

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Aurobindo 10 mg compresse

Pravastatina Aurobindo 20 mg compresse

Pravastatina Aurobindo 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg di pravastatina sodica

Eccipienti con effetto noto:

<10 mg>

Ogni compressa contiene 67,01 mg di lattosio monoidrato.

<20 mg>

Ogni compressa contiene 134,02 mg di lattosio monoidrato.

<40 mg>

Ogni compressa contiene 268,05 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Compresa da 10 mg: compresse gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate, non rivestite con i lati dentellati a doppia bisettrice, con una "Y" impressa su un lato e "60" sull'altro lato. La dimensione è 8,9 mm x 4,5 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compresa da 20 mg: compresse gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate, non rivestite con i lati dentellati a doppia bisettrice, con una "Y" impressa su un lato e "61" sull'altro lato. La dimensione è 11,1 mm x 5,6 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Compresa da 40 mg: compresse gialle, a forma di capsula, biconvesse, screziate, non rivestite con i lati dentellati a doppia bisettrice, con una "Z" impressa su un lato e "18" sull'altro lato. La dimensione è 14,1 mm x 7 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

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 (es. esercizio fisico, riduzione di peso) è inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in 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 in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio o angina pectoris instabile e con livelli di colesterolo sia normali che in eccesso, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1).

Post trapianto

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima di iniziare il trattamento con Pravastatina Aurobindo, è necessario escludere cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere sottoposti ad una dieta ipolipemizzante standard che deve essere proseguita durante il trattamento.

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

Ipercolesterolemia: il range raccomandato della dose è 10-40 mg, somministrati una volta al giorno. La risposta terapeutica si osserva entro una settimana e l'effetto massimo della dose somministrata avviene entro quattro settimane, perciò devono essere effettuate periodiche determinazioni del quadro lipidico e il dosaggio aggiustato di conseguenza. La dose massima giornaliera è 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare: in tutti gli studi clinici preventivi di mortalità e morbilità, la sola dose iniziale e di mantenimento studiata è stata 40 mg al giorno.

Posologia dopo il trapianto: a seguito del **trapianto di un organo** si raccomanda una dose iniziale di 20 mg al giorno in pazienti che assumono terapia immunosoppressiva (vedere paragrafo 4.5).

A seconda della risposta dei parametri lipidici, la dose può essere aumentata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

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

Pazienti anziani: non è necessario eseguire un aggiustamento della dose in questi pazienti a meno che non esistano fattori di rischio predisponenti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale o epatica: si raccomanda una dose iniziale di 10 mg giornalieri in pazienti con compromissione della funzionalità renale da moderata a grave o significativa compromissione della funzionalità epatica. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Terapia concomitante: gli effetti ipolipemizzanti di Pravastatina Aurobindo sull'abbassamento del colesterolo totale e LDL sono potenziati quando viene associato ad una resina che lega gli acidi biliari (es. colestiramina, colestipolo). Pravastatina Aurobindo deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno 4 ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

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

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia attiva compresi gli aumenti inspiegabili e persistenti delle transaminasi sieriche eccedenti $3 \times$ il limite superiore normale (ULN) (vedere il paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La pravastatina non è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia non è appropriata quando l'ipercolesterolemia è dovuta a un livello elevato di colesterolo HDL. Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'associazione della pravastatina con i fibrati non è raccomandata.

Nei bambini in età pre-puberale, prima di iniziare il trattamento deve esserne attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio.

Disfunzioni epatiche: come con altri agenti ipolipemizzanti, sono stati osservati incrementi moderati dei livelli di transaminasi epatica. Nella maggior parte dei casi, i livelli di transaminasi epatica sono ritornati ai loro valori basali senza che fosse necessario interrompere il trattamento. Si deve prestare particolare attenzione a quei pazienti che sviluppano aumentati livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se gli aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) eccedono di tre volte il limite superiore del valore normale e persistono.

Si deve porre cautela quando la pravastatina è somministrata a pazienti con anamnesi di malattie epatiche o un elevato consumo di alcool.

Disturbi muscolari: come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), la pravastatina è stata associata alla comparsa di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. L'esistenza di miopatia va presa in considerazione in ogni paziente in trattamento con una statina che presenti sintomi muscolari di natura non determinata, come dolore o dolorabilità, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi è necessario misurare i livelli di creatinina-chinasi (CK) (vedere sotto). Se i livelli di CK superano di 5 volte l'ULN, o in presenza di sintomi clinici gravi, è necessario interrompere temporaneamente il trattamento con statina. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 pazienti all'anno) si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una malattia acuta del muscolo scheletrico potenzialmente fatale, che può svilupparsi in qualunque fase del trattamento ed è caratterizzata da una distruzione massiva del muscolo associata a un incremento consistente della CK (di solito oltre 30 o 40 volte l'ULN) fino alla comparsa di mioglobinuria.

Con le statine il rischio di miopatia sembra essere correlato all'esposizione e perciò può variare con i singoli farmaci (a causa delle differenze di lipofilia e farmacocinetiche), compreso il loro

dosaggio e le potenziali interazioni con farmaci. Nonostante non esistano controindicazioni muscolari alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificano un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e un particolare monitoraggio clinico. Prima di iniziare il trattamento con una statina in questi pazienti, è consigliabile misurare il livello di CK (vedere sotto).

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante il trattamento con una statina aumentano in caso di somministrazione concomitante di medicinali che interagiscono con essa. In qualche caso la miopatia si associa all'uso dei fibrati da soli. Generalmente si deve evitare l'uso concomitante di una statina e dei fibrati. La co-somministrazione di statine ed acido nicotinico deve essere effettuata con cautela. Un aumento dell'incidenza della miopatia è stato descritto anche nei pazienti che assumono altre statine in associazione con gli inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può derivare da interazioni farmacocinetiche che per la pravastatina non sono state documentate (vedere paragrafo 4.5). Quando associata ad una terapia con statina, i sintomi muscolari in genere si risolvono a seguito dell'interruzione della terapia con la statina.

Durante o dopo trattamento con alcune statine, ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia immuno-mediata necrotizzante (IMNM).

L'IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevata creatin-chinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Valutazione ed interpretazione della creatinin-chinasi

Nei pazienti asintomatici in trattamento con una statina non si consiglia il controllo di routine dei livelli della creatinin-chinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia si raccomanda di valutare la CK prima di iniziare il trattamento con una statina in pazienti con particolari fattori predisponenti e in pazienti che sviluppano sintomi muscolari nel corso del trattamento con una statina, come descritto di seguito. Qualora i livelli di CK fossero significativamente elevati al basale (più di 5 volte l'ULN) i livelli di CK dovranno essere ricontrollati dopo 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 indurre un danno muscolare transitorio, come una strenua attività fisica o un trauma muscolare.

Prima dell'inizio del trattamento: si deve porre cautela in pazienti con fattori predisponenti come compromissione della funzionalità renale, ipotiroidismo, storia precedente di tossicità muscolare con una statina o un fibrato, anamnesi personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o abuso di alcool. In questi casi è necessario misurare i livelli di CK prima di iniziare il trattamento. L'analisi della CK va presa in considerazione anche prima di iniziare il trattamento in soggetti ultrasessantenni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti per questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (oltre 5 volte l'ULN) non si deve iniziare il trattamento ed i risultati devono essere nuovamente misurati dopo 5-7 giorni. I livelli iniziali di CK possono risultare utili anche come riferimento in caso di un successivo incremento nel corso della terapia con la statina.

Durante il trattamento: si deve raccomandare ai pazienti di segnalare immediatamente gli episodi di dolore, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari inspiegabili. In questi casi è necessario misurare i livelli di CK. Se si individua un livello di CK notevolmente elevato (oltre 5 volte l'ULN), il trattamento con la statina deve essere interrotto. La sospensione del trattamento va presa in considerazione se i sintomi muscolari sono gravi e provocano un fastidio quotidiano, pur con un aumento della CK \leq a 5 volte l'ULN. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma si può prendere in esame la ripresa del trattamento con statina alla dose più bassa e

con un attento monitoraggio. Se in tali pazienti si sospetta una malattia muscolare ereditaria, si sconsiglia la ripresa del trattamento con la statina.

Pravastatina non deve essere somministrata insieme all'acido fusidico per via sistemica o entro 7 giorni dalla fine del trattamento con acido fusidico. In pazienti in cui l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statina deve essere interrotto per la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (compresi alcuni casi mortali) in pazienti che ricevevano acido fusidico e statina in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

Il paziente deve consultare il medico immediatamente qualora manifesti sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

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

In circostanze eccezionali, dove è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrazione contemporanea di pravastatina e acido fusidico deve essere presa in considerazione soltanto caso per caso e sotto stretto controllo medico.

Malattia polmonare interstiziale

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

Diabete Mellito

Qualche evidenza suggerisce che la classe delle statine aumenta il glucosio ematico e in alcuni pazienti ad alto rischio di futuro diabete, può produrre un livello di iperglicemia per il quale è opportuna una cura ufficiale del diabete. Questo rischio, tuttavia, è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento con statine. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere controllati sia clinicamente che biochimicamente secondo le linee guida nazionali.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Colestiramina/colestipolo: la somministrazione concomitante ha prodotto una riduzione di circa il 40-50% della biodisponibilità della pravastatina. Non c'è stata una riduzione clinicamente significativa della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico quando la pravastatina è stata somministrata un'ora prima o 4 ore dopo la colestiramina o un'ora prima del colestipolo (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di miopatia, compresa rhabdomiolisi, può aumentare in seguito a somministrazione contemporanea di acido fusidico per via sistemica e statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi) non è ancora noto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (compresi alcuni casi mortali) in pazienti che ricevevano questa combinazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è considerato necessario, il trattamento con pravastatina deve essere interrotto per la durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4.**

Ciclosporina: la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina porta ad un aumento dell'esposizione sistemica alla pravastatina di circa 4 volte. In alcuni pazienti, comunque, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un monitoraggio chimico e biochimico nei pazienti sottoposti a questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

Warfarin ed altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità della pravastatina allo stato stazionario non sono stati alterati in seguito alla somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due farmaci non ha prodotto alcuna alterazione dell'attività anticoagulante del warfarin.

Antagonisti della vitamina K: come con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può causare un aumento del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). L'interruzione o la riduzione della dose di pravastatina danno possono dare luogo a una riduzione dell'INR. In questi casi, è necessario un adeguato monitoraggio dell'INR.

Prodotti metabolizzati dal citocromo P450: Pravastatina non è metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Per questo motivo i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o sono suoi inibitori, possono essere aggiunti a un regime stabile di pravastatina senza causare cambiamenti significativi dei livelli plasmatici di pravastatina, come osservato con altre statine. L'assenza di una significativa interazione farmacocinetica con la pravastatina è stata specificamente dimostrata per diversi farmaci, in particolare per quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4 come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo, e per gli inibitori del CYP2C9 (es. fluconazolo).

In uno di due studi sulle interazioni con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un incremento statisticamente significativo di AUC (70%) e C_{max} (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un incremento statisticamente significativo di AUC (110%) e C_{max} (127%). Sebbene questi cambiamenti fossero minori, deve essere usata cautela quando si associa la pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Altri medicinali: in studi sulle interazioni, non sono state osservate differenze di biodisponibilità statisticamente significative quando la pravastatina è stata somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (quando somministrati un'ora prima della pravastatina), acido nicotinic o probucolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata nelle donne in età fertile solo se non sono in grado di concepire e sono state informate del potenziale rischio. Si raccomanda particolare cautela alle donne adolescenti in età fertile per assicurare una corretta comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente progetta una gravidanza o rimane incinta, il

medico deve essere immediatamente informato ed il trattamento con pravastatina deve essere interrotto a causa del potenziale rischio per il feto.

