata in modo clinicamente significativo dal sistema del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i 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 nicotinico o probucolo.

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 tali pazienti possano concepire e sono state informate del rischio potenziale. Si raccomanda particolare cautela negli adolescenti fertili per assicurare una corretta comprensione del rischio potenziale associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente prevede di rimanere incinta o lo diventa, il medico deve essere immediatamente informato e la pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano, pertanto è controindicata nell'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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 di usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o si usano macchinari, deve essere tenuto presente che durante il trattamento possono comparire capogiri e disturbi visivi.

4.8. Effetti indesiderati

Studi clinici

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: 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 ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Pravastatina 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.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Molto rara ($< 1/10000$)	Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso		vertigine, cefalea, disturbi del sonno, insonnia			
Patologie dell'occhio		disturbi della vista (inclusa visione annebbiata e diplopia)			
Patologie gastrointestinali		dispepsia/bruciore epigastrico, dolore addominale, nausea/vomito, costipazione, diarrea, flatulenza			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash, orticaria, anormalità del cuoio capelluto e dei capelli (inclusa alopecia)			
Patologie renali ed urinarie		minzione anormale (incluse disuria, pollachiuria, nicturia)			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		disfunzioni sessuali			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		affaticamento			

Eventi di particolare interesse clinico

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riportati effetti sul muscolo scheletrico, per esempio dolore muscoloscheletrico inclusi artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare e elevati livelli di CK. Il tasso 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 x ULN e > 10 x ULN in CARE, WOSCOPS e LIPID era simile al placebo (1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% con placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati osservati aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllato con placebo CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificati con frequenza simile alterazioni marcate di ALT e AST (> 3 x ULN) ($\leq 1,2\%$) in entrambi i gruppi di trattamento.

Dopo commercializzazione

In aggiunta a quanto sopra sono stati riportati, durante l'esperienza dopo commercializzazione di pravastatina i seguenti eventi avversi:

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)	Molto rara ($< 1/10000$)	Non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, sindrome simile al lupus eritematoso	
Patologie del sistema nervoso				Polineuropatia periferica in particolare se utilizzato per lunghi periodi di tempo, parestesia	Miastenia gravis
Patologie gastrointestinali				Pancreatite	
Patologie epatobiliari				Ittero, epatite, necrosi epatica fulminante	Insufficienza epatica fatale e non fatale
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Disturbi tendinei, specificamente tendinite, a volte complicati da rottura		Rabdomiolisi che può essere associata con un'insufficienza renale acuta secondaria alla mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite.	Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			reazione di fotosensibilità	dermatomiosite	eruzione cutanea inclusa l'eruzione lichenoide
Patologie dell'occhio					Miastenia oculare

Effetti di classe

- Incubi
- Perdita della memoria
 - Depressione
 - Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
 - Patologie endocrine: diabete mellito; la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno a 5,6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², 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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9. Sovradosaggio

Finora l'esperienza sul sovradosaggio della 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 reduttasi.

Codice ATC: C10AA03.

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, 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 reduttasi, 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 C-LDL circolante.

Secondariamente, la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del C-VLDL, precursore del C-LDL.

Sia nei soggetti sani, sia nei pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica abbassa i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, C-LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre il colesterolo-HDL e l'apoproteina A vengono aumentate.

Efficacia clinica

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 (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 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 età superiore ai 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 mmol/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 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 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 (basale del colesterolo totale 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 malattie coronariche (CHD) 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 rivascularizzazione 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 coronarica sull'infarto non fatale per un tempo medio di 4,9 anni in 4.159 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 rivascularizzazione 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 mmol/l (3,5 g/l) o più di 5 mmol/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 acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro regime terapeutico.

Trapianto di cuore e di rene

L'efficacia di 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 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

È stato condotto uno studio 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 di età) sono stati randomizzati al placebo (n=45) o alla pravastatina 40 mg/die (n=41).

L'inclusione in questo studio richiedeva un genitore con una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale dell'LDL-C era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) (range 151-405 mg/dl[3,9-10,5 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) (range 154-375 mg/dl[4,0-9,7 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Si è osservata una riduzione percentuale media dell'LDL-C del -22,9% ed anche del colesterolo totale (-17,2%) con l'analisi globale 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(4,8 mmol/l)(range 67-363 mg/dl[1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina rispetto ai 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range 105-438 mg/dl [2,7-11,3mmol/l]) 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 a placebo. Non si sono osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o del punteggio di Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio nel trovare differenze tra i due gruppi era 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 indipendente dalla presenza di 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 C-LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti ed in misura sostanzialmente inferiore nelle altre cellule.

A causa di questo effetto di "primo passaggio" epatico, 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.

Metabolismo ed eliminazione

La pravastatina non viene significativamente metabolizzata dal citocromo P450 e non sembra essere nemmeno 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 reduttasi 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 C_{max} ed AUC della pravastatina in soggetti pediatrici considerati per età e sesso sono risultati simili ai valori osservati negli adulti dopo dosi orali di 20 mg.

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 della funzionalità renale lieve non sono state osservate alterazioni significative. Tuttavia, l'insufficienza renale

di grado da moderato 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 farmacologia per la sicurezza, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva, 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* ed *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 (da 4 a 80 giorni dopo la nascita), da 5 a 45 mg / kg / die, è stato osservato assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina circa ≥ 1 volte (AUC) alla dose massima pediatrica e adolescenziale di 40 mg. Sono stati osservati cambiamenti neuro-comportamentali a livelli di pravastatina circa ≥ 2 volte (AUC) alla dose di 40 mg (potenziato trasalimento e maggiori errori nell'apprendimento nel labirinto acquatico).

Non è stato osservato assottigliamento del corpo calloso nei ratti dosati con pravastatina (≥ 250 mg / kg / die) iniziando PND 35 per 3 mesi suggerendo maggiore sensibilità nei ratti giovani. La causa e il significato dell'assottigliamento del corpo calloso e gli effetti neuro-comportamentali nei ratti giovani sono sconosciuti.

Gli endpoints sperma alterato e ridotta fertilità sono stati osservati nei maschi a 335 volte (AUC) la dose umana. Per gli endpoints riproduttivi i livelli effetto-non-osservato sono stati di 1 (maschio) e 2 (femmina) volte (AUC) la dose umana di 40 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Sodio stearil-fumarato
Ossido di ferro giallo (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

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 con blister 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 un astuccio di cartone.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto devono essere smaltiti secondo le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Towa Pharmaceutical S.p.A. - Via Enrico Tazzoli, 6 - 20154 Milano – Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pravastatina Pensa 20 mg compresse 10 compresse	037620010
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 14 compresse	037620022
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 20 compresse	037620034
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 28 compresse	037620046
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 30 compresse	037620059
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 50 compresse	037620061
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 98 compresse	037620073
Pravastatina Pensa 20 mg compresse 100 compresse	037620085
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 10 compresse	037620097
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 14 compresse	037620109
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 20 compresse	037620111
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 28 compresse	037620123
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 30 compresse	037620135
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 50 compresse	037620147
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 98 compresse	037620150
Pravastatina Pensa 40 mg compresse 100 compresse	037620162

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31 dicembre 2007/10 marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco