

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BRISTACOL[®] 20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 20 mg de pravastatina sódica.

Excipientes:

Cada comprimido contiene 128,90 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido ranurado, amarillo, biconvexo con forma de cápsula y con el número "20" grabado en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, junto con la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, reducción de peso) es inadecuada.

Prevención primaria

Reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia moderada o grave y con riesgo elevado de un primer episodio cardiovascular, como tratamiento adicional a la dieta (ver sección 5.1).

Prevención secundaria

Reducción de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable y con niveles normales o elevados de colesterol, junto a la corrección de otros factores de riesgo (ver sección 5.1).

Postrasplante

Reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos. (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con BRISTACOL, deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes deben someterse a una dieta estándar hipolipemiente, que deberá mantenerse durante el tratamiento.

BRISTACOL se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Hipercolesterolemia: el intervalo de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día. La respuesta terapéutica se evidencia en una semana y la respuesta máxima a una dosis determinada se alcanza transcurridas cuatro semanas, por lo que deben realizarse determinaciones periódicas de los lípidos y se debe ajustar la dosis en consecuencia. La dosis máxima es de 40 mg al día.

Prevención cardiovascular: en todos los estudios de morbi-mortalidad, la única dosis de inicio y mantenimiento estudiada fue de 40 mg al día.

Posología después de trasplantes: después de un **trasplante de órgano**, se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (ver apartado 4.5). Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica (ver apartado 4.5).

Niños y adolescentes (8-18 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica: el rango de dosis recomendado para niños y adolescentes entre 8 y 13 años es de 10 mg a 20 mg una vez al día, ya que no se han estudiado dosis mayores de 20 mg en esta población. Para los adolescentes entre 14 y 18 años el rango de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día (en el caso de las niñas y las adolescentes en edad fértil, ver apartado 4.6; resultados del estudio clínico, ver sección 5.1).

Pacientes ancianos: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes a menos que haya factores de riesgo predisponentes (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal o hepática: en pacientes con alteración moderada o grave de la función renal o con alteración hepática significativa se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al día. La dosis debe ajustarse según la respuesta de los parámetros lipídicos y bajo supervisión médica.

Tratamiento concomitante: el efecto hipolipemiante de BRISTACOL sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol). BRISTACOL debe administrarse una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina (ver sección 4.5).

Los pacientes en tratamiento con ciclosporina con o sin otros medicamentos inmunosupresores, deben iniciar la terapia con 20 mg de pravastatina una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando su límite se encuentre 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). Bristacol debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

No se ha evaluado la eficacia de pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El tratamiento no es adecuado cuando la hipercolesterolemia se debe a una elevación del colesterol-HDL. Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no se recomienda la combinación de pravastatina con fibratos.

En niños en edad prepuberal, antes de iniciar el tratamiento el médico debe valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del mismo.

Trastornos hepáticos: al igual que con otros agentes reductores del colesterol, se han observado incrementos moderados de los niveles de transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas hepáticas han vuelto a su nivel pretratamiento sin necesidad de suspender el tratamiento. Debe prestarse atención especial a los pacientes que presenten un incremento de los niveles de transaminasas y el tratamiento debe suspenderse si se presentan elevaciones de alanin-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que excedan tres veces el límite superior de la normalidad y se mantengan.

En informes de postcomercialización, se han notificado casos raros de insuficiencia hepática e insuficiencia hepática fatal en pacientes tratados con estatinas, incluyendo pravastatina. En caso de que se produzca daño hepático grave con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con pravastatina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. Si no se encuentra una etiología alternativa, no se debe restaurar el tratamiento con pravastatina.

Pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman una gran cantidad de alcohol.

Trastornos musculares: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), pravastatina se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiolisis. La posibilidad de miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares. En estos casos, se deben determinar los niveles de creatina-cinasa (CK) (ver a continuación). El tratamiento con estatinas debe interrumpirse temporalmente cuando los niveles de CK se encuentren 5 veces por encima del límite superior de la normalidad o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiolisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 100.000 pacientes/año). La rabdomiolisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente mortal que puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobinuria.

Parece que el riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada fármaco (debido a diferencias en la lipofilia y la farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para tener interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interaccionan. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. La coadministración de estatinas y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto podría deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para pravastatina (ver sección 4.5). Cuando los síntomas musculares se asocian a tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Bristacol no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 4.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido 7 días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Bristacol y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Se han notificado casos de miopatía, incluyendo rabdomiolisis, en pacientes en tratamiento con pravastatina coadministrado con colchicina. Debe prestarse especial atención al prescribir tratamiento de pravastatina conjuntamente con colchicina (ver sección 4.5).

Determinación de la creatina-kinasa e interpretación:

En pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de la creatina-kinasa (CK) o de los niveles de otras enzimas musculares. Sin embargo, se recomienda la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en pacientes que presenten factores de predisposición especiales y en pacientes que desarrollen síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas, tal y como se describe a continuación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), la determinación deberá repetirse a los 5-7 días posteriores para confirmar estos resultados. La determinación de los niveles de CK se debe interpretar en el contexto de otros posibles factores que pueden producir lesión muscular transitoria, como el ejercicio físico intenso o traumatismo muscular.

Antes del inicio del tratamiento: se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También se debe valorar la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos que presenten otros factores de predisposición. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse y los resultados se deben volver a determinar a los 5 - 7 días posteriores. Los niveles basales de CK también pueden servir de referencia en caso de un incremento posterior durante el tratamiento con estatinas.

Durante el tratamiento: debe aconsejarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK. Si se detecta un nivel de CK significativamente elevado (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con estatina se debe interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos y causan malestar continuo, incluso si los niveles de CK permanecen igual o por debajo de 5 veces el límite superior de la normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la

estatina a la dosis más baja y bajo una estrecha vigilancia del paciente. Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en dicho paciente, no se recomienda reiniciar el tratamiento con estatinas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fibratos: el uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a la aparición de miopatía. Se ha notificado un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares, incluyendo rhabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (p. ej., gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 4.4). Si esta combinación fuera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que se encuentren en tratamiento con esta combinación.

Colestiramina/Colestipol: la administración concomitante originó un descenso de, aproximadamente, el 40% al 50% de la biodisponibilidad de pravastatina. Cuando pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de colestiramina o una hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico (ver sección 4.2)

Ciclosporina: la administración concomitante de pravastatina y ciclosporina produce un incremento, aproximadamente, de 4 veces la exposición sistémica a pravastatina. Sin embargo, en algunos pacientes, el incremento de la exposición a pravastatina puede ser mayor. Se recomienda un control clínico y bioquímico de los pacientes que estén recibiendo esta combinación (ver sección 4.2).

Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o escalado de dosis de pravastatina en pacientes tratados de manera concomitante con antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otro anticoagulante cumarínico) puede resultar en un incremento de la Relación Normalizada Internacional (INR). La discontinuación o reducción gradual de la dosis de pravastatina puede resultar en una disminución del INR. En tales situaciones, se debe llevar a cabo un control adecuado del INR.

Macrólidos: los macrólidos tienen la capacidad de incrementar la exposición a estatinas cuando se utilizan en combinación con ellas. La pravastatina junto con antibióticos macrólidos (e.j. eritromicina, claritromicina, roxitromicina) debe ser utilizada con precaución debido al potencial aumento del riesgo de miopatías.

En uno de los dos estudios de interacción con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la C_{máx} (121%) de pravastatina. En un estudio similar con

claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la $C_{máx}$ (127%). Aunque no fueron modificaciones relevantes, se debe tener precaución especial cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina

Warfarina y otros anticoagulantes orales: la biodisponibilidad de pravastatina en el estado de equilibrio no se alteró después de su administración con warfarina. La administración crónica de los dos productos no produjo ningún cambio en el efecto anticoagulante de la warfarina.

Ácido fusídico: el riesgo de miopatías incluyendo rhabdomiolisis puede incrementarse con la administración conjunta de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (si es farmacodinámico o farmacocinético, o ambos) es todavía desconocido. Se han notificado casos de rhabdomiolisis (incluyendo algunas mortales) en pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina durante el tratamiento con ácido fusídico (ver sección 4.4)

Colchicina: Precaución de uso: Debido al aumento del riesgo de miopatía/rhabdomiolisis, se aconseja un control clínico y biológico, especialmente al inicio del tratamiento asociado de pravastatina y colchicina.

Acido Nicotínico: el riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración concomitante de estatinas y ácido nicotínico. En un estudio con pacientes chinos a quienes se administró ácido nicotínico más laropirant concomitantemente con simvastatina, se observó una incidencia más elevada de miopatía y rhabdomiolisis en comparación con pacientes caucásicos.

Rifampicina: en un estudio de interacción donde se administró pravastatina junto con rifampicina, se observó un incremento cercano de unas 3 veces del AUC y de la C_{max} de pravastatina. Por lo tanto, se debe tener especial precaución cuando se administran combinaciones de pravastatina y rifampicina, si se administran al mismo tiempo. No se espera que haya interacción si se espacian, al menos dos horas, las tomas entre ambos..

Lenalidomida: Existe un aumento del riesgo de rhabdomiolisis cuando se combina la administración de estatinas con lenalidomida. Se debe reforzar el control clínico y biológico especialmente durante las primeras semanas del tratamiento.

Productos metabolizados por el citocromo P450: pravastatina no se metaboliza de manera clínicamente significativa por el sistema del citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de pravastatina, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Se ha demostrado específicamente la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas con pravastatina y otros productos, especialmente aquellos que son sustratos/inhibidores de CYP3A4, tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo e inhibidores de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol).

Otros productos: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando se administró pravastatina en estudios de interacción con ácido acetilsalicílico, antiácidos (una hora antes de pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo: pravastatina está contraindicada durante el embarazo y sólo debe administrarse a mujeres en edad fértil cuando sea poco probable que esas pacientes se queden embarazadas y hayan sido informadas del posible riesgo. Se recomienda tener especial cuidado con las adolescentes en edad fértil para estar seguros de que entienden el posible riesgo que se asocia al tratamiento con pravastatina durante el

embarazo. Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informar al médico inmediatamente y debe interrumpir el tratamiento con pravastatina, debido al posible riesgo para el feto.

Lactancia

Lactancia: en la leche humana se excreta una pequeña cantidad de pravastatina, por lo tanto pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pravastatina no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzca o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que puede ocurrir mareo durante el tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Ensayos clínicos: Pravastatina se ha estudiado a la dosis de 40 mg en siete estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a más de 21.000 pacientes tratados con pravastatina ($n = 10.764$) o placebo ($n = 10.719$), que representan más de 47.000 pacientes/años de exposición a pravastatina. Aproximadamente se siguieron 19.000 pacientes durante una mediana de 4,8 - 5,9 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas; ninguna de ellas se produjo con una tasa superior al 0,3% en el grupo pravastatina en comparación con el grupo placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareo, cefalea, trastornos del sueño, insomnio.

Frecuencia no conocida: Miastenia grave.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones de la visión (incluida visión borrosa y diplopía).

Frecuencia no conocida: Miastenia ocular.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: dispepsia/ardor, dolor abdominal, náuseas/vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria, anomalías del cabello y del cuero cabelludo (incluyendo alopecia).

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: problemas de micción (como disuria, polaquiuria, nicturia)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: alteraciones sexuales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: fatiga

Acontecimientos de interés clínico especial:

Músculo esquelético: en los estudios clínicos se han notificado efectos sobre el sistema músculo esquelético, por ejemplo, dolor músculoesquelético incluyendo artralgia, calambres musculares, mialgia, debilidad muscular y elevaciones de los niveles de CK. El porcentaje de mialgia (1,4% pravastatina frente a 1,4% placebo) y debilidad muscular (0,1% pravastatina frente a < 0,1% placebo) y la incidencia de los niveles de CK 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y 10 veces por encima del límite superior de la normalidad en CARE, WOSCOP y LIPID fue similar a placebo (1,6% pravastatina frente a 1,6% placebo y 1,0% pravastatina frente a 1,0% placebo, respectivamente) (ver sección 4.4).

Efectos hepáticos: se han notificado elevaciones de las transaminasas séricas. En los tres estudios a largo plazo, controlados con placebo, CARE, WOSCOP y LIPID, aparecieron anomalías marcadas de los niveles de ALT y AST (3 veces por encima del límite superior de la normalidad) con una frecuencia similar ($\leq 1,2\%$) en ambos grupos de tratamiento.

Postcomercialización

Además de las reacciones descritas anteriormente durante la experiencia postcomercialización de pravastatina se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras: polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia
Frecuencia no conocida: pesadillas, pérdida de memoria

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Trastornos endocrinos:

Frecuencia no conocida: la frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Trastornos del sistema inmunitario:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, angioedema, síndrome de tipo lupus eritematoso.

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: ictericia, hepatitis, necrosis hepática fulminante.

Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática e insuficiencia hepática fatal

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: rabdomiolisis, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, miopatía (ver sección 4.4). miositis, polimiositis.

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)

Casos aislados de trastornos tendinosos, alguna vez complicado con rotura.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: reacción de fotosensibilidad

Muy raras: dermatomiositis

No conocida: erupción, incluyendo erupción liquenoide

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Existe experiencia limitada con la sobredosis por pravastatina. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente y deben tomarse medidas de soporte si fuera necesario

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes reductores de los lípidos séricos/reductores del colesterol y triglicéridos/inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Código ATC: C10AA03.

Mecanismo de acción

Pravastatina es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol y produce un efecto hipolipemiante por dos vías. Primero, ejerce pequeñas reducciones de la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de su inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. Esto produce un incremento del número de receptores-LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por receptores y aclaramiento del colesterol-LDL circulante.

Segundo, pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de colesterol-VLDL, precursor del LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, pravastatina sódica reduce los siguientes valores lipídicos: colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína B, colesterol VLDL y triglicéridos; mientras que aumenta el colesterol HDL y la apolipoproteína A.

Eficacia clínica:

Prevención primaria

El estudio "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 6.595 pacientes varones de 45 a 64 años con hipercolesterolemia moderada a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) y sin infarto de miocardio previo, tratados durante un promedio de 4,8 años con 40 mg diarios de pravastatina o con placebo, junto con la dieta. En los pacientes tratados con pravastatina, los resultados mostraron:

- una reducción en el riesgo de muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no mortal (reducción del riesgo relativo RRR fue del 31%; $p = 0,0001$ con un riesgo absoluto del 7,9% en el grupo placebo, y del 5,5% en el grupo de pacientes tratados con pravastatina); los efectos sobre estos eventos cardiovasculares acumulados son evidentes tras los 6 primeros meses de tratamiento;
- un descenso en el total de muertes por episodios cardiovasculares (RRR 32%; $p = 0,03$);
- cuando se tuvieron en cuenta los factores de riesgo, también se observó una RRR del 24% ($p = 0,039$) en la mortalidad total entre los pacientes tratados con pravastatina;
- un descenso en el riesgo relativo de la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria) del 37% ($p = 0,009$) y de angiografía coronaria del 31% ($p = 0,007$).

Teniendo en cuenta los criterios anteriormente citados, no se conoce el beneficio del tratamiento en pacientes mayores de 65 años, ya que no pudieron ser incluidos en el estudio.

En ausencia de datos en pacientes con hipercolesterolemia asociada con un nivel de triglicéridos superior a 6 mmol/l (5,3 g/l) después de una dieta de 8 semanas, en este estudio, el beneficio del tratamiento de pravastatina no ha sido establecido en este tipo de paciente.

Prevención secundaria

El estudio "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic disease (LIPID)" fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico que comparó los efectos de pravastatina (40 mg, una vez al día) con placebo en 9.014 pacientes de edades comprendidas entre 31 y 75 años durante un promedio de 5,6 años, que tenían niveles de colesterol sérico normales a elevados (colesterol total basal = 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterol total medio = 219 mg/dl [5,6 mmol/l]) y con niveles variables de triglicéridos de hasta 443 mg/dl [5,0 mmol/l] y que habían sufrido infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 3 - 36 meses anteriores. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cardiopatía coronaria en un 24% ($p = 0,0004$, con un riesgo absoluto del 6,4% en el grupo placebo, y del 5,3% en el grupo de pacientes tratados con pravastatina), el riesgo relativo de episodios coronarios (tanto de muerte por cardiopatía coronaria como infarto de miocardio no mortal) en un 24% ($p < 0,0001$) y el riesgo de infarto de miocardio mortal o no mortal en un 29% ($p < 0,0001$). En los pacientes tratados con pravastatina, los resultados mostraron:

- una reducción del riesgo relativo de mortalidad total del 23% ($p < 0,0001$) y de mortalidad cardiovascular del 25% ($p < 0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria transluminal percutánea) del 20% ($p < 0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de ictus del 19% ($p = 0,048$).

El estudio "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado que comparó los efectos de pravastatina (40 mg una vez al día) sobre la muerte por causa coronaria y el infarto de miocardio no mortal durante una media de 4,9 años en 4.159 pacientes de edades comprendidas entre 21 y 75 años, con niveles normales de colesterol total (colesterol total basal medio < 240 mg/dl), que habían sufrido un infarto de miocardio en los 3 - 20 meses previos. El tratamiento con pravastatina redujo de forma significativa:

- la tasa de un episodio coronario recurrente (muerte por cardiopatía coronaria e infarto de miocardio no mortal) en un 24% ($p = 0,003$, 13,3% en el grupo placebo y 10,4% en el grupo pravastatina);
- el riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 27% ($p < 0,001$).

También se redujo el riesgo relativo de ictus en un 32% ($p = 0,032$), y el de la combinación de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) en un 27% ($p = 0,02$).

Teniendo en cuenta los criterios anteriormente citados, no se conoce el beneficio del tratamiento en pacientes mayores de 75 años, ya que no pudieron ser incluidos en los estudios CARE y LIPID.

En ausencia de datos en pacientes con hipercolesterolemia asociada con un nivel de triglicéridos superior a 4 mmol/l (3,5 g/l) o más de 5 mmol/l (4,45 g/l) después de una dieta de 4 u 8 semanas, en los estudios CARE y LIPID, respectivamente, el beneficio del tratamiento con pravastatina no ha sido establecido en este tipo de paciente.

En los estudios CARE y LIPID, aproximadamente el 80% de los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (AAS) como parte de sus regímenes de tratamiento.

Postrasplante renal y cardíaco

La eficacia de pravastatina en pacientes que recibieron un tratamiento inmunosupresor:

- Se ha valorado después de un trasplante cardíaco en un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado (n=97). Los pacientes fueron tratados de forma concurrente con pravastatina (20 - 40 mg) o sin pravastatina y un régimen inmunosupresor estándar de ciclosporina, prednisona y azatioprina. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente la incidencia de rechazo cardíaco con compromiso hemodinámico a un año, mejoró la supervivencia a un año ($p = 0,025$) y redujo el riesgo de vasculopatía coronaria en el trasplante, determinada por angiografía y autopsia ($p = 0,049$).
- Se ha valorado después de un trasplante renal en un estudio prospectivo, no aleatorizado, no controlado (n=48) de 4 meses de duración. Los pacientes fueron tratados de forma concurrente con pravastatina (20 mg) o sin pravastatina y un régimen inmunosupresor estándar de ciclosporina y prednisona. En pacientes que habían tenido un trasplante renal, pravastatina redujo tanto la incidencia de episodios de rechazo múltiples y la incidencia de episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia y el uso de inyecciones en pulsos tanto de prednisolona como de Muromonab-CD3.

Niños y adolescentes (8-18 años):

Se ha realizado un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 214 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica de 2 años de duración. Los niños (8-13 años) se distribuyeron de forma aleatoria a recibir placebo (n=63) ó 20 mg de pravastatina una vez al día (n=65) y los adolescentes (14-18 años) se distribuyeron de forma aleatoria a recibir placebo (n=45) ó 40 mg de pravastatina una vez al día (n=41).

Los criterios de inclusión del estudio requerían que uno de los padres presentara un diagnóstico clínico o molecular de hipercolesterolemia familiar. La media del valor del C-LDL inicial fue de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) y de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) en los grupos de pravastatina (rango: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) y placebo (rango: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). En el análisis de los datos agrupados tanto de los niños como de los adultos, hubo una reducción media significativa en la concentración del C-LDL de -22,9% y también en la concentración del colesterol total (-17,2%), similar a la eficacia demostrada en adultos con 20 mg de pravastatina.

El efecto del tratamiento con pravastatina fue similar en los dos grupos de edad. El C-LDL medio alcanzado fue de 186 mg/dl (rango: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) en el grupo de pravastatina, comparado con 236 mg/dl (rango: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) en el grupo placebo. En los sujetos que recibieron pravastatina, no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros endocrinos estudiados [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (niñas) o testosterona (niños)] con respecto a placebo. No se observaron diferencias en el desarrollo, cambios en el volumen testicular o diferencias en la escala de Tanner con respecto a placebo. El poder de este estudio para detectar diferencias entre los dos grupos fue bajo.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con pravastatina en la infancia para reducir la morbi-mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente, alcanzando los niveles plasmáticos máximos después de 1 - 1,5 horas de su administración. En promedio, se absorbe el 34% de la dosis administrada oralmente, con una biodisponibilidad absoluta del 17%.

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal produce una reducción de la biodisponibilidad, pero el efecto hipolipemiante de pravastatina es idéntico independientemente de la ingesta de alimentos. Después de su absorción, el 66% de pravastatina experimenta un efecto de primer paso en el hígado, que es su principal lugar de acción y el lugar principal de la síntesis de colesterol y del aclaramiento del colesterol LDL. Los estudios *in vitro* han demostrado que pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos con una captación sustancialmente menor por otras células.

Debido a su importante efecto de primer paso hepático, las determinaciones plasmáticas de pravastatina tienen sólo un valor limitado para predecir el efecto hipolipemiante.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Distribución

Aproximadamente el 50% de la pravastatina circulante se une a proteínas plasmáticas.

El volumen de distribución es de aproximadamente 0,5 l/kg.

Una pequeña cantidad de pravastatina pasa a la leche humana.

Metabolismo y eliminación:

Pravastatina no se metaboliza de manera significativa por el sistema del citocromo P450 y no parece ser un sustrato ni inhibidor de la glicoproteína P pero sí es un sustrato de otras proteínas transportadoras.

Después de la administración oral, el 20% de la dosis inicial se elimina en la orina y el 70% en las heces.

La vida media de eliminación plasmática (oral) es de 1,5 a 2 horas.

Después de la administración intravenosa, el 47% de la dosis se elimina por excreción renal y el 53% por excreción biliar y biotransformación. El principal producto de degradación de pravastatina es el metabolito 3- α -hidroxi isomérico. Este metabolito tiene de 1/10 a 1/40 de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa del fármaco precursor.

El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h /kg y el aclaramiento renal es 0,38 l/h/kg indicando secreción tubular.

Población de riesgo:

Población pediátrica: los valores medios de C_{max} y AUC de pravastatina en pacientes pediátricos agrupados según la edad y el sexo fueron similares a los observados en adultos después de administrar una dosis oral de 20 mg.

Insuficiencia hepática: la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos en pacientes con cirrosis alcohólica aumentó aproximadamente el 50%, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia renal: no se observaron modificaciones significativas en pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, la insuficiencia renal moderada y grave puede conducir a un incremento del doble de la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

De acuerdo a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad en la reproducción, no hay otros riesgos para el paciente que los esperados debidos a su mecanismo farmacológico de acción.

Los estudios a dosis repetidas indican que pravastatina puede inducir diferentes grados de hepatotoxicidad y miopatía; en general, los efectos principales sobre esos tejidos, solamente fueron evidentes a dosis mayores o iguales a 50 veces la dosis máxima humana en mg/kg.

Los estudios de toxicología genética *in vitro* e *in vivo* no han mostrado evidencia de potencial mutagénico.

En ratones, un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración con pravastatina demostró, a dosis de 250 y 500 mg/kg/día (\geq 310 veces la dosis máxima humana en mg/kg), incrementos estadísticamente significativos en la incidencia de carcinomas hepatocelulares en machos y hembras y de adenomas pulmonares solamente en las hembras. En ratas, un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración demostró, a dosis de 100 mg/kg/día (= 125 veces la dosis máxima en humanos en mg/kg), un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de carcinomas hepatocelulares solamente en los machos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Oxido de magnesio pesado
Celulosa microcristalina
Povidona
Oxido de hierro amarillo E172

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos de BRISTACOL[®] 20 mg se envasan en blister aluminio-aluminio. Cada envase contiene 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare S.L
Avda. de Miralcampo 7
Polígono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BRISTACOL 20 mg comprimidos: 60.162

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

BRISTACOL[®] 20 mg comprimidos: Mayo 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2023