

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pravastatina Zentiva 20 mg compresse
Pravastatina Zentiva 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pravastatina Zentiva 20 mg compresse
Ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina come pravastatina sodica.

Pravastatina Zentiva 40 mg compresse
Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina come pravastatina sodica.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Pravastatina Zentiva 20 mg compresse: compresse rotonde, di color malva pallido, marmorizzate, con una linea di incisione su entrambi i lati.

Pravastatina Zentiva 40 mg compresse: compresse rotonde, di color malva pallido, marmorizzate, con una linea di incisione su entrambi i lati.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche (per es. attività fisica, riduzione del peso) sia risultata inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolari in pazienti con ipercolesterolemia moderata o grave e a rischio elevato 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 storia di infarto del miocardio (IM) 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 dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva in seguito a trapianto d'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 Zentiva, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti devono essere posti a dieta ipolipemizzante standard, la quale deve essere proseguita durante il trattamento.

Pravastatina Zentiva 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 evidenzia entro una settimana e il pieno effetto di una data dose si raggiunge entro quattro settimane, per cui è necessario effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico e aggiustare di conseguenza la posologia. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

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

Posologia dopo il trapianto: in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di **trapianto di organo**, si raccomanda una dose di inizio di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). In base alla risposta dei parametri lipidici, la dose può essere corretta fino a 40 mg, sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.5).

Bambini e adolescenti (8-18 anni di età) con ipercolesterolemia eterozigote familiare: l'intervallo di dosi raccomandato è 10-20 mg una volta al giorno tra gli 8 e i 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 i 14 e i 18 anni d'età (per bambini e adolescenti di sesso femminile potenzialmente fertili, vedere paragrafo 4.6; per i risultati dello studio vedere paragrafo 5.1). Non ci sono dati clinici nei bambini di età inferiore agli 8 anni.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessaria alcuna correzione della dose, a meno che non esistano 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. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Terapia concomitante: gli effetti ipolipemizzanti di Pravastatina Zentiva sul colesterolo totale e sul colesterolo LDL (LDL-C) sono potenziati se si usa in concomitanza una resina in grado di legare gli acidi biliari (per es. colestiramina, colestipolo). Pravastatina Zentiva deve essere somministrata un'ora prima o almeno quattro ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che assumono ciclosporina con o senza altri medicinali immunosoppressori, si deve iniziare il trattamento con 20 mg di pravastatina una volta al giorno, aumentando la dose gradualmente e con attenzione fino a 40 mg (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatia in fase attiva, inclusi valori delle transaminasi sieriche persistentemente elevati e di origine sconosciuta che superino di 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La pravastatina non è stata valutata in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. La terapia non è indicata in caso di ipercolesterolemia dovuta a colesterolo HDL elevato.

Così come per altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, la combinazione di pravastatina con fibrati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Nei bambini prima della pubertà, il rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere attentamente valutato dai medici prima dell'inizio del trattamento.

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipemizzanti, sono stati osservati incrementi moderati delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere il trattamento. È necessario fare particolare attenzione ai pazienti che sviluppano un aumento 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, persistendo a questi livelli.

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 alcolismo.

Disturbi muscolari: così come altri inibitori della HMG-CoA riduttasi (statine), la pravastatina è stata associata all'insorgenza di mialgia, miopatia e, in casi molto rari, rabdomiolisi.

Una miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentano sintomi muscolari di origine sconosciuta quali dolore o dolorabilità muscolari, debolezza muscolare o crampi muscolari. In questi casi è necessario controllare i livelli di creatin chinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta nel caso in cui i livelli di CK siano > 5 volte il limite superiore della norma (\times ULN) o in caso di sintomi clinici gravi. La rabdomiolisi si manifesta in casi molto rari (in circa 1 caso su 100.000 anni-paziente), con o senza una insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente letale, che interessa i muscoli scheletrici; si può manifestare in qualsiasi momento nel corso del trattamento ed è caratterizzata da una distruzione muscolare massiva associata a un aumento consistente della CK (di solito > 30 o $40 \times$ ULN) che porta a mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con l'uso di statine sembra dipendere dall'esposizione e pertanto può variare in relazione alle caratteristiche individuali dei farmaci (a causa di differenze di lipofilia e farmacocinetica), compresi il dosaggio e le possibili interazioni farmacologiche. Sebbene non esista alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti che includono l'età avanzata ($>$

65 anni), l'ipotiroidismo non controllato e l'insufficienza renale, possono incrementare il rischio di tossicità muscolare e quindi giustificare un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici e un monitoraggio clinico particolare. In tali pazienti è indicato il controllo della CK prima di iniziare la terapia con una statina (vedere di seguito).

Miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNN):

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

Il rischio e la gravità dei disturbi muscolari durante la terapia con una statina vengono

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono

aumentati dalla co-somministrazione di medicinali interagenti con essa, come

ciclosporina, claritromicina e altri macrolidi o niacina..

L'uso dei fibrati in monoterapia è occasionalmente associato a miopatia. L'uso combinato di una statina e fibrati deve essere generalmente evitato. La somministrazione concomitante di statine e acido nicotinico deve essere effettuata con cautela. Un aumento dell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti trattati con altre statine in combinazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può risultare dalle interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per la pravastatina (vedere paragrafo 4.5). Se associati alla terapia con una statina, i sintomi muscolari si risolvono generalmente con l'interruzione della terapia.

Le statine, inclusa la pravastatina, non deve essere co-somministrata con formulazioni sistemiche di acido fusidico o nei 7 giorni successivi all'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti per i quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto acido fusidico in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico se presentano sintomi di debolezza muscolare, dolore o dolorabilità.

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

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

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

Misurazione e interpretazione dei valori della creatinichinasi:

nei pazienti asintomatici in terapia con una statina non è raccomandato il monitoraggio di routine della creatinichinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda di controllare la CK prima di iniziare la terapia con una statina in pazienti con fattori predisponenti particolari e nei pazienti che sviluppano sintomi muscolari durante la terapia con la statina, come descritto di seguito. Se i livelli basali della CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), questi dovranno essere misurati nuovamente dopo circa 5-7 giorni per confermare i risultati. In caso di misurazione, i livelli della CK devono

essere interpretati considerando l'eventuale presenza di altri fattori che possono causare un danno muscolare transitorio, quali un esercizio fisico intenso o un trauma muscolare.

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

Prima di iniziare il trattamento: si dovrà usare cautela in pazienti con fattori predisponenti quali insufficienza renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi, prima di iniziare la terapia si deve misurare i livelli della CK. Si deve prendere in considerazione la misurazione della CK prima di iniziare il trattamento anche in pazienti con più di 70 anni di età, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali della CK sono significativamente elevati ($> 5 \times \text{ULN}$), il trattamento non deve essere iniziato e i livelli di CK dovranno essere misurati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK potranno anche essere utili come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia con la statina.

Durante il trattamento: i pazienti devono essere informati affinché segnalino immediatamente episodi di dolore, dolorabilità, debolezza o crampi muscolari di origine sconosciuta. In questi casi è necessario misurare i livelli di CK. Se si rileva un valore di CK particolarmente elevato ($> 5 \times \text{ULN}$), si deve interrompere la terapia con la statina. L'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione anche quando i sintomi muscolari sono gravi e causano malessere quotidianamente, anche se l'aumento di CK rimane $\leq 5 \times \text{ULN}$. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare di riprendere la somministrazione della statina alla dose più bassa e sotto stretto monitoraggio. Se in questi pazienti si sospetta una malattia muscolare ereditaria, la ripresa della terapia con la statina non è raccomandata.

Malattia polmonare interstiziale:

sono stati segnalati casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). I sintomi d'esordio possono includere dispnea, tosse non produttiva e un peggioramento generale dello stato di salute (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato la malattia polmonare interstiziale, la terapia con statine deve essere interrotta.

Diabete mellito:

alcune evidenze suggeriscono che le statine, come effetto di classe, aumentano la glicemia e in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono indurre un livello di iperglicemia tale per cui è

appropriato il ricorso a terapia antidiabetica. Questo rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con l'uso di statine e pertanto non deve essere motivo 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Fibrati: l'uso di fibrati in monoterapia è occasionalmente associato a miopatia. In caso di somministrazione concomitante di fibrati e altre statine è stato segnalato un aumento del rischio di eventi avversi di tipo muscolare, inclusa la rhabdomiolisi. Con la pravastatina non si può escludere il manifestarsi di questi eventi avversi pertanto si deve generalmente evitare l'uso combinato di pravastatina e fibrati (per es. gemfibrozil o fenofibrato) (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è considerata necessaria, per i pazienti sottoposti a tale regime si richiede un attento controllo clinico e della CK.

Colestiramina e colestipolo: la loro somministrazione concomitante ha portato a una diminuzione di circa il 40-50% della biodisponibilità della pravastatina. La somministrazione di pravastatina, 1 ora prima o 4 ore dopo la colestiramina o 1 ora prima del colestipolo, non ha determinato diminuzioni clinicamente significative della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico della pravastatina (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina ha portato ad un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione alla pravastatina potrebbe essere più elevato. Si raccomanda il monitoraggio clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa combinazione (vedere paragrafo 4.2).

Antagonisti della Vitamina K: come per altri inibitori dell' HMG-CoA reduttasi, l'inizio del trattamento o l'aumento del dosaggio di pravastatina in pazienti trattati in concomitanza con antagonisti della vitamina K (es. warfarin o un altro anticoagulante cumarinico) può portare ad un aumento dell' International Normalised Ratio (INR). L'interruzione o la diminuzione del dosaggio di pravastatina può portare a una diminuzione dell'INR. In queste situazioni, è necessario un monitoraggio adeguato dell'INR.

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

In uno dei due studi d'interazione con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della 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 e altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità della pravastatina allo steady state non sono stati alterati dalla somministrazione del warfarin. La somministrazione cronica dei due farmaci non ha prodotto alcuna variazione dell'azione anticoagulante del warfarin.

Acido fusidico: Il rischio di miopatia inclusa la rhabdomiolisi può essere aumentato dalla contemporanea assunzione di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (se si tratta di interazione farmacodinamica, farmacocinetica o entrambe) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti che hanno ricevuto questa associazione. Se il trattamento sistemico con acido fusidico è necessario, il trattamento con pravastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).

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

Acido nicotinic: il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante delle statine con l'acido nicotinic. In uno studio, pazienti cinesi che assumevano insieme acido nicotinic 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 rabdomiolisi. Deve essere garantito un maggiore monitoraggio clinico e biologico in particolare durante le prime settimane di trattamento.

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450: la pravastatina non viene metabolizzata in misura clinicamente significativa dal sistema del citocromo P450. Questo è il motivo per cui a un regime terapeutico stabile con pravastatina, è possibile aggiungere sostanze metabolizzate dal sistema del citocromo P450, o inibitori di questo sistema, senza determinare variazioni significative dei livelli plasmatici della pravastatina, come è stato invece rilevato con altre statine. L'assenza di interazioni farmacocinetiche significative con la pravastatina è stata dimostrata specificatamente per diverse sostanze, soprattutto per i substrati/inibitori del CYP3A4 come, per es., il diltiazem, il verapamil, l'itraconazolo, il ketoconazolo, gli inibitori delle proteasi, il succo di pompelmo e gli inibitori del CYP2C9 (per es. il fluconazolo).

In uno di due studi di interazione con pravastatina ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo della AUC (70%) e della C_{max} (121%) della pravastatina. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo della AUC (110%) e della C_{max} (127%). Sebbene si tratti di variazioni minori, si raccomanda cautela nell'associare pravastatina ad eritromicina o claritromicina.

Altri prodotti: negli studi di interazione non sono state osservate differenze statisticamente significative della biodisponibilità in seguito alla concomitante somministrazione di pravastatina e acido acetilsalicilico, antiacidi (se somministrati un'ora prima della pravastatina), acido nicotinico 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 queste pazienti non hanno intenzione di concepire e sono state informate del rischio potenziale. Particolare attenzione è richiesta nelle adolescenti in età fertile al fine di assicurare una adeguata comprensione del potenziale rischio associato alla terapia con pravastatina durante la gravidanza. Se una paziente programma o inizia una gravidanza, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatina deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento: una piccola quantità di pravastatina viene escreta nel latte umano, pertanto 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 influisce, o influisce in modo trascurabile, sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere presente che, durante il trattamento, si possono verificare capogiri e disturbi visivi.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

Studi clinici: la pravastatina è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, a cui hanno partecipato più di 21.000 pazienti, trattati con pravastatina (n=10.764) o con placebo (n=10.719), che rappresentano più di 47.000 anni-paziente di esposizione alla pravastatina. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 4,8-5,9 anni. Sono state riportate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nel gruppo in trattamento con pravastatina nessuna di loro si è manifestata con una frequenza dello 0,3% superiore a quella rilevata nel gruppo in trattamento con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

Non comune: disturbi della vista (inclusa visione offuscata e diplopia).

Patologie gastrointestinali:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: prurito, eruzione cutanea, orticaria, alterazioni del cuoio capelluto/ dei capelli (inclusa alopecia).

Patologie renali e urinarie:

Non comune: disturbi della minzione (inclusi disuria, pollachiuria, nicturia).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzioni sessuali.

Patologie sistemiche:

Non comune: affaticamento.

Eventi di particolare interesse clinico

Sistema muscoloscheletrico: negli studi clinici sono stati riportati effetti sulla muscolatura scheletrica, per es. dolore muscolo-scheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare e livelli di CK elevati. La percentuale di mialgia (1,4% con pravastatina vs. 1,4% con placebo) e di debolezza muscolare (0,1% con pravastatina vs. <0,1% con placebo) e l'incidenza dei livelli di CK >3 volte x ULN e >10 x ULN negli studi "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" e "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" sono state simili nei gruppi trattati con placebo (1,6% con pravastatina vs. 1,6% con placebo e 1,0% con pravastatina vs. 1,0% con placebo, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati riportati innalzamenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, sono state rilevate marcate alterazioni dei valori della ALT e della AST (>3 x ULN) con simile frequenza ($\leq 1,2\%$) in entrambi i gruppi di trattamento.

Esperienza successiva alla commercializzazione

In aggiunta a quanto riportato sopra, successivamente alla commercializzazione della pravastatina sono stati segnalati i seguenti eventi avversi:

Patologie del sistema nervoso:

Molto raro: polineuropatia periferica, soprattutto in caso di uso prolungato, parestesia.

Frequenza non nota: miastenia gravis.

Patologie dell'occhio:

Frequenza non nota: miastenia oculare.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, sindrome simil-lupus eritematoso.

Patologie gastrointestinali:

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Frequenza non nota: insufficienza epatica fatale e non fatale.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

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

Non comune: disturbi tendinei, specificamente tendinite, a volte complicati da rottura.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazione di fotosensibilità.

Molto raro: dermatomiosite.

Frequenza non nota: eruzione cutanea inclusa l'eruzione lichenoide.

Effetti di classe:

- Incubi;
- Perdita della memoria;
- Depressione;
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare 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 a 5,6 mmol/l, BMI >30 kg/m², livelli elevati di trigliceridi, storia di ipertensione).

Patologie del sistema muscoloscheletrico:

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio di pravastatina. In caso di sovradosaggio non esiste alcun trattamento specifico. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato dal punto di vista sintomatico e con appropriate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipidemizzanti, riduttori del colesterolo e dei trigliceridi, inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10AA03.

Meccanismo d'azione:

La pravastatina è un inibitore competitivo della riduttasi del 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA); l'enzima che catalizza il passaggio precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo e produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, attraverso l'inibizione competitiva, specifica e reversibile della HMG-

CoA riduttasi, causa una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo porta a un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie cellulare e accentua il catabolismo mediato dai recettori e l'eliminazione del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina inibisce la produzione di LDL, inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, il precursore del colesterolo LDL.

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

Efficacia clinica:

Prevenzione primaria

"West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 6.595 pazienti di sesso maschile, di età compresa tra 45 e 64 anni, con ipercolesterolemia da moderata a grave (colesterolo LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto del miocardio, trattati per una media di 4,8 anni con una dose giornaliera di 40 mg di pravastatina o con placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno evidenziato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e infarto del miocardio 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%; $p=0,03$);
- considerando i fattori di rischio, nei pazienti trattati con pravastatina è stata osservata anche una RRR di morte per tutte le cause pari al 24% ($p=0,039$);
- una riduzione del 37% ($p=0,009$) del rischio relativo di essere sottoposto a interventi di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica) e del 31% ($p=0,007$) del rischio di essere sottoposto ad angiografia coronarica

Non è noto quale possa essere il beneficio del trattamento, in base ai criteri sopra indicati, in pazienti di età superiore ai 65 anni, in quanto non si è potuto includerli nello studio.

In assenza di dati riguardanti i pazienti con ipercolesterolemia associata a una concentrazione di trigliceridi superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo un regime dietetico di 8 settimane, in questo tipo di pazienti non è stato ancora determinato il beneficio del trattamento con pravastatina.

Prevenzione secondaria

"Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)" è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo in cui gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sono stati confrontati con il placebo per un periodo medio di 5,6 anni in 9.014 pazienti di età compresa tra 31 e 75 anni, i quali presentavano livelli di colesterolo da normali a elevati (colesterolo totale basale=155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo totale medio=219 mg/dl [5,66 mmol/l]), 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 rischio relativo di morte per malattia coronarica (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 (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ($p < 0,0001$) e il rischio relativo di infarto del miocardio 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 20% ($p < 0,0001$) del rischio relativo di essere sottoposto a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale);
- una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p=0,048$).

"Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in cui sono stati confrontati 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 di età compresa tra 21 e 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo totale medio basale < 240 mg/dl), i quali avevano manifestato un infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi.

Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- l'incidenza di un evento coronarico ricorrente (morte per cardiopatia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ($p=0,003$, placebo: 13,3%, pravastatina: 10,4%);
- il rischio relativo di essere sottoposto a procedure di rivascolarizzazione (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 di attacco ischemico transitorio (TIA) è stato ridotto del 27% ($p=0,02$).

Non è noto quale possa essere il beneficio del trattamento, in base ai criteri sopra indicati, in pazienti di età superiore ai 75 anni, dal momento che non hanno potuto essere inclusi negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati riguardanti i pazienti con ipercolesterolemia associata a una concentrazione di trigliceridi superiore a 4 mmol/l (3,5 g/l) o superiore a 5 mmol/l (4,45 g/l) dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, rispettivamente negli studi CARE e LIPID, in questo tipo di pazienti non è stato ancora determinato il beneficio della pravastatina. Negli studi CARE e LIPID circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico (ASA) come parte del loro trattamento.

Trapianto di cuore e di rene

L'efficacia della pravastatina in pazienti sottoposti a trattamento immunosoppressivo in seguito a:

- trapianto di cuore, è stato valutata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato (n=97). I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20-40 mg) o senza, e un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha aumentato la sopravvivenza ad un anno (p=0,025) e ha ridotto il rischio di vasculopatia coronarica in caso di trapianto come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia (p=0,049).
- trapianto renale, è stato valutata in uno studio prospettico, non controllato e non randomizzato (n=48) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20 mg) o senza, e un regime immunosoppressivo standard di ciclosporina e prednisone. Nei pazienti sottoposti a trapianto renale, la pravastatina ha ridotto significativamente l'incidenza di episodi di rigetto multiplo e l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati dalla biopsia, e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

Bambini e adolescenti (8-18 anni di età)

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

L'inclusione nello studio richiedeva un genitore con diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale del colesterolo LDL era di 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e di 237 mg/dl (6,1 mmol/l) rispettivamente nel gruppo a cui veniva somministrata pravastatina (intervallo 151-405 mg/dl) [3,9-10,5 mmol/l]) e in quello a cui veniva somministrato il placebo (intervallo 154 - 375 mg/dl) [4,0-

9,7 mmol/l]). Si è osservata una significativa riduzione percentuale media del colesterolo LDL (-22,9%) così come del colesterolo totale (-17,2%) dall'analisi dei dati raggruppati dei bambini e degli adolescenti, simile all'efficacia dimostrata negli adulti trattati con 20 mg di pravastatina.

Gli effetti del trattamento con pravastatina nei due gruppi d'età erano simili. Il valore medio ottenuto del colesterolo LDL era di 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 quello ottenuto nel gruppo trattato con il placebo che era di 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl) [2,7-11,3 mmol/l]).

Nei soggetti trattati con pravastatina non si sono osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini monitorati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] rispetto al placebo. Non sono state osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume testicolare o differenze nella stadiazione di Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio nel rilevare una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa.

L'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina durante l'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità in 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 raggiunge la sua concentrazione sierica massima in 1-1,5 ore 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 a una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico sia che essa venga assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina va incontro a un metabolismo di primo passaggio nel fegato, il sito primario della sua azione ed organo 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 inferiore, nelle altre cellule. Alla luce di questo importante primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche della pravastatina hanno solo un valore limitato nel predire l'effetto ipolipemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione:

Circa il 50% della pravastatina presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione è di circa 0,5 l/kg.

Una piccola quantità di pravastatina passa nel latte materno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione ed eliminazione:

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

Dopo 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 orale è di 1,5-2 ore. Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato mediante escrezione renale e il 53% attraverso escrezione biliare e biotrasformazione. Il principale prodotto di degradazione della pravastatina è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA riduttasi da un decimo ad 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, indicando la presenza di una secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio:

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

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

Danno renale: in pazienti con danno renale lieve non è stata rilevata alcuna modificazione significativa. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata può portare a un aumento di due volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina e ai suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità riproduttiva, non ci sono altri rischi per il paziente oltre a quelli attesi dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Gli studi a dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti si sono manifestati solo a dosi 50 o più volte superiori alla dose massima per l'uomo in mg/kg.

Gli studi di tossicologia genetica *in vitro* e *in vivo* non hanno rilevato evidenza di potenziale mutageno.

In uno studio di cancerogenesi di 2 anni, condotto nel topo con uso di pravastatina alle dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), sono stati rilevati aumenti significativi dell'incidenza di carcinomi epatocellulari nei maschi e nelle femmine e di adenoma polmonare solo nelle femmine. In uno studio di cancerogenesi di 2 anni condotto nel ratto con somministrazione di

pravastatina alla dose di 100 mg/kg/die (125 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento 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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Olio di ricino idrogenato
Calcio lattato
pentaidrato
Calcio carbonato
Crospovidone
Ferro ossido rosso (E172)
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC e alluminio.

Confezioni da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Agenzia Italiana del Farmaco

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143017

20 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143029

20 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143031

20 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143043

20 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143056

20 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143068

20 mg compresse, 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143070

20 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143082

20 mg compresse, 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143094

40 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143106

40 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143118

40 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143120

40 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143132

40 mg compresse, 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143144

40 mg compresse, 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143157

40 mg compresse, 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143169

40 mg compresse, 98 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143171

40 mg compresse, 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC n.
037143183

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 15/01/2008 - Data del rinnovo più
recente: 31/05/2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO