

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

RASTANIT 20 mg compresse
RASTANIT 40 mg compresse

PRAVASTATINA

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Agenti ipolipemizzanti/ipocolesterolemizzanti e ipotrigliceridemizzanti/inibitori della HMG-CoA riduttasi

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Ipercolesterolemia

Trattamento della 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 della morbilità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia moderata o grave e ad alto rischio di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della 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

Post trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto di organo solido (vedere paragrafi, DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE; INTERAZIONI)

CONTROINDICAZIONI

- **Ipersensibilità al principio attivo o ad 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 PRECAUZIONI PER L'USO)**
- **Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo AVVERTENZE SPECIALI)**

PRECAUZIONI PER L'USO

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 riduttasi, 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

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

pazienti che sviluppino un incremento dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se gli aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) superano di tre volte il limite superiore della norma e persistono. 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 ad 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 potrebbero 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). 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. L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e fibrati deve essere generalmente evitato. La co-somministrazione di statine ed acido nicotinico deve essere effettuata con cautela. 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 INTERAZIONI). Se associati alla terapia con statine, i sintomi muscolari di solito si risolvono con l'interruzione di tale terapia.

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 alcool. 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

2/8

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

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, si può considerare 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.

Vi sono state segnalazioni molto rare di una 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 persistono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

Si rivolga al suo medico o farmacista prima di assumere RASTANIT in caso di:
Grave insufficienza respiratoria

Durante il trattamento con questo medicinale il pazienti devono essere controllati attentamente dal proprio medico che non abbiano il diabete o non siano a rischio di sviluppare il diabete. Si è a rischio di sviluppare il diabete se si hanno alti livelli di zuccheri e grassi nel sangue, se si è in sovrappeso e si ha un'elevata pressione arteriosa.

INTERAZIONI

Fibrati: l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. E' stato segnalato un aumento rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa rabdomiolisi, 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). 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 DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE).

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 DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE).

Warfarin e altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità allo stato stazionario per la pravastatina non sono risultati alterati a seguito della somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha prodotto modificazioni dell'azione anticoagulante di warfarin.

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 ad 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 specificatamente 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).

3/8

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

In uno dei 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 analogo con claritromicina, è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della C_{max} (127%). Sebbene queste variazioni fossero di entità modesta, occorre prestare cautela nell'associare pravastatina a eritromicina o claritromicina.

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

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

AVVERTENZE SPECIALI

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

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 negli 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.

Una piccola quantità di pravastatina è escreta nel latte umano, pertanto la pravastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo CONTROINDICAZIONI).

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale

GUIDA DI VEICOLI ED UTILIZZO DI MACCHINARI

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di RASTANIT

Il prodotto contiene lattosio: se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

DOSE MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

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

Pravastatina viene somministrata pre 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.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

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

Bambini e adolescenti (8-18 anni d'età) con ipercolesterolemia familiare eterozigote: l'intervallo di dosi raccomandato è 10-20 mg una volta al giorno tra 8 e 13 anni d'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 d'età (per i bambini e le adolescenti in età fertile, vedere paragrafo AVVERTENZE SPECIALI).

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

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 ipolipidemizzanti della pravastatina sul colesterolo totale o 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 INTERAZIONI).

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 ed il progressivo aumento della dose fino a 40 mg deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo INTERAZIONI).

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.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di RASTANIT avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di RASTANIT, si rivolga al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI

La frequenza degli eventi avversi è classificata come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$).

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.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Patologie del sistema nervoso :

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

Patologie dell'occhio:

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

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, frequenza, 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 es.: 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 PRECAUZIONI PER L'USO).

Effetti epatici : è stato segnalato un innalzamento delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate alterazioni di ALT e AST (> 3 volte il limite superiore della norma) con frequenza simile (≤ 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 lipoide (lupus-like)

Patologie gastrointestinali:

Molto rare: pancreatite

Patologie epatobiliari:

Molto rare: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

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 PRECAUZIONI PER L'USO).

Casi isolati di disturbi tendinei, talvolta complicati da rottura.

Frequenza non nota: miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo Precauzioni per l'uso)

Possibili effetti indesiderati:

Incubi

Perdita della memoria

Depressione

Problemi di respirazione compresi tosse persistente e/o respiro corto o febbre.

Diabete. E' più probabile se si hanno alti livelli di zuccheri e grassi nel sangue, se si è in sovrappeso e si ha un'elevata pressione arteriosa. Il medico terrà il paziente sotto monitoraggio durante il trattamento con questo medicinale.

6/8

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Come tutti i medicinali, RASTANIT può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino

Informare il medico se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

TENERE RASTANIT FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Non usare RASTANIT dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

Una compressa da 20 mg contiene:

Principio attivo: 20 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti: Lattosio monoidrato, povidone K30, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosa, magnesio stearato, magnesio ossido, ferro ossido giallo (E172).

Una compressa da 40 mg contiene:

Principio attivo: 40 mg di pravastatina sodica.

Eccipienti: Lattosio monoidrato, povidone K30, cellulosa microcristallina, sodio croscarmellosa, magnesio stearato, magnesio ossido, ferro ossido giallo (E172).

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa.

n. 1 Blister contenente 10 compresse da 20 mg – 10 compresse

n. 1 Blister contenente 14 compresse da 40 mg – 14 compresse

n. 3 Blister contenente 10 compresse da 20 mg – 30 compresse

N. 2 BLISTER CONTENENTE 14 COMPRESSE DA 40 MG – 28 COMPRESSE

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.B.N. Savio Srl – Via del Mare n. 36 – 00040 Pomezia (Rm)

PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE

I.B.N. Savio Srl – Via del Mare n. 36 – 00040 Pomezia (Rm)

7/8

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Revisione del foglietto illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Agenzia Italiana del Farmaco