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

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

La pravastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. Comunque, durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, deve essere preso in considerazione che durante il trattamento possono verificarsi capogiri e disturbi nella visione.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli effetti avversi segnalati con pravastatina sono classificate come segue: 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 ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Studi clinici: Pravastatina Aurobindo è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi randomizzati in doppio cieco controllati con placebo che includevano oltre 21.000 pazienti trattati con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), che rappresentavano oltre 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Oltre 19.000 pazienti sono stati seguiti per una media di 4,8-5,9 anni.

Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse al farmaco; nessuna di esse si è presentata con una frequenza superiore dello 0,3% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al gruppo trattato con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi nella visione (incluse visione offuscata e diplopia)

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/bruciore di stomaco, dolore addominale, nausea/vomito, costipazione, diarrea, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea, orticaria, anomalie del cuoio capelluto e dei capelli (incluso alopecia), dermatomiosite

Patologie renali e urinarie:

Non comune: minzione anormale (incluso disuria, frequenza, nicturia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzioni sessuali

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: stanchezza

Eventi di particolare interesse clinico

Effetti muscolo-scheletrici: In studi clinici sono stati segnalati effetti sul sistema muscoloscheletrico es. dolori muscoloscheletrici incluso artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. La frequenza di mialgia (1,4% di pravastatina contro l'1,4% del placebo) e di debolezza muscolare (0,1% di pravastatina contro <0,1% del placebo) e l'incidenza del livello di CK >3×ULN e >10 ULN nel CARE, WOSCOPI, e LIPID era simile al placebo (1,6% di pravastatina contro 1,6% del placebo e 1,0% di pravastatina contro 1,0% del placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine controllati con placebo CARE, WOSCOPI e LIPID, si sono verificate marcate anomalie di ALT e AST (>3×ULN) con frequenza simile (≤1,2%) in entrambi i gruppi di trattamento.

Post commercializzazione

In aggiunta a quanto sopra, sono stati segnalati i seguenti eventi avversi durante l'esperienza post-commercializzazione della pravastatina:

Patologie del sistema nervoso:

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

Disturbi del sistema immunitario:

Molto raro: reazioni ipersensibili: anafilassi, angioedema, sindrome simile al 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: rhabdomiolisi, che può essere associata ad insufficienza renale acuta secondaria alla mioglobinuria, miopatia (vedere paragrafo 4.4), miosite, polimiosite.

Casi isolati di disturbi del tendine, talvolta complicati da rottura.

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

Con alcune statine sono stati segnalati i seguenti effetti avversi:

- Incubi
- Perdita di memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, soprattutto nella terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete mellito: La frequenza dipenderà dalla presenza o assenza dei fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5,6 mmol/L, BMI > 30kg/m², trigliceridi aumentati, anamnesi di ipertensione).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Ad oggi l'esperienza circa il sovradosaggio con pravastatina è limitata. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere istituite le misure di supporto in base alle necessità.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che riducono i lipidi nel siero /riduttori del colesterolo e dei trigliceridi / inibitori dell'HGM-CoA reduttasi. Codice ATC: C10A A03

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 precoce che limita la velocità della biosintesi del colesterolo, e produce i suoi effetti ipolipemizzanti in due modi. In primo luogo, con l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'HGM-CoA reduttasi, determina una modesta riduzione della sintesi di colesterolo intracellulare. Questo determina un aumento del numero di recettori delle lipoproteine a bassa densità LDL sulle superfici cellulari e rafforza il catabolismo recettore-mediato e la clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL (lipoproteine a densità molto bassa), il precursore del colesterolo LDL.

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

Efficacia Clinica:

Prevenzione primaria:

Lo studio WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 6595 pazienti maschi di età compresa tra 45 e 64 anni con ipercolesterolemia da moderata a grave (LDL C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto del miocardio, 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 diminuzione del rischio di mortalità dovuta a disturbi coronarici e di infarto del miocardio non letale (la riduzione del rischio relativo RRR è stata del 31%; $p = 0,0001$ con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo placebo, e del 5,5% nei pazienti trattati con prava statina); gli effetti su queste frequenze di eventi cardiovascolari cumulativi sono divenuti evidenti non prima di 6 mesi di trattamento;
- una diminuzione nel numero totale di decessi dovuti ad eventi cardiovascolari (RRR 32%; $p = 0,03$);
- prendendo in considerazione i fattori di rischio, è stata osservata anche una RRR del 24% ($p = 0,039$) di mortalità totale tra i pazienti trattati con pravastatina;

- una diminuzione del rischio relativo di subire interventi di rivascolarizzazione miocardica (innesto chirurgico di bypass nell'arteria coronarica o angioplastica coronarica) del 37% ($p = 0,009$) e di angiografia coronarica del 31% ($p = 0,007$).

Il beneficio del trattamento sul criterio indicato sopra non è conosciuto in pazienti oltre i 65 anni, che non è stato possibile includere negli studi.

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

Prevenzione secondaria

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) era uno studio multi-centrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che confrontava gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con il placebo in 9014 pazienti da 31 a 75 anni per una durata media di 5,6 anni con livelli di colesterolo sierico da normali ad elevati (colesterolo totale di base = 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l] media totale di colesterolo = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) e con livelli di trigliceridi variabili fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con anamnesi di infarto del miocardio o angina pectoris instabile nei precedenti 3-36 mesi. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente il relativo rischio di morte per malattia cardiocoronarica (CHD) del 24% ($p = 0,0004$, con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo placebo, e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (sia morte per CHD sia infarto del miocardio non fatale (MI)) del 24% ($p < 0,0001$) e il rischio relativo di infarto del miocardio 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 di mortalità cardiovascolare del 25% ($p < 0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di subire interventi di rivascolarizzazione miocardica (innesto di bypass nell'arteria coronarica o angioplastica percutanea transluminale coronarica) 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 confrontava gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e infarto del miocardio non fatale per una media di 4,9 anni in 4159 pazienti tra 21 e 75 anni, con livelli normali di colesterolo totale (colesterolo totale medio di base < 240 mg/dl), che avevano avuto esperienza di infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- Il tasso di un evento coronarico ricorrente (morte per malattia coronarica o IM non fatale) del 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- Il rischio relativo di subire interventi di rivascolarizzazione (innesto di bypass nell'arteria coronarica o angioplastica percutanea transluminale coronarica) del 27% ($p = 0,001$).

Il rischio relativo di infarto è stato ridotto del 32% ($P=0,032$) e quello combinato di ictus e attacco ischemico transitorio (TIA) del 27% ($P=0,02$)

Il beneficio del trattamento sui criteri sopra esposti non è conosciuto nei pazienti oltre i 75 anni di età, che non è stato possibile includere negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati nei pazienti con ipercolesterolemia associata ad un livello di trigliceridi di più di 4 mmol/l (3,5 g/L) o più di 5 mmol/l (4,45 g/l) a seguito di una dieta per 4 o 8 settimane, negli studi CARE e LIPID, rispettivamente, il beneficio del trattamento con la pravastatina non è stato stabilito in questo tipo di pazienti.

Negli studi CARE e LIPID, circa l'80% dei pazienti aveva assunto ASA (aspirina) come parte del loro regime.

Trapianto cardiaco e renale

Di seguito l'efficacia della pravastatina nei pazienti che assumono un trattamento immunosoppressivo:

- Il trapianto cardiaco è stato valutato in uno studio controllato prospettico, randomizzato (n=97). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con o senza pravastatina (20-40 mg), e con un regime immunosoppressore standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente il tasso di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica di un anno, ha aumentato la sopravvivenza a un anno, (p=0,025), e ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica nel trapianto come determinato con angiografia e autopsia (p=0,049).
- Il trapianto renale è stato valutato in uno studio prospettico non controllato, non randomizzato (n=48) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati con pravastatina (20 mg) o senza, e contemporaneamente con un regime immunosoppressore standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti che avevano subito il trapianto del rene, la pravastatina ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo sia di episodi di rigetto acuto provati da biopsia, e l'uso di iniezioni a tempo sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

Pazienti pediatrici (8-18 anni)

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

L'inclusione in questo studio richiedeva un genitore con una diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio di base di LDL-C era 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo pravastatina (intervallo 151- 405 mg/dl [3,9- 10,5 mmol/l]) e nel gruppo placebo (intervallo 154- 375 mg/dl [4,0- 9,7 mmol/l]). Nell'analisi dei dati cumulati di bambini e adolescenti, è stata osservata una riduzione percentuale media significativa di LDL-C del 22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%), simile all'efficacia dimostrata negli adulti con 20 mg di pravastatina.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. La media di LDL-C raggiunta è stata 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervallo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina rispetto a 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo placebo.

Nei soggetti che assumevano pravastatina, non sono state evidenziate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] rispetto al gruppo placebo.

Non sono state osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti di volume dei testicoli e differenze nel punteggio della scala Tanner rispetto al gruppo placebo. La capacità di questo studio di ricercare una differenza tra i due gruppi di trattamento è stata bassa.

L'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina nell'infanzia per ridurre la morbilità e mortalità nella vita adulta non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

La pravastatina è somministrata per via orale nella forma attiva. È rapidamente assorbita: il picco dei livelli plasmatici si raggiunge entro un'ora, un'ora e mezza dopo l'ingestione. In media, viene assorbito il 34% della dose somministrata per via orale, con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico se assunta 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 la sede principale della sintesi del colesterolo e della clearance del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che la pravastatina è trasportata negli epatociti e in misura sostanzialmente inferiore in altre cellule.

In funzione di questo primo passaggio considerevole attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire l'efficacia ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose somministrata.

Distribuzione:

Circa il 50% della pravastatina in circolazione è legata alle proteine plasmatiche.

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

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte materno

Metabolismo ed eliminazione:

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

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

A seguito di una somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato mediante escrezione renale e il 53% mediante escrezione biliare e biotrasformazione. Il maggior prodotto di degradazione della pravastatina è il metabolita 3- α -idrossi isomerico. Questo metabolita

presenta una attività inibitrice dell'HMG-CoA riduttasi da un decimo a un quarantesimo del composto originario.

La clearance sistemica della pravastatina è 0,81 l/h/kg e la clearance renale è 0,38 l/h/kg ed indica secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio:

Pazienti pediatrici (8-18 anni): dopo una dose orale di 20 mg, i valori medi di C_{max} e AUD di pravastatina per i soggetti pediatrici raggruppati per età e sesso sono stati simili a quelli osservati negli adulti.

Insufficienza epatica: l'esposizione sistematica alla pravastatina e ai metaboliti nei pazienti con cirrosi alcolica è aumentata di circa il 50% rispetto a pazienti con funzionalità epatica normale.

Compromissione della funzionalità renale: non sono state osservate modificazioni significative nei pazienti con compromissione renale lieve. Comunque una lieve e moderata insufficienza renale può portare ad un incremento due volte maggiore dell'esposizione sistematica alla pravastatina e ai metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, sulla tossicità a dosi ripetute e sulla tossicità sulla riproduzione, per i pazienti non ci sono altri rischi di quelli osservati dovuti ai meccanismi d'azione farmacologica

Gli studi a dosi ripetute indicano che la pravastatina può portare a vari stadi di epatotossicità e miopatia; in generale, gli effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi di 50 o più volte la massima dose umana mg/kg.

Studi genetici di tossicologia *in vitro* e *in vivo* non hanno mostrato evidenze di potenziale mutageno.

Nei topi, uno studio di 2 anni di carcinogenicità con la pravastatina ha dimostrato, alle dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima umana mg/kg), aumenti statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari nella popolazione maschile e femminile, e solo in quella femminile adenomi polmonari. Nei ratti uno studio di 2 anni di carcinogenicità ha dimostrato ad una dose di 100mg/kg/die (125 volte la dose umana massima/mg/kg) un incremento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nella popolazione maschile.

Somministrato in ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita [PND]), a dosi di 5-45 mg/kg/die, è stato osservato un assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina circa ≥ 1 volte (AUC) la dose massima pediatrica e per gli adolescenti di 40 mg. A livelli di pravastatina di circa ≥ 2 volte (AUC) la dose umana di 40 mg, sono state osservate alterazioni neurocomportamentali (aumentata risposta di sussulto e aumentati errori nel test di apprendimento del labirinto in acqua). Nei ratti trattati con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) iniziando al PND 35 per 3 mesi non è stato osservato assottigliamento del corpo calloso. Questo dato suggerisce un'aumentata sensibilità nei ratti giovani. La causa e il significato dell'assottigliamento del corpo calloso e degli effetti neurocomportamentali nei ratti giovani sono sconosciuti.

Nei maschi sono stati osservati endpoint alterati per lo sperma e ridotta fertilità a dosi di 335 volte (AUC) della dose nell'uomo. I livelli di effetti non osservati per gli endpoint riproduttivi sono stati 1 (maschi) e 2 (femmine) volte la dose di 40 mg nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Ossido di magnesio pesante
Croscarmellosa sodica
Ossido di ferro giallo (E172)
Povidone K30
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura di conservazione.
Confezione in blister: Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.
Flacone in HDPE: Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in poliammide/alluminio/PVC/Alluminio contenenti 1, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100 e 500 compresse e flacone in HDPE bianco opaco con essiccante in gel di silice e tappo bianco opaco in polipropilene contenente 30, 100, 500 e 1000 compresse (confezione ospedaliera).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.
Via S. Giuseppe 102
21047 Saronno (VA)
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041337015 "10 mg compresse" 1 compressa in blister PA/AL/PVC/AL
041337027 "10 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

041337039 "10 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337041 "10 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337054 "10 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337066 "10 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337078 "10 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337080 "10 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337092 "10 mg compresse" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337104 "10 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337116 "10 mg compresse" 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337128 "10 mg compresse" 30 compresse in flacone HPDE
041337130 "10 mg compresse" 100 compresse in flacone HPDE
041337433 "10 mg compresse" 500 compresse in flacone HPDE
041337142 "10 mg compresse" 1000 compresse in flacone HPDE confezione ospedaliera
041337155 "20 mg compresse" 1 compressa in blister PA/AL/PVC/AL
041337167 "20 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337179 "20 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337181 "20 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337193 "20 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337205 "20 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337217 "20 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337229 "20 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337231 "20 mg compresse" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337243 "20 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337256 "20 mg compresse" 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337268 "20 mg compresse" 30 compresse in flacone HPDE
041337270 "20 mg compresse" 100 compresse in flacone HPDE
041337445 "20 mg compresse" 500 compresse in flacone HPDE
041337282 "20 mg compresse" 1000 compresse in flacone HPDE confezione ospedaliera
041337294 "40 mg compresse" 1 compressa in blister PA/AL/PVC/AL
041337306 "40 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337318 "40 mg compresse" 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337320 "40 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337332 "40 mg compresse" 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337344 "40 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337357 "40 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337369 "40 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337371 "40 mg compresse" 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337383 "40 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337395 "40 mg compresse" 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
041337407 "40 mg compresse" 30 compresse in flacone HPDE
041337419 "40 mg compresse" 100 compresse in flacone HPDE
041337458 "40 mg compresse" 500 compresse in flacone HPDE
041337421 "40 mg compresse" 1000 compresse in flacone HPDE confezione ospedaliera

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

20/11/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO