



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse

PRAVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse

PRAVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di pravastatina sale sodico.

Eccipiente con effetti noti: contiene lattosio monoidrato 40,3 mg.

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

Ogni compressa contiene 20 mg di pravastatina sale sodico.

Eccipiente con effetti noti: contiene lattosio monoidrato 80,6 mg.

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

Ogni compressa contiene 40 mg di pravastatina sale sodico.

Eccipiente con effetti noti: contiene lattosio monoidrato 161,2 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa rosa chiaro, rotonda, non incisa, recante su un lato la scritta impressa "APO" e sull'altro "PRA" seguito da "10".

Compressa da giallo chiaro a bianco, rotonda, non incisa, recante su un lato la scritta impressa "APO" e sull'altro "PRA" seguito da "20".

Compressa verde chiaro, rotonda, non incisa, recante su un lato la scritta impressa "APO" e sull'altro "PRA" seguito da "40".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (es.: esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) sia risultata inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a grave e ad alto rischio di 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 o angina pectoris instabile e con livelli normali o elevati di colesterolo, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere paragrafo 5.1).

Post trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto 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 DOC Generici, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipemizzante da continuare durante il trattamento.

Posologia

Ipercolesterolemia: l'intervallo posologico raccomandato è 10-40 mg in un'unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto di una data dose si ottiene entro quattro settimane, perciò si dovranno effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico e il dosaggio deve essere aggiustato di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 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 di 40 mg giornalieri.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva, a seguito di trapianto d'organo si raccomanda una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere paragrafo 4.5). In base alla 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) con ipercolesterolemia familiare eterozigote: l'intervallo posologico raccomandato è di 10-20 mg una volta al giorno tra 8 e 13 anni d'età, perchè dosi superiori a 20 mg non sono state studiate in questa popolazione, e di 10-40 mg al giorno tra 14 e 18 anni d'età (per bambine e adolescenti di sesso femminile in età fertile si veda il paragrafo 4.6; per i risultati dello studio si veda il paragrafo 5.1).

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

Pazienti con insufficienza renale o epatica: in 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 in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Modo di somministrazione

PRAVASTATINA DOC Generici è somministrata per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Terapia concomitante: gli effetti ipolipemizzanti di PRAVASTATINA DOC Generici su colesterolo totale e colesterolo LDL sono potenziati quando somministrata in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (per es: colestiramina, colestipolo). PRAVASTATINA DOC Generici deve essere somministrata 1 ora prima o almeno 4 ore dopo la resina (vedere paragrafo 4.5). Per quanto riguarda i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri medicinali 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 attuato con cautela (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Epatopatie in fase attiva inclusi innalzamenti persistenti di natura non accertata delle transaminasi sieriche eccedenti 3 volte i limiti superiori della norma (vedere paragrafo 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

PRAVASTATINA DOC Generici non è stata valutata su pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il trattamento non è adatto quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, la combinazione di PRAVASTATINA DOC Generici con fibrati non è raccomandata.

In bambini prepuberi il rapporto beneficio/rischio del trattamento deve essere attentamente valutato dal medico prima di iniziare la terapia.

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipemizzanti, sono stati osservati moderati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere il trattamento.

Si deve fare particolare attenzione ai pazienti che sviluppano aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta se gli aumenti dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e dell'aspartato aminotrasferasi (AST) eccedono di 3 volte i limiti superiori della norma e sono persistenti.

Si deve usare cautela nel somministrare pravastatina a pazienti con anamnesi di epatopatia o alcolismo.

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

La miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari di natura sconosciuta come dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali casi si deve procedere al controllo dei livelli di creatin chinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta se i livelli di CK sono >5 volte i limiti superiori della norma o in caso di sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 pazienti/anno) si è verificata rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente fatale, del muscolo scheletrico che si può sviluppare in qualsiasi momento durante il trattamento ed è caratterizzata da distruzione massiva muscolare associata ad un aumento consistente di CK (di solito > 30 o 40 volte i limiti superiori della norma) che porta a mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con l'uso delle statine sembra essere dipendente dall'esposizione e perciò può variare in relazione alle caratteristiche individuali dei farmaci (a causa di differenze della lipofilia e della farmacocinetica), compresi il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e perciò

giustificare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e un particolare controllo clinico. In tali pazienti è indicato il controllo della CK prima di iniziare il trattamento con le statine (vedere di seguito).

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

PRAVASTATINA DOC Generici non deve essere somministrata in associazione a formulazioni di acido fusidico per uso sistemico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti nei quali l'uso di acido fusidico sistemico è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti che hanno ricevuto acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere raccomandato di ricorrere immediatamente al consiglio del medico se manifesta qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o sensibilità muscolare.

La terapia con statine può essere reintrodotta 7 giorni dopo l'ultima somministrazione di acido fusidico.

In circostanze eccezionali, quando è necessario un trattamento prolungato con acido fusidico sistemico, per esempio per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di una co-somministrazione di PRAVASTATINA DOC Generici e acido fusidico deve essere presa in considerazione solamente caso per caso e sotto stretto controllo medico.

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.

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 DOC Generici deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

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.

Malattia interstiziale polmonare

Con alcune statine sono stati segnalati 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 (affaticamento, 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.

Livelli della creatin chinasi e loro interpretazione:

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di creatin chinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda il controllo della CK prima di iniziare la terapia con una statina in pazienti con specifici fattori predisponenti ed in pazienti che hanno sviluppato sintomi muscolari durante terapia con una statina, come descritto di seguito. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (>5 volte i limiti superiori della norma), questi dovranno essere misurati nuovamente 5-7 giorni dopo, 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, come esercizio strenuo o traumi muscolari.

Prima di iniziare il trattamento: si deve usare cautela in pazienti con fattori predisponenti come danno renale, ipotiroidismo, anamnesi di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi i livelli di CK devono essere misurati prima di iniziare la terapia. Si deve anche prendere in considerazione la misurazione dei livelli di CK prima di iniziare il trattamento nelle persone di età superiore ai 70 anni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (>5 volte i limiti superiori della norma), il trattamento non deve essere iniziato ed i livelli 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: si deve consigliare ai pazienti di riferire prontamente la comparsa di dolore, tensione, debolezza o crampi muscolari di natura sconosciuta. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK marcatamente elevato (> 5 volte i limiti superiori della norma) la terapia con la statina deve essere interrotta. Inoltre, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio

durante la giornata, anche se l'aumento di CK rimane ≤ 5 volte i limiti superiori della norma. Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

Questo prodotto contiene lattosio monoidrato. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Fibrati: l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. È stato rilevato un aumentato rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa la rhabdmiolisi, quando i fibrati sono somministrati in associazione con altre statine. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatina, per questo motivo l'uso combinato di pravastatina e fibrati (es.: gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere paragrafo 4.4). Se questa combinazione è considerata necessaria, per i pazienti sottoposti a tale regime si richiede un attento controllo clinico e il controllo dei livelli di CK.

Colestiramina/Colestipolo: la somministrazione contemporanea ha provocato una diminuzione approssimativamente del 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 significative dal punto di vista clinico della biodisponibilità o dell'effetto terapeutico della pravastatina (vedere paragrafo 4.2).

Ciclosporina: la somministrazione concomitante di pravastatina e ciclosporina porta a un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica alla pravastatina. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione alla pravastatina può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa combinazione (vedere paragrafo 4.2).

Warfarin e altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità della pravastatina allo stato stazionario non sono risultati alterati a seguito di somministrazione con warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento dell'azione anticoagulante del warfarin.

Il rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico e statine. Il meccanismo di questa interazione (se sia su base farmacodinamica, farmacocinetica o entrambe) non è ancora noto. Ci sono state segnalazioni di rhabdmiolisi (inclusi alcuni casi fatali) nei pazienti che hanno ricevuto questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico è necessario, il trattamento con PRAVASTATINA DOC Generici deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450: la pravastatina non viene metabolizzata in misura clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatina senza causare alterazioni significative dei livelli plasmatici di pravastatina, come è stato visto con le altre statine.

L'assenza di una interazione farmacocinetica significativa con pravastatina è stata dimostrata specificamente per numerose sostanze, in particolare per quelle che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (es.: fluconazolo).

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

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.

Altri prodotti: in studi d'interazione non sono state notate differenze statisticamente significative della biodisponibilità quando pravastatina è stata somministrata con acido acetilsalicilico, antiacidi (assunti 1 ora prima della pravastatina) acido nicotinic o probucolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza: la pravastatina è controindicata durante la gravidanza e deve essere somministrata alle donne in età fertile solo se queste pazienti non hanno intenzione di concepire e sono state informate del rischio potenziale.

È raccomandata particolare cautela nelle adolescenti fertili per assicurarsi che capiscano propriamente il rischio potenziale associato all'uso di pravastatina in 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, per tale motivo pravastatina è controindicata durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

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

La pravastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento, si possono verificare capogiri.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Studi clinici: la pravastatina è stata studiata alla dose di 40 mg in sette studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo che hanno coinvolto più di 21.000 pazienti trattati con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), che rappresentano più di 47.000 pazienti-anno di esposizione alla pravastatina. Più di 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 con una frequenza superiore allo 0,3% nel gruppo in trattamento con pravastatina rispetto al gruppo in trattamento con placebo.

Patologie del sistema nervoso:

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

Patologie dell'occhio:

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

Patologie gastrointestinali:

Non comune: dispepsia/bruciore, dolore addominale, nausea/vomito, costipazione, 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 (inclusa disuria, frequenza, nicturia).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale.

Patologie sistemiche:

Non comune: affaticamento.

Eventi di particolare interesse clinico

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati segnalati effetti sui muscoli scheletrici, 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 di debolezza muscolare (0,1% pravastatina vs $< 0,1\%$ placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > 3 volte i limiti superiori della norma e > 10 volte i limiti superiori della norma negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono stati simili al placebo (rispettivamente 1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti epatici: sono stati segnalati innalzamenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate alterazioni nei livelli di ALT e AST (> 3 volte i limiti superiori della norma) con una frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in ambedue i gruppi di trattamento.

Esperienza successiva alla commercializzazione

In aggiunta a quanto sopra, i seguenti eventi avversi sono stati segnalati nell'esperienza postmarketing:

Patologie del sistema nervoso

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

Frequenza non nota: Miastenia gravis

Patologie dell'occhio:

Frequenza non nota: Miastenia oculare

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie gastrointestinali

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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

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

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

I seguenti effetti avversi sono stati riportati con alcune statine:

- Incubi
- Perdita della memoria
- Depressione
- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, specialmente nella 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).

- Dermatomiosite

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 un trattamento specifico. In questo caso, 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 ipolipemizzanti, riduttori del colesterolo e dei trigliceridi, inibitori dell'HMG-CoA riduttasi; codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione:

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima che catalizza la tappa precoce che limita 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 riduttasi, produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo porta a 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, pravastatina inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, il precursore del colesterolo LDL.

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

Efficacia clinica:

Prevenzione primaria

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

- una riduzione del rischio di mortalità 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 cumulativa di questi eventi cardiovascolari si sono evidenziati già dopo sei mesi di trattamento;
- una riduzione del numero totale di morti per un evento cardiovascolare (RRR 32%; $p=0,03$);
- tenendo in considerazione i fattori di rischio, si osserva anche una RRR di morte per tutte le cause del 24% ($p=0,039$) tra i pazienti trattati con pravastatina;
- una riduzione del rischio relativo di sottoporre il paziente a interventi di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ($p=0,009$) e ad angiografia coronarica del 31% ($p=0,007$).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 65 anni, in quanto non si è potuto includerli nello studio.

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

Prevenzione secondaria

Lo studio "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease" (LIPID) è stato 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, tra 31-75 anni di età, per una durata media di 5,6 anni, con colesterolemia da normale a elevata (colesterolo totale basale 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]), colesterolo totale medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l] e con livelli variabili dei trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con storia di infarto del miocardio o di angina pectoris instabile nei precedenti 3-36 mesi. 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 del miocardio non fatale) del 24% ($p<0,0001$) ed il rischio relativo di infarto del miocardio fatale o non fatale del 29% ($p<0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo di mortalità per tutte le cause del 23% ($p<0,0001$) e di mortalità per cause cardiovascolari del 25% ($p<0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ricorso a interventi di rivascolarizzazione del miocardio (bypass 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 stato 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 4.159 pazienti, di età compresa tra 21 e 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo medio totale basale < 240 mg/dl), con storia di infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- l'incidenza di eventi coronarici ricorrenti (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% (p=0,003, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di ricorso a interventi di rivascularizzazione (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).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 75 anni, in quanto non si è potuto includerli negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati su pazienti ipercolesterolemici con livelli di trigliceridi rispettivamente maggiori di 4 mmol/l (3,5 g/l) o maggiori di 5 mmol/l (4,45 g/l) rispettivamente negli studi CARE e LIPID, dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, il beneficio del trattamento con pravastatina su detti pazienti non è stato stabilito.

Negli studi clinici CARE e LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico come parte del trattamento.

Trapianto cardiaco e renale

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

- Il trapianto di cuore, è stato valutato 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 standard immunosoppressore 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 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).
- Il trapianto renale, è stato valutato in uno studio prospettico, non controllato, non randomizzato (n=48) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatina (20 mg) o senza e un regime standard immunosoppressore di ciclosporina, e prednisone. In pazienti sottoposti a trapianto renale la pravastatina ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo sia l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati dalla biopsia e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

Popolazione pediatrica:

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

L'inclusione in questo studio richiedeva un genitore con diagnosi clinica o molecolare di ipercolesterolemia familiare. Il valore medio basale di C-LDL era 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) nel gruppo trattato con pravastatina (intervallo 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e placebo (intervallo 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Si è verificata una significativa riduzione percentuale media nel C-LDL di -22,9% e anche nel colesterolo totale (-17,2%) nell'analisi dei dati "aggregati" di bambini e 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 di C-LDL raggiunto era 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervallo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) nel gruppo trattato con pravastatina, confrontato con 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervallo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) nel gruppo trattato con placebo. Nei soggetti che ricevevano pravastatina non si sono osservate differenze in nessuno dei parametri endocrini controllati [ACTH, cortisolo, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiolo (ragazze) o testosterone (ragazzi)] rispetto al placebo. Non si sono osservate differenze nello sviluppo, cambiamenti del volume dei testicoli o differenze del punteggio di Tanner rispetto al placebo. La potenza di questo studio per mettere in evidenza una differenza tra i due gruppi di trattamento era bassa. L'efficacia a lungo termine della terapia con pravastatina nell'infanzia per ridurre morbilità e mortalità nell'adulto non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: la pravastatina è somministrata per via orale nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbita e i livelli sierici massimi sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione.

In media viene assorbito il 34% della dose somministrata per via orale, con una biodisponibilità assoluta del 17%. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale causa una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante della pravastatina è identico se essa viene assunta con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% della pravastatina subisce una estrazione di primo passaggio attraverso il fegato, che è il principale sito della sua azione e il principale sito della sintesi del colesterolo e della eliminazione del colesterolo LDL. 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 della 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 presente 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 umano.

Biotrasformazione ed eliminazione:

La pravastatina non viene significativamente metabolizzata dal citocromo P450 né sembra essere 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 è eliminato con le urine e il 70% con le feci. L'emivita plasmatica di eliminazione della pravastatina orale è compresa tra 1,5 e 2 ore.

Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminato per escrezione renale ed il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione della pravastatina è il metabolita 3- α -idrossi isomero. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA riduttasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

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

Popolazioni a rischio:

Popolazione pediatrica: i valori medi di C_{max} e AUC della pravastatina in soggetti in età pediatrica di tutte le fasce di età e sesso considerate assieme erano simili a quelli 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 normale funzione epatica.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Studi con dosi ripetute indicano che la pravastatina può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi 50 volte o più della massima dose dell'uomo in mg/kg.

Negli studi *in vitro* ed *in vivo* di tossicologia genetica non è stata rilevata evidenza di potenziale mutageno.

In uno studio di cancerogenesi condotto per 2 anni sui topi utilizzando pravastatina a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari in maschi e femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di cancerogenesi condotto per 2 anni sui ratti, a una dose di 100 mg/kg/die (125 volte la massima dose nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro giallo ossido (E 172)

Ferro giallo ossido (E172)

Lacca alluminio brilliant blue FCF (E 133).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVAC/Alluminio contenente: 10, 14, 28, 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano.

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

PRAVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683024
PRAVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683315
PRAVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683048
PRAVASTATINA DOC Generici 10 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683051
PRAVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683125
PRAVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683327
PRAVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683149
PRAVASTATINA DOC Generici 20 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683152
PRAVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse, 10 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683226
PRAVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse, 14 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683339
PRAVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse, 28 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683240
PRAVASTATINA DOC Generici 40 mg compresse, 30 compresse in blister PVC/PVAC/AI – AIC n. 037683253

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2024