

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VASTICOR 20 mg compresse

VASTICOR 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 20 mg di pravastatina sodica.

Una compressa contiene 129.90 mg di lattosio monoidrato.

Una compressa contiene 40 mg di pravastatina sodica.

Una compressa contiene 259.80 mg di lattosio monoidrato.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, come aggiunta alla dieta, quando la risposta a quest'ultima e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione ponderale) è inadeguata.

Prevenzione primaria

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

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto miocardico o 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 di iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto di organo solido (vedere paragrafi, 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dosi raccomandato è 10-40 mg una volta al giorno. La risposta terapeutica si osserva entro una settimana e il pieno effetto di una data dose si ottiene entro quattro settimane, pertanto si devono effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico e aggiustare la posologia di conseguenza. La dose giornaliera massima è 40 mg.

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

Posologia dopo il trapianto: in seguito a **trapianto d'organo**, si raccomanda una dose iniziale di 20 mg al giorno nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva (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 dosi raccomandato è 10-20 mg una volta al giorno tra 8 e 13 anni di età, in quanto dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e 10-40 mg al giorno tra 14 e 18 anni di età (per i bambini e le adolescenti in età fertile, vedere il paragrafo 4.6; per i risultati dello studio, vedere paragrafo 5.1).

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

Insufficienza renale o epatica: nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, o con insufficienza epatica significativa si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno. La dose deve essere aggiustata secondo la risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epatopatie in fase attiva, inclusi inspiegabili, persistenti aumenti delle transaminasi sieriche, oltre 3 volte il limite superiore della norma (ULN) (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

La pravastatina non è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia familiare di tipo omozigote. La terapia non è adatta quando l'ipercolesterolemia è dovuta a un innalzamento del colesterolo HDL.

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

Nei bambini prima della pubertà, il rapporto rischi/benefici del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare la terapia.

Disturbi epatici: come per altri agenti ipolipidemizzanti, sono stati osservati moderati aumenti delle transaminasi epatiche. Nella maggioranza dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza richiedere la sospensione del trattamento. Occorre prestare particolare attenzione ai pazienti che sviluppano un incremento dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se gli aumenti dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) superano di tre volte il limite superiore della norma e persistono.

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

Occorre prestare cautela quando si somministra pravastatina a pazienti con anamnesi di epatopatia o elevato consumo di alcool.

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

La miopatia deve essere considerata nei pazienti sottoposti a terapia con statine che presentino sintomi muscolari di natura inspiegata, come dolore o indolenzimento, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali 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 della norma o quando vi sono sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso in 100.000 anni-paziente), si verifica rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una malattia acuta potenzialmente fatale della muscolatura scheletrica, che può svilupparsi in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione massiva muscolare associata a un aumento consistente della CK (di solito >30 o 40 volte i limiti superiori della norma), che porta a mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con le statine sembra essere dipendente dall'esposizione e pertanto può variare a seconda dei singoli farmaci (a causa di differenze della lipofilia e della farmacocinetica), incluso il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi siano controindicazioni muscolari alla prescrizione di una statina, certi fattori predisponenti che includono l'età avanzata (> 65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e pertanto giustificare un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici e un controllo clinico speciale. Prima di iniziare la terapia con una statina in tali pazienti è indicata la misurazione della CK (vedere di seguito).

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

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla co-somministrazione di farmaci che interagiscono con essa, come ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi e niacina. L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e fibrati deve essere generalmente evitato. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in combinazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può risultare dalle interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Se associati alla terapia con statine, i sintomi muscolari di solito si risolvono con l'interruzione di tale terapia.

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

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

In circostanze eccezionali, nelle quali è necessario l'uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, ad esempio per il trattamento di infezioni gravi, la

necessità di co-somministrazione di pravastatina e acido fusidico deve essere valutata soltanto caso per caso sotto stretto controllo medico.

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

Livelli della creatinichinasi e interpretazione:

Il controllo periodico della creatinichinasi (CK) o di altri enzimi muscolari non è raccomandato in pazienti asintomatici sottoposti a terapia con statine. Tuttavia, si raccomanda il controllo della CK prima di iniziare la terapia con statine nei pazienti con speciali fattori predisponenti e in 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 della norma), questi dovranno essere nuovamente misurati dopo circa 5-7 giorni per confermare i risultati. Una volta misurati, i livelli di CK devono essere interpretati nel contesto di altri fattori potenziali che possono causare danno muscolare transitorio, quali esercizio fisico strenuo o traumi muscolari.

Prima di iniziare il trattamento: occorre prestare cautela in pazienti con fattori predisponenti, quali insufficienza renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o fibrato, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o abuso di alcol. In questi casi, i livelli di CK devono essere misurati prima dell'inizio della terapia. Occorre anche prendere in considerazione la misurazione della CK prima di iniziare il trattamento in persone di età superiore a 70 anni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (>5 volte il limite superiore della norma), il trattamento non deve essere iniziato e i risultati devono essere nuovamente controllati dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK possono essere utili anche come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia con una statina.

Durante il trattamento: i pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di dolori, indolenzimento, debolezza o crampi muscolari inspiegabili. In questi casi, devono essere misurati i livelli di CK. Se si rileva un livello di CK marcatamente elevato (>5 volte il limite superiore della norma), la terapia con statina deve essere interrotta. L'interruzione del trattamento deve essere considerata inoltre se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio quotidiano, anche se l'aumento della CK rimane ≤ 5 volte il limite superiore della norma. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, può essere considerata la ripresa della terapia con statina al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se si sospetta una malattia muscolare ereditaria in tali pazienti, la reintroduzione della terapia con statina non è raccomandata.

Malattia interstiziale polmonare: Con alcune statine sono stati riportati casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). La sintomatologia può includere dispnea,

tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (stanchezza, perdita di peso, e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia interstiziale polmonare, la terapia con la statina deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo di interruzione del trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno 5.6 — 6.9 mmol/L, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, ipertensione) devono essere monitorati sia a livello clinico che a livello biochimico in accordo con le linee-guida nazionali.

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Fibrati: l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. È stato segnalato un aumento del rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa rhabdomiolisi, quando i fibrati vengono somministrati concomitantemente ad altre statine. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatina; pertanto, l'uso combinato di pravastatina e fibrati (ad es. gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è ritenuta necessaria, è richiesto un attento controllo clinico e della CK dei pazienti che assumono tale terapia.

Colestiramina/Colestipolo: la somministrazione concomitante ha comportato una diminuzione di circa il 40-50% della biodisponibilità della pravastatina. Non vi è stata 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 comporta un aumento di circa quattro volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. In alcuni pazienti, tuttavia, l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti che ricevono questa associazione (vedere paragrafo 4.2).

Antagonisti della vitamina K: come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento con pravastatina o il progressivo aumento della dose nei pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (per esempio warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può risultare in un aumento dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato). La sospensione di pravastatina o la progressiva riduzione della dose possono risultare in una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è necessario monitorare in maniera appropriata l'INR.

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

In uno dei due studi d'interazione con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della C_{max} (121%) di 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 fare attenzione nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

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

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

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

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

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

Rifampicina: in uno studio di interazione in cui la pravastatina era somministrata insieme alla rifampicina, è stato osservato un aumento di circa 3 volte nell'AUC e C_{max} della pravastatina. Pertanto, deve essere utilizzata cautela nel combinare il trattamento di pravastatina con rifampicina se vengono

somministrate nello stesso momento. Non è attesa nessuna interazione se la somministrazione è effettuata separatamente dopo almeno due ore.

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

Prodotti metabolizzati dal citocromo P450: la pravastatina non è metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i medicinali che vengono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti a un regime stabile con pravastatina senza causare modificazioni significative dei livelli plasmatici di pravastatina, come è stato riscontrato con altre statine. L'assenza di una significativa interazione farmacocinetica con la pravastatina è stata specificamente dimostrata per diversi prodotti, in particolare quelli che sono substrati/inibitori del CYP3A4, ad es. diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (ad es. fluconazolo).

Altri farmaci: negli studi sulle interazioni con aspirina, antiacidi (un'ora prima della pravastatina), acido nicotinico o probucolo non sono state osservate differenze statisticamente significative della biodisponibilità.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza: la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo se non hanno intenzione di concepire e sono state informate del rischio potenziale. Si raccomanda speciale cautela nei bambini e nelle adolescenti in età fertile, per assicurare la corretta comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. In caso di gravidanza pianificata o accertata, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

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

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

La pravastatina non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari, si deve tenere in considerazione la possibilità che si verifichino vertigini e alterazioni della vista durante il trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara

($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$). all'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Studi clinici: la pravastatina è stata studiata a 40 mg in sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che hanno coinvolto oltre 21.000 pazienti trattati con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), rappresentanti più di 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Oltre 19.000 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 4.8-5.9 anni. Sono state segnalate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nessuna si è verificata a una frequenza superiore allo 0,3% nel gruppo pravastatina rispetto al gruppo placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Non noto: miastenia gravis

Patologie dell'occhio:

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

Non noto: miastenia oculare

Patologie gastrointestinali:

Non comuni: dispepsia/bruciore di stomaco, dolori addominali, nausea/vomito, stipsi, diarrea, flatulenza

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comuni: prurito, eruzione cutanea, orticaria, anomalie del cuoio capelluto/dei capelli (inclusa alopecia)

Patologie renali e urinarie:

Non comuni: disturbi della minzione (inclusa disuria, pallachiuria, nicturia)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comuni: disfunzione sessuale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comuni: affaticamento

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico: negli studi clinici, sono stati riportati effetti sul muscolo scheletrico, ad esempio dolore muscoloscheletrico, inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. La percentuale di mialgia (1,4% pravastatina vs. 1,4% placebo) e debolezza muscolare (0,1% pravastatina vs. $< 0,1\%$ placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > 3 volte e > 10 volte il limite superiore della norma negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID era simile al placebo (rispettivamente 1,6% pravastatina vs. 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs. 1,0% placebo) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: è stato segnalato un innalzamento delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine controllati con placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate alterazioni di ALT e AST (> 3 volte il limite

superiore della norma) con frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in ambedue i gruppi di trattamento.

Post Marketing

In aggiunta a quanto sopra riportato, durante l'esperienza post-marketing con pravastatina sono stati segnalati i seguenti effetti avversi:

Patologie del sistema nervoso

Molto rare: polineuropatia periferica, in particolare se utilizzato per un periodo prolungato, parestesia

Disturbi del sistema immunitario

Molto rare: reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, sindrome lupoide (lupus-like)

Patologie gastrointestinali:

Molto rare: pancreatite

Patologie epatobiliari:

Molto rare: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale

Patologie dell'apparato muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

Non comuni: disturbi tendinei, specificamente tendinite, talvolta complicati da rottura

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Rare: reazione di fotosensibilità

Molto rare: dermatomiosite

Non nota: eruzione cutanea inclusa l'eruzione lichenoide

Effetti di classe

Incubi

Perdita della memoria

Depressione

Casi eccezionali di malattia interstiziale polmonare, soprattutto con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)

Diabete mellito: la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

A oggi, l'esperienza di sovradosaggio con pravastatina è limitata. Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, il paziente deve ricevere un trattamento sintomatico e devono essere istituite misure di supporto, come necessario.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

agenti ipolipemizzanti/ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti/inibitori della HMG-CoA riduttasi; codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio iniziale e limitante la velocità della biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, con l'inibizione competitiva specifica e reversibile della HMG-CoA reduttasi provoca una modesta riduzione nella sintesi del colesterolo intracellulare. Ciò produce un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie della cellula e aumenta il catabolismo mediato dal recettore e l'eliminazione del colesterolo LDL circolante. In secondo luogo, la pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL.

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

Efficacia clinica

Prevenzione primaria

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 6595 pazienti maschi di età compresa tra 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (colesterolo LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto miocardico, trattati per un periodo medio di 4,8 anni con pravastatina 40 mg al giorno o placebo, in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno evidenziato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e di infarto miocardico non fatale (la riduzione del rischio relativo RRR è stata del 31%; $p=0,0001$ con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo placebo e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sull'incidenza di questi eventi cardiovascolari cumulativi si sono evidenziati già dopo 6 mesi di trattamento;
- una riduzione del numero totale di morti per evento cardiovascolare (RRR 32%; $p=0,03$);
- tenendo 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 riduzione del rischio relativo di subire interventi di rivascolarizzazione miocardica (intervento di by-pass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ($p=0,009$) e ad angiografia coronarica del 31% ($p=0,007$).

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

In assenza di dati sui pazienti con ipercolesterolemia associata a 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 pazienti.

Prevenzione secondaria

Lo studio "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) con placebo su 9014 pazienti di età compresa tra 31 e 75 anni, per una durata media di 5,6 anni, con colesterolemia da normale a elevata (colesterolo totale basale=155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]), colesterolo totale medio=219 mg/dl [5,66 mmol/l]), con livelli variabili dei trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con storia di infarto miocardico o angina pectoris instabile nei 3- 36 mesi precedenti.

Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente il rischio relativo di morte per malattia coronarica del 24% ($p=0,0004$, con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), il rischio relativo di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ($p<0,0001$) e il rischio relativo di infarto miocardico fatale o non fatale del 29% ($p<0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno dimostrato:

- 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 (intervento di by-pass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 20% ($p=0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p=0,048$).

Lo studio "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e sull'infarto miocardico non fatale, per una media di 4,9 anni, su 4159 pazienti di età compresa tra 21 e 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo medio totale basale <240 mg/dl) che avevano subito

infarto miocardico nei 3-20 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- l'incidenza di recidive di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ($p=0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di subire interventi di rivascolarizzazione (intervento di bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 27% ($p<0,001$).

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

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

In assenza di dati sui pazienti con ipercolesterolemia associata a un livello di trigliceridi superiore a 4 mmol/l (3,5 g/l) o superiore a 5 mmol/l (4,45 g/l), dopo una dieta di 4-8 settimane, rispettivamente negli studi CARE e LIPID, 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 assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte della terapia.

Trapianto cardiaco e renale

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

- trapianto cardiaco è stata accertata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato ($n=97$). I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con pravastatina (20-40 mg) o senza pravastatina, e con una terapia immunosoppressiva standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha significativamente ridotto l'incidenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha migliorato la sopravvivenza a un anno ($p=0,025$) e ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica durante il trapianto, come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia ($p=0,049$).
- Trapianto renale è stato valutato in uno studio prospettico, non controllato, non randomizzato ($n=48$) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati contemporaneamente con pravastatina (20 mg) o senza pravastatina, e con una terapia immunosoppressiva standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la pravastatina ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo che l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati da biopsia e l'uso di iniezioni in bolo sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

Bambini e adolescenti (8-18 anni di età)

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, su 214 pazienti pediatriche con ipercolesterolemia familiare eterozigote, è stato condotto nell'arco di 2 anni. I bambini (8-13 anni) sono stati randomizzati al placebo ($n=63$) o a 20 mg

di pravastatina al giorno (n=65) e gli adolescenti (14-18 anni) sono stati randomizzati al placebo (n=45) o a 40 mg di pravastatina al giorno (n=41).

L'inserimento nello studio ha richiesto l'esistenza di un genitore con diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio dell'LDL-C al basale era di 239 mg/dl e di 237 mg/dl, rispettivamente nei gruppi pravastatina (intervallo 151-405 mg/dl) e placebo (intervallo 154-375 mg/dl). Vi è stata una significativa riduzione percentuale media dell'LDL-C pari a 22,9% e anche del colesterolo totale (-17,2%) derivante dall'analisi dei dati combinati, sia nei bambini che negli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi di età sono stati simili. L'LDL-C medio raggiunto è stato di 186 mg/dl (intervallo: 67-363 mg/dl) nel gruppo pravastatina, rispetto a 236 mg/dl (intervallo: 105-438 mg/dl) nel gruppo placebo.

Nei soggetti che ricevevano pravastatina, non sono state osservate differenze in alcuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] relativamente al placebo. Non sono state osservate differenze dello sviluppo, modificazioni del volume testicolare o differenze della stadiazione di Tanner rispetto al placebo. L'efficacia di questo studio nel rilevare 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 la mortalità nell'età adulta, non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La pravastatina viene somministrata per via orale nella forma attiva. Viene rapidamente assorbita e i livelli sierici massimi si raggiungono 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 nel tratto gastrointestinale porta a una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico sia che l'assunzione avvenga con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce una 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. Gli studi in vitro hanno dimostrato che la pravastatina viene trasportata negli epatociti e in misura sostanzialmente minore in altre cellule. Alla luce di questo sostanziale primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche di pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione

Circa il 50% della pravastatina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

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

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte materno umano.

Metabolismo ed eliminazione

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

Dopo la somministrazione orale, il 20% della dose iniziale viene eliminato con le urine e il 70% con le feci. L'emivita di eliminazione plasmatica della pravastatina somministrata per via orale è compresa tra 1,5 e 2 ore. Dopo la somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato per escrezione renale e il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi pari a un decimo/un quarantesimo del composto progenitore.

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

Popolazioni a rischio

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

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

Insufficienza renale: nessuna modificazione significativa è stata osservata nei pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata può comportare un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità per somministrazioni ripetute e tossicità sulla riproduzione, non vi sono altri rischi per i pazienti oltre a quelli attesi dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Gli studi con somministrazioni ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti erano evidenti solo a dosi di 50 o più volte superiori alla dose massima nell'uomo in mg/kg.

Gli studi in vitro e in vivo di tossicologia genetica non hanno mostrato evidenza di potenziale mutageno. Nei topi, uno studio di cancerogenesi della durata di 2 anni con pravastatina, a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima umana in mg/kg), dimostra un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari, nei maschi e nelle femmine, e di adenomi polmonari solo nelle femmine. Nei ratti, uno studio di cancerogenicità della durata di 2 anni, a un dosaggio di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima umana in mg/kg), dimostra un incremento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

Quando somministrata a ratti giovani (da 4 a 80 giorni dopo la nascita [PND]), da 5 a 45 mg / kg/die, è stato osservato assottigliamento del corpo calloso a livelli sierici di pravastatina pari o superiori di circa 1 volta (AUC) la dose massima pediatrica e adolescenziale di 40 mg.

A livelli di pravastatina di circa 2 volte (AUC) la dose umana di 40 mg, sono stati osservati cambiamenti neurocomportamentali (potenziata risposta di sobbalzo e aumentati errori di apprendimento nel labirinto d'acqua). Nessun assottigliamento del corpo calloso è stato osservato nei ratti trattati con pravastatina (≥ 250 mg/kg/die) a partire da PND 35 per 3 mesi e questo suggerisce una potenziata sensibilità nei ratti più giovani. La causa e l'importanza dell'assottigliamento del corpo calloso e gli effetti neurocomportamentali nei ratti giovani sono sconosciuti.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, Povidone K30, Cellulosa Microcristallina, Sodio Croscarmellosa, Magnesio Stearato, Magnesio Ossido, Ferro Ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

VASTICOR "20 mg compresse" 10 compresse	3 anni
VASTICOR "40 mg compresse" 14 compresse	3 anni
VASTICOR "20 mg compresse" 30 compresse	3 anni
VASTICOR "40 mg compresse" 28 compresse	3 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna particolare condizione di conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

VASTICOR 20 mg compresse
VASTICOR 40 mg compresse

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. SAVIO Srl - Via del Mare n. 36 - Pomezia (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

VASTICOR "20 mg compresse" 10 compresse AIC:
038066015

VASTICOR "40 mg compresse" 14 compresse AIC:
038066039

VASTICOR "20 mg compresse" 30 compresse AIC:
038066027

VASTICOR "40 mg compresse" 28 compresse AIC:
038066041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

31/12/2007 - 31/12/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO