

### **1.3.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pravastatina Accord Healthcare 10 mg Compresse

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 10 mg di pravastatina sodica.

Eccipiente: Lattosio monoidrato 71,65 mg.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Pravastatina Compresse 10 mg: Compresse non rivestite, biconvesse, di forma rettangolare arrotondata, di colore giallo, con 'PDT' impresso su un lato e '10' sull'altro lato.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

###### *Ipercolesterolemia*

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

###### *Prevenzione primaria*

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

###### *Prevenzione secondaria*

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

###### *Post-trapianto*

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dopo il trapianto di organi solidi (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Prima di iniziare la terapia con Pravastatina Compresse, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard ipolipemizzante, che dovrà proseguire per l'intera durata della terapia.

La pravastatina sodica viene somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

**Ipercolesterolemia:** l'intervallo di dose raccomandato è di 10-40 mg, una volta al giorno. La risposta terapeutica è evidente entro una settimana e il pieno effetto di una dose somministrata si raggiunge entro quattro settimane, perciò è opportuno effettuare determinazioni periodiche dell'assetto lipidico e aggiustare la dose di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

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

**Dosaggio dopo il trapianto:** in seguito a un trapianto d'organo, nei pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, si consiglia una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). A seconda della 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:** l'intervallo di dose raccomandato tra gli 8 e i 13 anni di età è di 10-20 mg una volta al giorno, poichè dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra i 14 e i 18 anni di età (per i bambini e le adolescenti in età fertile vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1).

**Pazienti anziani:** non è necessario l'aggiustamento della dose in questi pazienti, a meno che non siano presenti fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

**Compromissione renale o epatica:** una dose iniziale di 10 mg al giorno è consigliata nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o compromissione epatica significativa. La dose deve essere aggiustata secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

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

Per quanto riguarda i pazienti che assumono ciclosporina con o senza altri farmaci immunosoppressori, la terapia deve iniziare con 20 mg di pravastatina sodica una volta al giorno e la titolazione fino a 40 mg deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Epatopatia acuta o innalzamenti persistenti non spiegati delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) (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 familiare omozigote. La terapia non è idonea quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'associazione di pravastatina con i fibrati è sconsigliata.

Nei bambini in età prepuberale, il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dai medici prima dell'inizio della terapia.

**Disturbi epatici:** come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati osservati aumenti moderati dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere la terapia. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi, e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanino aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) superino di tre volte il limite superiore del valore normale e siano persistenti.

Si deve porre attenzione quando la pravastatina viene somministrata a pazienti con anamnesi di epatopatia o elevata ingestione di alcool.

**Disturbi muscolari:** come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. La miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari inspiegabili, come dolore o dolorabilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi devono essere misurati i livelli di creatinichinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CK sono > 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) o quando sono presenti sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 anni-paziente) si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una patologia acuta del muscolo scheletrico, potenzialmente fatale, che può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata ad un importante aumento della CK (in genere > 30 o 40 volte il limite superiore del valore normale (ULN) con conseguente mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine risulta dipendente dall'esposizione e può perciò variare con i singoli farmaci (a causa delle differenze nella lipofilicità e nella farmacocinetica), incluso il dosaggio e il potenziale di interazioni farmacologiche.

Sebbene non vi siano controindicazioni di natura muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e un monitoraggio clinico speciale. Prima di iniziare la terapia con statine, in questi pazienti è indicata la misurazione della CK (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla somministrazione concomitante di farmaci interagenti. Occasionalmente l'uso di fibrati da soli è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e di fibrati deve essere evitato, in genere. La co-somministrazione di statine e acido nicotinico deve essere usata con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in associazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può derivare da interazioni farmacocinetiche non ancora documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando i sintomi muscolari sono associati alla terapia con statine, questi si risolvono in genere con l'interruzione della terapia con statine.

### **Misura e interpretazione della creatina-chinasi**

Il monitoraggio regolare della creatina-chinasi (CK) o dei livelli di altri enzimi muscolari non è consigliato in pazienti asintomatici in terapia con statine. Il controllo della CK, tuttavia, è consigliato prima di iniziare la terapia con statine nei pazienti con speciali fattori predisponenti e nei pazienti che sviluppano 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 del valore normale, ULN), devono essere misurati nuovamente 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 danni muscolari transitori, come esercizio fisico vigoroso o trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento: è necessario porre cautela nei pazienti con fattori predisponenti, come compromissione renale, ipotiroidismo, anamnesi pregressa di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, 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 dei livelli di CK deve essere considerata anche prima dell'inizio della terapia nelle persone di età superiore ai 70 anni, particolarmente se in questa popolazione sono presenti altri fattori predisponenti. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte il limite superiore del valore normale, ULN), il trattamento non deve essere iniziato ed i risultati devono essere valutati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono essere utili come riferimento in caso di un successivo aumento durante la terapia con la statina.

Durante la terapia: bisogna raccomandare ai pazienti di riferire prontamente la comparsa di dolore muscolare, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari inspiegabili. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK notevolmente elevato (> 5 volte il limite superiore del valore normale, ULN), deve essere interrotta la terapia con la statina. Deve essere considerata, inoltre, l'interruzione della terapia se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio

quotidianamente, anche se il livello di CK rimane  $\leq 5$  volte il limite superiore del valore normale, ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano alla normalità, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina al dosaggio più basso e con un attento monitoraggio. Se in questi pazienti si sospetta una patologia muscolare ereditaria, è sconsigliato introdurre nuovamente la terapia con la statina.

#### **Malattia polmonare interstiziale**

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e un deterioramento nella salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

**Lattosio:** questo prodotto 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 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

**Fibrati:** l'uso di fibrati da soli è stato associato occasionalmente a miopatia. Quando i fibrati sono somministrati contemporaneamente ad altre statine, è stato riferito un maggiore rischio di eventi avversi a carico dei muscoli, inclusa la rhabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con la pravastatina, perciò l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) generalmente deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa associazione è considerata necessaria, nei pazienti trattati con tale regime è richiesto un attento monitoraggio clinico e il controllo dei livelli di CK.

**Colestiramina / Colestipolo:** la somministrazione concomitante ha prodotto una riduzione approssimativamente del 40-50% nella biodisponibilità della pravastatina. Non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico quando la pravastatina è stata somministrata un'ora prima o quattro ore dopo la colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

**Ciclosporina:** la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina provoca un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. È consigliato il monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti trattati con questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

**Warfarin e altri anticoagulanti orali:** i parametri di biodisponibilità allo stato stazionario della pravastatina non risultano alterati dopo la somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

**Prodotti metabolizzati dal citocromo P450:** La pravastatina non viene metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Per questo motivo i prodotti che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o che inibiscono il sistema del citocromo P450, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare cambiamenti significativi dei livelli plasmatici della pravastatina, come sono stati osservati con altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata dimostrata in modo specifico per diversi prodotti, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

In uno di due studi sulle interazioni con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della  $C_{max}$  (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della  $C_{max}$  (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve porre cautela nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile soltanto quando queste pazienti non siano prossime al concepimento e siano state informate del rischio potenziale. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti in età fertile al fine di garantire una corretta comprensione del rischio potenziale associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata della paziente, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano, e di conseguenza 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. Quando si guidano veicoli o si utilizzano dei macchinari, si deve tuttavia considerare la possibilità che si presentino capogiri ed alterazioni della vista durante la terapia.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), 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 alle dosi di 40 mg in sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo a cui hanno partecipato più di 21.000 pazienti trattati con pravastatina (n = 10.764) o placebo (n = 10.719), che rappresentano più di 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8 – 5,9 anni.

Sono state riferite le seguenti reazioni avverse al farmaco; nessuna si è verificata ad un tasso superiore allo 0,3% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al gruppo trattato con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della vista (inclusi vista annebbiata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/pirosi, dolore addominale, nausea/vomito, stipsi, diarrea, flatulenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale.

Patologie sistemiche:

Non comune: affaticamento.

Eventi di speciale interesse clinico:

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riferiti effetti sul muscolo scheletrico, ad es. dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare e livelli elevati di CK. Il tasso di mialgia (1,4% pravastatina v. 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatina v. <0,1% placebo) e l'incidenza di livelli di CK > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) e > 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN) negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili al placebo (1,6% pravastatina v. 1,6% placebo e 1,0% pravastatina v. 1,0% placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati riferiti aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati con placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate anomalie dei livelli di ALT e AST (> 3 volte i limiti superiori del

valore normale, ULN) con frequenza simile ( $\leq 1,2\%$ ) in entrambi i gruppi di trattamento.

Post-commercializzazione:

Oltre ai suddetti, dell'esperienza successiva alla commercializzazione della pravastatina, sono stati riferiti 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 tipo lupus eritematoso.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: rabdomiolisi, che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite.

Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura.

Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi con alcune statine:

- incubi;
- perdita di memoria;
- depressione;
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

## **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da Pravastatina. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e si devono istituire misure di supporto nel modo richiesto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipemizzanti/riduttori del colesterolo e dei trigliceridi/inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.

**Codice ATC: C10AA03.**

### **Meccanismo d'azione**

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza la tappa iniziale e limitante la velocità di biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, mediante l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'HMG-CoA reduttasi, produce una modesta riduzione nella sintesi del colesterolo intracellulare. Questo determina un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie cellulare e un aumento del catabolismo mediato da recettore e della clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina blocca la produzione di LDL mediante l'inibizione della sintesi epatica del colesterolo VLDL, il precursore del colesterolo LDL.

Sia in soggetti sani, sia in pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica riduce i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A sono elevati.

Efficacia clinica:

#### *Prevenzione primaria*

Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) era uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6.595 pazienti di sesso maschile 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, trattati per una durata media di 4,8 anni con una dose giornaliera di 40 mg di pravastatina o placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- Una riduzione del rischio di mortalità dovuta a malattia coronarica e infarto miocardico non fatale (la riduzione del rischio relativo (RRR) è risultata del 31%;  $p = 0,0001$  con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo trattato con placebo, e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sulla frequenza di questi eventi cardiovascolari cumulativi sono risultati evidenti già dopo 6 mesi di trattamento;
- Una riduzione nel numero totale di morti dovute ad un evento cardiovascolare (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- Quando sono stati presi in considerazione i fattori di rischio, è stata osservata una RRR del 24% ( $p = 0,039$ ) per la mortalità totale tra i pazienti trattati con pravastatina;

- Una riduzione del rischio relativo nel sottoporre il paziente a procedure di rivascularizzazione miocardica (bypass coronarico, CABG, o angioplastica coronarica) del 37% ( $p = 0,009$ ) e di angiografia coronarica del 31% ( $p = 0,007$ ).

Non è noto il beneficio della terapia secondo i criteri sopra indicati nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che non è stato possibile includere nello studio.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata ad un livello di trigliceridi superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l), dopo una dieta per 8 settimane, in questo studio non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina in questo tipo di pazienti.

#### *Prevenzione secondaria*

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con quelli del placebo in 9.014 pazienti di età compresa tra i 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]) e con livelli variabili di trigliceridi, fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l], e con storia di infarto miocardico o di angina pectoris instabile nei 3-36 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo il rischio relativo di morte per cardiopatia coronarica (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 (o morte dovuta a cardiopatia 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 di mortalità totale del 23% ( $p < 0,0001$ ) e mortalità cardiovascolare del 25% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione miocardica (bypass aorto-coronarico, o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 20% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ( $p = 0,048$ ).

Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte dovuta a cardiopatia coronarica e infarto miocardico non fatale per una media di 4,9 anni in 4.159 pazienti di età compresa tra i 21 e i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo totale medio basale  $< 240$  mg/dl), che avevano avuto un infarto miocardico nei 3-20 mesi precedenti. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo:

- Il tasso di un evento coronarico ricorrente (o morte dovuta a cardiopatia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);

- Il rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 27% ( $p < 0,001$ ).

Anche il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ( $p = 0,032$ ), e di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) combinato è stato ridotto del 27% ( $p = 0,02$ ).

Non è noto il beneficio del trattamento secondo i suddetti criteri in pazienti di età superiore ai 75 anni, che non è stato possibile includere negli studi CARE e LIPID.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi oltre 4 mmol/l (3,5 g/l) o oltre 5 mmol/l (4,45 g/l), dopo aver seguito una dieta per 4 o 8 settimane negli studi CARE e LIPID, rispettivamente, non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina 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 cardiaco e renale*

L'efficacia della pravastatina nei pazienti che ricevono una terapia con immunosoppressori in seguito a:

trapianto di cuore, è stata valutata in uno studio prospettico, randomizzato, controllato ( $n = 97$ ). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20-40 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo il tasso di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a distanza di un anno, ha migliorato la sopravvivenza ad un anno ( $p = 0,025$ ), ed ha ridotto il rischio di vasculopatia coronarica nel trapianto, come confermato 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 sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la pravastatina ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo e l'incidenza di episodi di rigetto acuto, dimostrati dalla biopsia, sia l'uso di iniezioni pulsate di prednisolone e Muromonab-CD3.

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

Uno studio in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 2 anni, è stato condotto su 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigota. I bambini (di 8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo ( $n = 63$ ) o a 20 mg di pravastatina giornalmente ( $n = 65$ ) e gli adolescenti (di 14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo ( $n = 45$ ) o a 40 mg di pravastatina giornalmente ( $n = 41$ ).

Per essere inclusi in questo studio un genitore doveva avere una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore del colesterolo LDL basale medio era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo trattato con pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e nel gruppo trattato con placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Similmente all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina, sia nei bambini che negli adolescenti è

stata osservata una riduzione percentuale media significativa del colesterolo LDL del -22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%), dall'analisi dei dati combinati.

Gli effetti della terapia con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. La concentrazione media raggiunta per il colesterolo LDL nel gruppo trattato con pravastatina è risultata 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina, non sono state osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [Ormone adrenocorticotropico (ACTH), cortisolo, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), ormone tireostimolante (TSH), estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] relativi al placebo. Non sono state osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o differenze nel punteggio di Tanner, relativamente al placebo. La capacità di questo studio di rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento è risultata bassa.

Non è stata stabilita nell'infanzia l'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina per la riduzione della morbidità e della mortalità in età adulta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento:**

La pravastatina viene somministrata per via orale nella forma attiva. Viene rapidamente assorbita; i livelli di picco nel siero sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media, viene assorbito il 34% della dose somministrata per via orale con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nell'apparato gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico, se il farmaco viene assunto con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce un'estrazione di primo passaggio attraverso il fegato, che è il sito principale della sua azione e il sito principale della sintesi del colesterolo e dell'eliminazione del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti, mentre nelle altre cellule ha un'assunzione sostanzialmente inferiore. Dato questo primo passaggio sostanziale 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 presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,51 l/kg. Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

### **Metabolismo ed eliminazione:**

La pravastatina non viene metabolizzata in modo significativo dal citocromo P450, né risulta essere un substrato o un inibitore della p-glicoproteina ma, piuttosto, un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo la somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato nelle urine e il 70% nelle 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 eliminato mediante escrezione renale e il 53% mediante 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 reductasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica della pravastatina è 0,811/h/kg e la clearance renale è 0,381/h/kg, indicativo di una secrezione tubulare.

### **Popolazioni a rischio:**

Soggetti pediatrici: i valori medi di  $C_{max}$  e AUC della pravastatina per i soggetti pediatrici, raggruppati per età e sesso, sono risultati simili ai valori osservati negli adulti dopo la somministrazione di una dose orale di 20 mg.

Insufficienza epatica: l'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti nei pazienti con cirrosi alcolica è aumentata del 50% circa rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Compromissione renale: nessuna modifica significativa è stata osservata nei pazienti con compromissione renale lieve. L'insufficienza renale grave e moderata possono tuttavia portare ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Secondo gli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non esistono altri rischi per il paziente oltre a quelli previsti dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono risultati evidenti soltanto a dosi 50 volte o più della massima dose nell'uomo in mg/kg.

Gli studi di tossicologia genetica *in vitro* e *in vivo* non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

Uno studio sul potenziale cancerogeno, condotto per 2 anni sui topi con somministrazione di pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/giorno ( $\geq 310$  volte la dose massima in mg/kg nell'uomo), ha dimostrato incrementi statisticamente significativi nell'incidenza dei carcinomi epatocellulari in maschi e femmine, e di adenomi polmonari soltanto nelle femmine.

In uno studio sul potenziale cancerogeno condotto per 2 anni sui ratti, ad un dosaggio di 100 mg/kg/giorno (125 volte la massima dose in mg/kg nell'uomo) è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari soltanto nei maschi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

lattosio monoidrato  
croscarmellosa sodica  
stearato di magnesio  
ossido di magnesio leggero  
microcelac  
povidone  
ossido ferrico giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Il contenitore primario per Pravastatina Accord Healthcare Compresse 10 mg è una confezione di alluminio laminato/foglio di alluminio contenente 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 o 98 compresse. Le strisce del blister sono confezionate in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Regno Unito

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

038662019 - "10 mg compresse" 28 Compresse  
038662045 - "10 mg compresse" 10 Compresse  
038662058 - "10 mg compresse" 14 Compresse  
038662060 - "10 mg compresse" 20 Compresse  
038662072 - "10 mg compresse" 30 Compresse  
038662084 - "10 mg compresse" 56 Compresse  
038662096 - "10 mg compresse" 60 Compresse  
038662108 - "10 mg compresse" 98 Compresse

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

Settembre 2009

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

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

### **1.3.2 Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pravastatina Accord Healthcare 20 mg Compresse

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 20 mg di pravastatina sodica.

Eccipiente: Lattosio monoidrato 143,31 mg.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Pravastatina Compresse 20 mg: Compresse non rivestite, biconvesse, di forma rettangolare arrotondata, di colore giallo, con 'PDT' impresso su un lato e '20' sull'altro lato.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

*Ipercolesterolemia.*

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

*Prevenzione primaria*

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

*Prevenzione secondaria*

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

*Post-trapianto*

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dopo il trapianto di organi solidi (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Prima di iniziare la terapia con Pravastatina Compresse, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard ipolipemizzante, che dovrà proseguire per l'intera durata della terapia.

La pravastatina sodica viene somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

**Ipercolesterolemia:** l'intervallo di dose raccomandato è di 10-40 mg, una volta al giorno. La risposta terapeutica è evidente entro una settimana e il pieno effetto di una dose somministrata si verifica entro quattro settimane, perciò è opportuno effettuare determinazioni periodiche dell'assetto lipidico e aggiustare la dose di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

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

**Dosaggio dopo il trapianto:** in seguito a un trapianto d'organo, nei pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, si consiglia una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). A seconda della 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:** l'intervallo di dose raccomandato tra gli 8 e i 13 anni di età è di 10-20 mg una volta al giorno, poichè dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra i 14 e i 18 anni di età (per i bambini e le adolescenti in età fertile vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1).

**Pazienti anziani:** non è necessario l'aggiustamento della dose in questi pazienti, a meno che non siano presenti fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

**Compromissione renale o epatica:** una dose iniziale di 10 mg al giorno è consigliata nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o compromissione epatica significativa. La dose deve essere aggiustata secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

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

Per quanto riguarda i pazienti che assumono ciclosporina con o senza altri farmaci immunosoppressori, la terapia deve iniziare con 20 mg di pravastatina sodica una volta al giorno e la titolazione fino a 40 mg deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Epatopatia acuta o innalzamenti persistenti non spiegati delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) (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 familiare omozigote. La terapia non è idonea quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'associazione di pravastatina con i fibrati è sconsigliata.

Nei bambini in età prepuberale, il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dai medici prima dell'inizio della terapia.

**Disturbi epatici:** come con altri agenti ipolipemizzanti, stati osservati aumenti moderati dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere la terapia. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi, e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanino aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) superino di tre volte il limite superiore del valore normale e siano persistenti.

Si deve porre attenzione quando la pravastatina viene somministrata a pazienti con anamnesi di epatopatia o elevata ingestione di alcool.

**Disturbi muscolari:** come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. La miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentano sintomi muscolari inspiegabili, come dolore o dolorabilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi devono essere misurati i livelli di creatinichinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CK sono > 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) o quando sono presenti sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 anni-paziente) si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una patologia acuta del muscolo scheletrico, potenzialmente fatale, che può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata ad un importante aumento della CK (in genere > 30 o 40 volte il limite superiore del valore normale (ULN)) con conseguente mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine risulta dipendente dall'esposizione e può perciò variare con i singoli farmaci (a causa delle differenze nella lipofilità e nella farmacocinetica), incluso il dosaggio e il potenziale di interazioni farmacologiche.

Sebbene non vi siano controindicazioni di natura muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e un monitoraggio clinico speciale. Prima di iniziare la terapia con statine, in questi pazienti è indicata la misurazione della CK (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla somministrazione concomitante di farmaci interagenti. Occasionalmente l'uso di fibrati da soli è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e di fibrati deve essere evitato, in genere. La co-somministrazione di statine e acido nicotinico deve essere usata con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in associazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può derivare da interazioni farmacocinetiche non ancora documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando i sintomi muscolari sono associati alla terapia con statine, questi si risolvono in genere con l'interruzione della terapia con statine.

### **Misura e interpretazione della creatina-chinasi**

Il monitoraggio regolare della creatina-chinasi (CK) o dei livelli di altri enzimi muscolari non è consigliato in pazienti asintomatici in terapia con statine. Il controllo della CK, tuttavia, è consigliato prima di iniziare la terapia con statine nei pazienti con speciali fattori predisponenti e nei pazienti che sviluppano 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 del valore normale, ULN), devono essere misurati nuovamente 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 danni muscolari transitori, come esercizio fisico vigoroso o trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento: è necessario porre cautela nei pazienti con fattori predisponenti, come compromissione renale, ipotiroidismo, anamnesi pregressa di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, 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 dei livelli di CK deve essere considerata anche prima dell'inizio della terapia nelle persone di età superiore ai 70 anni, particolarmente se in questa popolazione sono presenti altri fattori predisponenti. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte il limite superiore del valore normale, ULN), il trattamento non deve essere iniziato ed i risultati devono essere valutati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono essere utili come riferimento in caso di un successivo aumento durante la terapia con la statina.

Durante la terapia: bisogna raccomandare ai pazienti di riferire prontamente la comparsa di dolore muscolare, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari inspiegabili. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK notevolmente elevato (> 5 volte il limite superiore del valore normale, ULN), deve essere interrotta la terapia con la statina. Deve essere considerata, inoltre, l'interruzione della terapia se i sintomi muscolari sono severi e causano disagio

quotidianamente, anche se il livello di CK rimane  $\leq 5$  volte il limite superiore del valore normale, ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano alla normalità, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina al dosaggio più basso e con un attento monitoraggio. Se in questi pazienti si sospetta una patologia muscolare ereditaria, è sconsigliato introdurre nuovamente la terapia con la statina.

#### **Malattia polmonare interstiziale**

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e un deterioramento nella salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

**Lattosio:** questo prodotto 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 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

**Fibrati:** l'uso di fibrati da soli è stato associato occasionalmente a miopatia. Quando i fibrati sono somministrati contemporaneamente ad altre statine, è stato riferito un maggiore rischio di eventi avversi a carico dei muscoli, inclusa la rhabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con la pravastatina, perciò l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) generalmente deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa associazione è considerata necessaria, nei pazienti trattati con tale regime è richiesto un attento monitoraggio clinico e il controllo dei livelli di CK.

**Colestiramina / Colestipolo:** la somministrazione concomitante ha prodotto una riduzione approssimativamente del 40-50% nella biodisponibilità della pravastatina. Non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico quando la pravastatina è stata somministrata un'ora prima o quattro ore dopo la colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

**Ciclosporina:** la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina provoca un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. È consigliato il monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti trattati con questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

**Warfarin e altri anticoagulanti orali:** i parametri di biodisponibilità allo stato stazionario della pravastatina non risultano alterati dopo la somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

**Prodotti metabolizzati dal citocromo P450:** La pravastatina non viene metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Per questo motivo i prodotti che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o che inibiscono il sistema del citocromo P450, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare cambiamenti significativi dei livelli plasmatici della pravastatina, come sono stati osservati con altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata dimostrata in modo specifico per diversi prodotti, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

In uno di due studi sulle interazioni con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della  $C_{max}$  (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della  $C_{max}$  (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve porre cautela nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile soltanto quando è improbabile che queste pazienti non siano prossime al concepimento e siano state informate del rischio potenziale. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti in età fertile al fine di garantire una corretta comprensione del rischio potenziale associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata della paziente, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano, e di conseguenza 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 e l'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano dei macchinari, si deve tuttavia considerare la possibilità che si presentino capogiri ed alterazioni della vista durante la terapia.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate nel modo seguente: 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 alle dosi di 40 mg in sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo a cui hanno partecipato più di 21.000 pazienti trattati con pravastatina (n = 10.764) o placebo (n = 10.719), che rappresentano più di 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8 – 5,9 anni.

Sono state riferite le seguenti reazioni avverse al farmaco; nessuna si è verificata ad un tasso superiore allo 0,3% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al gruppo trattato con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della vista (inclusi vista annebbiata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/pirosi, dolore addominale, nausea/vomito, stipsi, diarrea, flatulenza.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie renali e urinarie:

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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale.

Patologie sistemiche:

Non comune: affaticamento.

Eventi di speciale interesse clinico:

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riferiti effetti sul muscolo scheletrico, ad es. dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare e livelli elevati di CK. Il tasso di mialgia (1,4% pravastatina v. 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatina v. <0,1% placebo) e l'incidenza di livelli di CK > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) e > 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN) negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili al placebo (1,6% pravastatina v. 1,6% placebo e 1,0% pravastatina v. 1,0% placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati riferiti aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati con placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate anomalie dei livelli di ALT e AST (> 3 volte i limiti superiori del

valore normale, ULN) con frequenza simile ( $\leq 1,2\%$ ) in entrambi i gruppi di trattamento.

Post-commercializzazione:

Oltre ai suddetti, dell'esperienza successiva alla commercializzazione della pravastatina sono stati riferiti 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 tipo lupus eritematoso.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: rabdomiolisi, che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite.

Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura.

Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi con alcune statine:

- incubi;
- perdita di memoria;
- depressione;
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da Pravastatina. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e si devono istituire misure di supporto nel modo richiesto.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipemizzanti/riduttori del colesterolo e dei trigliceridi/inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.

**Codice ATC: C10AA03.**

## Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza la tappa iniziale e limitante la velocità di biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, mediante l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'HMG-CoA reduttasi, produce una modesta riduzione nella sintesi del colesterolo intracellulare. Questo determina un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie cellulare e un aumento del catabolismo mediato da recettore e della clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina blocca la produzione di LDL mediante l'inibizione della sintesi epatica del colesterolo VLDL, il precursore del colesterolo LDL.

Sia in soggetti sani, sia in pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica riduce i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A sono elevati.

Efficacia clinica:

### *Prevenzione primaria*

Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) era uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6.595 pazienti di sesso maschile 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, trattati per una durata media di 4,8 anni con una dose giornaliera di 40 mg di pravastatina o placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- Una riduzione del rischio di mortalità dovuta a malattia coronarica e infarto miocardico non fatale (la riduzione del rischio relativo (RRR) è risultata del 31%;  $p = 0,0001$  con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo trattato con placebo, e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sulla frequenza di questi eventi cardiovascolari cumulativi sono risultati evidenti già dopo 6 mesi di trattamento;
- Una riduzione nel numero totale di morti dovute ad un evento cardiovascolare (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- Quando sono stati presi in considerazione i fattori di rischio, è stata osservata una RRR del 24% ( $p = 0,039$ ) per la mortalità totale tra i pazienti trattati con pravastatina;
- Una riduzione del rischio relativo nel sottoporre il paziente a procedure di rivascularizzazione miocardica (bypass coronarico, CABG, o angioplastica coronarica) del 37% ( $p = 0,009$ ) e di angiografia coronarica del 31% ( $p = 0,007$ ).

Non è noto il beneficio della terapia secondo i criteri sopra indicati nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che non è stato possibile includere nello studio.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata ad un livello di trigliceridi superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta per 8 settimane, in questo studio non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina in questo tipo di pazienti.

#### *Prevenzione secondaria*

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con quelli del placebo in 9.014 pazienti di età compresa tra i 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]) e con livelli variabili di trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l], e con storia di infarto miocardico o di angina pectoris instabile nei 3-36 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo il rischio relativo di morte per cardiopatia coronarica (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 (o morte dovuta a cardiopatia 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 di mortalità totale del 23% ( $p < 0,0001$ ) e mortalità cardiovascolare del 25% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione miocardica (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 20% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ( $p = 0,048$ ).

Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte dovuta a cardiopatia coronarica e infarto miocardico non fatale per una media di 4,9 anni in 4.159 pazienti di età compresa tra i 21 e i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo totale medio basale  $< 240$  mg/dl), che avevano avuto un infarto miocardico nei 3-20 mesi precedenti. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo:

- Il tasso di un evento coronarico ricorrente (o morte dovuta a cardiopatia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- Il rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 27% ( $p < 0,001$ ).

Anche il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ( $p = 0,032$ ), e di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) combinato è stato ridotto del 27% ( $p = 0,02$ ).

Non è noto il beneficio del trattamento secondo i suddetti criteri in pazienti di età superiore ai 75 anni, che non è stato possibile includere negli studi CARE e LIPID.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi oltre 4 mmol/l (3,5 g/l) o oltre 5 mmol/l (4,45 g/l) dopo aver seguito una dieta per 4 o 8 settimane negli studi CARE e LIPID, rispettivamente, non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina 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 cardiaco e renale*

L'efficacia della pravastatina nei pazienti che ricevono una terapia con immunosoppressori in seguito a:

trapianto di cuore, è stata valutata in uno studio prospettico, randomizzato, controllato (n = 97). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20-40 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo il tasso di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a distanza di un anno, ha migliorato la sopravvivenza ad un anno (p = 0,025), ed ha ridotto il rischio di vasculopatia coronarica nel trapianto, come confermato 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 sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la pravastatina ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo e l'incidenza di episodi di rigetto acuto, dimostrati dalla biopsia, sia l'uso di iniezioni pulsate di prednisolone e Muromonab-CD3.

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

Uno studio in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 2 anni, è stato condotto su 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigota. I bambini (di 8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo (n = 63) o a 20 mg di pravastatina giornalmente (n = 65) e gli adolescenti (di 14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo (n = 45) o a 40 mg di pravastatina giornalmente (n = 41).

Per essere inclusi in questo studio un genitore doveva avere una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore del colesterolo LDL basale medio era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo trattato con pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e nel gruppo trattato con placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Similmente all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina, sia nei bambini che negli adolescenti è stata osservata una riduzione percentuale media significativa del colesterolo LDL del -22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%) dall'analisi dei dati combinati.

Gli effetti della terapia con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. La concentrazione media raggiunta per il colesterolo LDL nel gruppo trattato con pravastatina è risultata 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina, non sono state osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [Ormone

adrenocorticotropico (ACTH), cortisolo, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), ormone tireostimolante (TSH), estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] relativi al placebo. Non sono state osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o differenze nel punteggio di Tanner, relativamente al placebo. La capacità di questo studio di rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento è risultata bassa.

Non è stata stabilita nell'infanzia l'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina per la riduzione della morbilità e della mortalità in età adulta.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

La pravastatina viene somministrata per via orale nella forma attiva. Viene rapidamente assorbita; i livelli di picco nel siero sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media, viene assorbito il 34% della dose somministrata per via orale con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nell'apparato gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico, se il farmaco viene assunto con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce un'estrazione di primo passaggio attraverso il fegato, che è il sito principale della sua azione e il sito principale della sintesi del colesterolo e dell'eliminazione del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti, mentre nelle altre cellule ha un'assunzione sostanzialmente inferiore. Dato questo primo passaggio sostanziale 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 presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,51 l/kg. Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

### Metabolismo ed eliminazione:

La pravastatina non viene metabolizzata in modo significativo dal citocromo P450, né risulta essere un substrato o un inibitore della p-glicoproteina ma, piuttosto, un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo la somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato nelle urine e il 70% nelle 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 eliminato mediante escrezione renale e il 53% mediante 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 reduttasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica della pravastatina è 0,811/h/kg e la clearance renale è 0,381/h/kg, indicativo di una secrezione tubulare.

### **Popolazioni a rischio:**

Soggetti pediatrici: i valori di  $C_{max}$  e AUC della pravastatina per i soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono risultati simili ai valori osservati negli adulti dopo la somministrazione di una dose orale di 20 mg.

Insufficienza epatica: l'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti nei pazienti con cirrosi alcolica è aumentata del 50% circa rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Compromissione renale: nessuna modifica significativa è stata osservata nei pazienti con compromissione renale lieve. L'insufficienza renale grave e moderata possono tuttavia portare ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Secondo gli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non esistono altri rischi per il paziente oltre a quelli previsti dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono risultati evidenti soltanto a dosi 50 volte o più della massima dose nell'uomo in mg/kg.

Gli studi di tossicologia genetica *in vitro* e *in vivo* non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

Uno studio sul potenziale cancerogeno, condotto per 2 anni sui topi con somministrazione di pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/giorno ( $\geq 310$  volte la dose massima in mg/kg nell'uomo), ha dimostrato incrementi statisticamente significativi nell'incidenza dei carcinomi epatocellulari in maschi e femmine, e di adenomi polmonari soltanto nelle femmine.

In uno studio sul potenziale cancerogeno condotto per 2 anni sui ratti, ad un dosaggio di 100 mg/kg/giorno (125 volte la massima dose in mg/kg nell'uomo) è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari soltanto nei maschi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

lattosio monidrato  
croscarmellosa sodica  
stearato di magnesio  
ossido di magnesio leggero

microcelac  
povidone  
ossido ferrico giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Il contenitore primario per Pravastatina Accord Healthcare Compresse 20 mg è una confezione di alluminio laminato/foglio di alluminio di 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 o 98 compresse. Le strisce del blister sono confezionate in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Regno Unito

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

038662021 - "20 mg compresse" 28 Compresse

038662110 - "20 mg compresse" 10 Compresse  
038662122 - "20 mg compresse" 14 Compresse  
038662134 - "20 mg compresse" 20 Compresse  
038662146 - "20 mg compresse" 30 Compresse  
038662247 - "20 mg compresse" 56 Compresse  
038662159 - "20 mg compresse" 60 Compresse  
038662161 - "20 mg compresse" 98 Compresse

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

Settembre 2009

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

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

### **1.3.3 Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pravastatina Accord Healthcare 40 mg Compresse

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.

Eccipiente: Lattosio monoidrato 286,62 mg.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa.

Pravastatina Compresse 40 mg: Compresse non rivestite, biconvesse, di forma rettangolare arrotondata, di colore giallo, con 'PDT' impresso su un lato e '40' sull'altro lato.

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

###### *Ipercolesterolemia*

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

###### *Prevenzione primaria*

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

###### *Prevenzione secondaria*

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

###### *Post-trapianto*

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva dopo il trapianto di organi solidi (vedere paragrafi 4.2, 4.5 e 5.1).

##### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Prima di iniziare la terapia con Pravastatina Compresse, devono essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta standard ipolipemizzante, che dovrà proseguire per l'intera durata della terapia.

La pravastatina sodica viene somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

**Ipercolesterolemia:** l'intervallo di dose raccomandato è di 10-40 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica è evidente entro una settimana e il pieno effetto di una dose somministrata si raggiunge entro quattro settimane, perciò è opportuno effettuare determinazioni periodiche dell'assetto lipidico e aggiustare la dose di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

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

**Dosaggio dopo il trapianto:** in seguito a un trapianto d'organo, nei pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva, si consiglia una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). A seconda della 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:** l'intervallo di dose raccomandato tra gli 8 e i 13 anni di età è di 10-20 mg una volta al giorno, poichè dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra i 14 e i 18 anni di età (per i bambini e le adolescenti in età fertile vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1).

**Pazienti anziani:** non è necessario l'aggiustamento della dose in questi pazienti, a meno che non siano presenti fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

**Compromissione renale o epatica:** una dose iniziale di 10 mg al giorno è consigliata nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o compromissione epatica significativa. La dose deve essere aggiustata secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

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

Per quanto riguarda i pazienti che assumono ciclosporina con o senza altri farmaci immunosoppressori, la terapia deve iniziare con 20 mg di pravastatina sodica una volta al giorno e la titolazione fino a 40 mg deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 4.5).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
Epatopatia acuta o innalzamenti persistenti non spiegati delle transaminasi sieriche oltre 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) (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 familiare omozigote. La terapia non è idonea quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'associazione di pravastatina con i fibrati è sconsigliata.

Nei bambini in età prepuberale, il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dai medici prima dell'inizio della terapia.

**Disturbi epatici:** come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati osservati aumenti moderati dei livelli delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere la terapia. Particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi, e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanino aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) superino di tre volte il limite superiore del valore normale e siano persistenti.

Si deve porre attenzione quando la pravastatina viene somministrata a pazienti con anamnesi di epatopatia o elevata ingestione di alcool.

**Disturbi muscolari:** come altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. La miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari inspiegabili, come dolore o dolorabilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi devono essere misurati i livelli di creatinichinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta quando i livelli di CK sono > 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) o quando sono presenti sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 anni-paziente) si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una patologia acuta del muscolo scheletrico, potenzialmente fatale, che può insorgere in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione muscolare massiva associata ad un importante aumento della CK (in genere > 30 o 40 volte il limite superiore del valore normale (ULN) con conseguente mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine risulta dipendente dall'esposizione e può perciò variare con i singoli farmaci (a causa delle differenze nella lipofilità e nella farmacocinetica), incluso il dosaggio e il potenziale di interazioni farmacologiche.

Sebbene non vi siano controindicazioni di natura muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificare un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio e un monitoraggio clinico speciale. Prima di iniziare la terapia con statine, in questi pazienti è indicata la misurazione della CK (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla somministrazione concomitante di farmaci interagenti. Occasionalmente l'uso di fibrati da soli è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e di fibrati deve essere evitato, in genere. La co-somministrazione di statine e acido nicotinico deve essere usata con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in associazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può derivare da interazioni farmacocinetiche non ancora documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Quando i sintomi muscolari sono associati alla terapia con statine, questi si risolvono in genere con l'interruzione della terapia con statine.

### **Misura e interpretazione della creatina-chinasi**

Il monitoraggio regolare della creatina-chinasi (CK) o dei livelli di altri enzimi muscolari non è consigliato in pazienti asintomatici in terapia con statine. Il controllo della CK, tuttavia, è consigliato prima di iniziare la terapia con statine nei pazienti con speciali fattori predisponenti e nei pazienti che sviluppano 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 del valore normale, ULN), devono essere misurati nuovamente 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 danni muscolari transitori, come esercizio fisico vigoroso o trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento: è necessario porre cautela nei pazienti con fattori predisponenti, come compromissione renale, ipotiroidismo, anamnesi pregressa di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, 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 dei livelli di CK deve essere considerata anche prima dell'inizio della terapia nelle persone di età superiore ai 70 anni, particolarmente se in questa popolazione sono presenti altri fattori predisponenti. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati ( $> 5$  volte il limite superiore del valore normale, ULN), il trattamento non deve essere iniziato ed i risultati devono essere valutati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono essere utili come riferimento in caso di un successivo aumento durante la terapia con la statina.

Durante la terapia: bisogna raccomandare ai pazienti di riferire prontamente la comparsa di dolore muscolare, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari inspiegabili. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK notevolmente elevato ( $> 5$  volte il limite superiore del valore normale, ULN), deve essere interrotta la terapia con la statina. Deve essere considerata, inoltre, l'interruzione della terapia se i sintomi muscolari sono severi e causano disagio

quotidianamente, anche se il livello di CK rimane  $\leq 5$  volte il limite superiore del valore normale, ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano alla normalità, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina al dosaggio più basso e con un attento monitoraggio. Se in questi pazienti si sospetta una patologia muscolare ereditaria, è sconsigliato introdurre nuovamente la terapia con la statina.

#### **Malattia polmonare interstiziale**

Con alcune statine sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Le caratteristiche che presentano possono includere dispnea, tosse non produttiva e un deterioramento nella salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

**Lattosio:** questo prodotto 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 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

**Fibrati:** l'uso di fibrati da soli è stato associato occasionalmente a miopatia. Quando i fibrati sono somministrati contemporaneamente ad altre statine, è stato riferito un maggiore rischio di eventi avversi a carico dei muscoli, inclusa la rhabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con la pravastatina, perciò l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) generalmente deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa associazione è considerata necessaria, nei pazienti trattati con tale regime, è richiesto un attento monitoraggio clinico e il controllo dei livelli di CK.

**Colestiramina / Colestipolo:** la somministrazione concomitante ha prodotto una riduzione approssimativamente del 40-50% nella biodisponibilità della pravastatina. Non è stata osservata una riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico quando la pravastatina è stata somministrata un'ora prima o quattro ore dopo la colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

**Ciclosporina:** la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina provoca un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. È consigliato il monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti trattati con questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

**Warfarin e altri anticoagulanti orali:** i parametri di biodisponibilità allo stato stazionario della pravastatina non risultano alterati dopo la somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

**Prodotti metabolizzati dal citocromo P450:** La pravastatina non viene metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Per questo motivo i prodotti che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o che inibiscono il sistema del citocromo P450, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare cambiamenti significativi dei livelli plasmatici della pravastatina, come sono stati osservati con altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata dimostrata in modo specifico per diversi prodotti, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

In uno di due studi sulle interazioni con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della  $C_{max}$  (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della  $C_{max}$  (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve porre cautela nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

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

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza:** la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile soltanto quando queste pazienti non siano prossime al concepimento e siano state informate del rischio potenziale. Si raccomanda particolare cautela nelle adolescenti in età fertile al fine di garantire una corretta comprensione del rischio potenziale associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata della paziente, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

**Allattamento:** una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano, e di conseguenza 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. Quando si guidano veicoli o si utilizzano dei macchinari, si deve tuttavia considerare la possibilità che si presentino capogiri ed alterazioni della vista durante la terapia.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune, ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Studi clinici:** la pravastatina è stata studiata alle dosi di 40 mg in sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo a cui hanno partecipato più di 21.000 pazienti trattati con pravastatina (n = 10.764) o placebo (n = 10.719), che rappresentano più di 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8 – 5,9 anni.

Sono state riferite le seguenti reazioni avverse al farmaco; nessuna si è verificata ad un tasso superiore allo 0,3% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al gruppo trattato con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della vista (inclusi vista annebbiata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/pirosi, dolore addominale, nausea/vomito, stipsi, diarrea, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

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

Patologie renali e urinarie:

Non comune: minzione anormale (incluse disùria, frequenza urinaria, nictùria)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale.

Patologie sistemiche:

Non comune: affaticamento.

Eventi di speciale interesse clinico:

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riferiti effetti sul muscolo scheletrico, ad es. dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare e livelli elevati di CK. Il tasso di mialgia (1,4% pravastatina vs 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatina v. <0,1% placebo) e l'incidenza di livelli di CK > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) e > 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN) negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili al placebo (1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: Sono stati riferiti aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati con placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate anomalie dei livelli di ALT e AST (> 3 volte i limiti superiori del

valore normale, ULN) con frequenza simile ( $\leq 1,2\%$ ) in entrambi i gruppi di trattamento.

Post-commercializzazione:

Oltre ai suddetti, dell'esperienza successiva alla commercializzazione della pravastatina, sono stati riferiti 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 tipo lupus eritematoso.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Molto raro: rabdomiolisi, che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite.

Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura.

Sono stati segnalati i seguenti eventi avversi con alcune statine:

- incubi;
- perdita di memoria;
- depressione;
- casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da Pravastatina. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e si devono istituire misure di supporto nel modo richiesto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipemizzanti/riduttori del colesterolo e dei trigliceridi/inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.

**Codice ATC: C10AA03.**

### **Meccanismo d'azione**

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza la tappa iniziale e limitante la velocità di biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, mediante l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'HMG-CoA reduttasi, produce una modesta riduzione nella sintesi del colesterolo intracellulare. Questo determina un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie cellulare e un aumento del catabolismo mediato da recettore e della clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina blocca la produzione di LDL mediante l'inibizione della sintesi epatica del colesterolo VLDL, il precursore del colesterolo LDL.

Sia in soggetti sani, sia in pazienti con ipercolesterolemia, la pravastatina sodica riduce i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A sono elevati.

Efficacia clinica:

#### *Prevenzione primaria*

Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) era uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6.595 pazienti di sesso maschile 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, trattati per una durata media di 4,8 anni con una dose giornaliera di 40 mg di pravastatina o placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina i risultati hanno mostrato:

- Una riduzione del rischio di mortalità dovuta a malattia coronarica e infarto miocardico non fatale (la riduzione del rischio relativo (RRR) è risultata del 31%;  $p = 0,0001$  con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo trattato con placebo, e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sulla frequenza di questi eventi cardiovascolari cumulativi sono risultati evidenti già dopo 6 mesi di trattamento;
- Una riduzione nel numero totale di morti dovute ad un evento cardiovascolare (RRR 32%;  $p = 0,03$ );
- Quando sono stati presi in considerazione i fattori di rischio, è stata osservata una RRR del 24% ( $p = 0,039$ ) per la mortalità totale tra i pazienti trattati con pravastatina;

- Una riduzione del rischio relativo nel sottoporre il paziente a procedure di rivascularizzazione miocardica (bypass coronarico, CABG, o angioplastica coronarica) del 37% ( $p = 0,009$ ) e di angiografia coronarica del 31% ( $p = 0,007$ ).

Non è noto il beneficio della terapia secondo i criteri sopra indicati nei pazienti di età superiore ai 65 anni, che non è stato possibile includere nello studio.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata ad un livello di trigliceridi superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l), dopo una dieta per 8 settimane, in questo studio non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina in questo tipo di pazienti.

#### *Prevenzione secondaria*

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) era uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con quelli del placebo in 9.014 pazienti di età compresa tra i 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]) e con livelli variabili di trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l], e con storia di infarto miocardico o di angina pectoris instabile nei 3-36 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto in modo significativo il rischio relativo di morte per cardiopatia coronarica (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 (o morte dovuta a cardiopatia 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 di mortalità totale del 23% ( $p < 0,0001$ ) e mortalità cardiovascolare del 25% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione miocardica (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 20% ( $p < 0,0001$ );
- Una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ( $p = 0,048$ ).

Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte dovuta a cardiopatia coronarica e infarto miocardico non fatale per una media di 4,9 anni in 4.159 pazienti di età compresa tra i 21 e i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo totale medio basale  $< 240$  mg/dl), che avevano avuto un infarto miocardico nei 3-20 mesi precedenti. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo:

- Il tasso di un evento coronarico ricorrente (o morte dovuta a cardiopatia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ( $p = 0,003$ , placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);

- Il rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione (bypass aorto-coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 27% ( $p < 0,001$ ).

Anche il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ( $p = 0,032$ ), e di ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) combinato è stato ridotto del 27% ( $p = 0,02$ ).

Non è noto il beneficio del trattamento secondo i suddetti criteri in pazienti di età superiore ai 75 anni, che non è stato possibile includere negli studi CARE e LIPID.

A causa dell'assenza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi oltre 4 mmol/l (3,5 g/l) o oltre 5 mmol/l (4,45 g/l) dopo aver seguito una dieta per 4 o 8 settimane negli studi CARE e LIPID, rispettivamente, non è stato stabilito il beneficio del trattamento con pravastatina 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 cardiaco e renale*

L'efficacia della pravastatina nei pazienti che ricevono una terapia con immunosoppressori in seguito a:

trapianto di cuore, è stata valutata in uno studio prospettico, randomizzato, controllato ( $n = 97$ ). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20-40 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. La terapia con pravastatina ha ridotto in modo significativo il tasso di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a distanza di un anno, ha migliorato la sopravvivenza ad un anno ( $p = 0,025$ ), ed ha ridotto il rischio di vasculopatia coronarica nel trapianto, come confermato 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 sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20 mg), insieme a un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la pravastatina ha ridotto in modo significativo sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo e l'incidenza di episodi di rigetto acuto, dimostrati dalla biopsia, sia l'uso di iniezioni pulsate di prednisolone e Muromonab-CD3.

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

Uno studio in doppio cieco e controllato con placebo, della durata di 2 anni, è stato condotto su 214 pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigota. I bambini (di 8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo ( $n = 63$ ) o a 20 mg di pravastatina giornalmente ( $n = 65$ ) e gli adolescenti (di 14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo ( $n = 45$ ) o a 40 mg di pravastatina giornalmente ( $n = 41$ ).

Per essere inclusi in questo studio un genitore doveva avere una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore del colesterolo LDL basale medio era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo trattato con pravastatina (range 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e nel gruppo trattato con placebo (range 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Similmente all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina, sia nei bambini che negli adolescenti è

stata osservata una riduzione percentuale media significativa del colesterolo LDL del -22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%), dall'analisi dei dati combinati.

Gli effetti della terapia con pravastatina nei due gruppi di età sono risultati simili. La concentrazione media raggiunta per il colesterolo LDL nel gruppo trattato con pravastatina è risultata 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (range: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (range: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Nei soggetti trattati con pravastatina, non sono state osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [Ormone adrenocorticotropico (ACTH), cortisolo, deidroepiandrosterone solfato (DHEAS), ormone follicolo-stimolante (FSH), ormone luteinizzante (LH), ormone tireostimolante (TSH), estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] relativi al placebo. Non sono state osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o differenze nel punteggio di Tanner, relativamente al placebo. La capacità di questo studio di rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento è risultata bassa.

Non è stata stabilita nell'infanzia l'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina per la riduzione della morbilità e della mortalità in età adulta.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento:**

La pravastatina viene somministrata per via orale nella forma attiva. Viene rapidamente assorbita; i livelli di picco nel siero sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media, viene assorbito il 34% della dose somministrata per via orale con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nell'apparato gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico, se il farmaco viene assunto con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce un'estrazione di primo passaggio attraverso il fegato, che è il sito principale della sua azione e il sito principale della sintesi del colesterolo e dell'eliminazione del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti, mentre nelle altre cellule ha un'assunzione sostanzialmente inferiore. Dato questo primo passaggio sostanziale 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 presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,51 l/kg. Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte umano.

### **Metabolismo ed eliminazione:**

La pravastatina non viene metabolizzata in modo significativo dal citocromo P450, né risulta essere un substrato o un inibitore della p-glicoproteina ma, piuttosto, un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo la somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato nelle urine e il 70% nelle 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 eliminato mediante escrezione renale e il 53% mediante 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 reductasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica della pravastatina è 0,811/h/kg e la clearance renale è 0,381/h/kg, indicativo di una secrezione tubulare.

### **Popolazioni a rischio:**

Soggetti pediatrici: i valori medi di  $C_{max}$  e AUC della pravastatina per i soggetti pediatrici, raggruppati per età e sesso, sono risultati simili ai valori osservati negli adulti dopo la somministrazione di una dose orale di 20 mg.

Insufficienza epatica: l'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti nei pazienti con cirrosi alcolica è aumentata del 50% circa rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale.

Compromissione renale: nessuna modifica significativa è stata osservata nei pazienti con compromissione renale lieve. L'insufficienza renale grave e moderata possono tuttavia portare ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Secondo gli studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non esistono altri rischi per il paziente oltre a quelli previsti dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Gli studi di tossicità a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono risultati evidenti soltanto a dosi 50 volte o più della massima dose nell'uomo in mg/kg.

Gli studi di tossicologia genetica *in vitro* e *in vivo* non hanno evidenziato un potenziale mutageno.

Uno studio sul potenziale cancerogeno, condotto per 2 anni sui topi con somministrazione di pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/giorno ( $\geq 310$  volte la dose massima in mg/kg nell'uomo), ha dimostrato incrementi statisticamente significativi nell'incidenza dei carcinomi epatocellulari in maschi e femmine, e di adenomi polmonari soltanto nelle femmine.

In uno studio sul potenziale cancerogeno condotto per 2 anni sui ratti, ad un dosaggio di 100 mg/kg/giorno (125 volte la dose massima in mg/kg nell'uomo) è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari soltanto nei maschi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

lattosio monoidrato  
croscarmellosa sodica  
stearato di magnesio  
ossido di magnesio leggero  
microcelac  
povidone  
ossido ferrico giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

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

Il contenitore primario per Pravastatina Accord Healthcare Compresse 40 mg è una confezione di alluminio laminato/foglio di alluminio contenente 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 o 98 compresse. Le strisce del blister sono confezionate in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319, Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex HA1 4 HF  
Regno Unito

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

038662033 - "40 mg compresse" 28 Compresse  
038662173 - "40 mg compresse" 10 Compresse  
038662185 - "40 mg compresse" 14 Compresse  
038662197 - "40 mg compresse" 20 Compresse  
038662209 - "40 mg compresse" 30 Compresse  
038662211 - "40 mg compresse" 56 Compresse  
038662223 - "40 mg compresse" 60 Compresse  
038662235 - "40 mg compresse" 98 Compresse

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

Settembre 2009

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

Marzo 2012