

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos EFG

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 20 mg comprimidos EFG

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 10 mg contiene 10 mg de pravastatina sódica.

Cada comprimido de 20 mg contiene 20 mg de pravastatina sódica.

Cada comprimido de 40 mg contiene 40 mg de pravastatina sódica.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de 10 mg contiene 72,9 mg de lactosa.

Cada comprimido de 20 mg contiene 145,8 mg de lactosa.

Cada comprimido de 40 mg contiene 291,7 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos EFG: Comprimidos rosados, moteados, redondos, planos (6 mm), biselados con la inscripción "10" en una cara y lisos por la otra.

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 20 mg Comprimidos EFG: Comprimidos amarillos, moteados, redondos (8 mm), marcados con la inscripción "20" en una cara y línea de rotura por la otra. El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 40 mg Comprimidos EFG: Comprimidos rosados, moteados, redondos (10 mm), marcados con la inscripción "40" en una cara y línea de rotura por la otra. El comprimido puede dividirse en dos mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento del hipercolesterolemia primaria o dislipidemia 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 del trasplante de órganos sólidos (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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 morbilidad y 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 sección 4.5).

Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica (ver sección 4.5).

Población pediátrica (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 sección 4.6; para ver los resultados del estudio clínico, ver sección 5.1). No hay datos clínicos en niños menores de 8 años.

Pacientes de edad avanzada

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 renal moderada o grave 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.

Terapia concomitante

El efecto hipolipemiente de Pravastatina Mylan Pharmaceuticals sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol). Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 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 sódica una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución (ver sección 4.5).

Forma de administración

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, con o sin ingesta de alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en la sección 6.1.
- 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 (ULN) (ver sección 4.4).

Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha evaluado la 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 pre-puberal, 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 basal 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 incrementan los niveles de alanin-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que excedan tres veces el límite superior de la normalidad y se mantengan.

Ha habido notificaciones post-comercialización raras de insuficiencia hepática mortal y no mortal en pacientes que tomaban estatinas, incluyendo pravastatina. Si se producen lesiones hepáticas graves con síntomas clínicos y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con pravastatina, debe suspender de inmediato el tratamiento. Si no se identifica una etiología alternativa, no reinicie el tratamiento con pravastatina.

La 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), la pravastatina se ha asociado con la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis. La posibilidad de desarrollar 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 ULN o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiólisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso de cada 100.000 pacientes/año). La rabdomiólisis 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 o 40 veces por encima del ULN) seguida de mioglobinuria.

El riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas parece ser dependiente de la exposición y, por lo tanto, puede variar con las distintas sustancias activas (debido a diferencias en la lipofilia y farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para producir interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores de predisposición que incluyen edad avanzada (>65), hipotiroidismo no controlado e

insuficiencia renal pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por lo 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, como ciclosporina, claritromicina y otros macrólidos o niacina que puedan interactuar con las mismas. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente con la aparición de miopatía. Generalmente, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. Se ha descrito también un incremento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto puede deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para la pravastatina (ver sección 4.5). Los síntomas musculares normalmente suelen resolverse tras de la suspensión del tratamiento cuando están asociados al tratamiento con estatinas.

Estatinas incluyendo pravastatina 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 rabdomiólisis (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 siete 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 Pravastatina Mylan Pharmaceuticals y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Se han notificado casos de miopatía, incluida rabdomiólisis, al administrarse pravastatina junto con colchicina, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban ambos medicamentos (ver sección 4.5).

Determinación de la creatina-cinasa e interpretación

En pacientes asintomáticos que se encuentran en tratamiento con estatinas no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de la creatina-cinasa (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 ULN), la determinación de CK 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, tales como el ejercicio físico intenso o un traumatismo muscular.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han reportado con algunas estatinas casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.8). Se pueden presentar síntomas como disnea, tos no productiva y el deterioro del estado general de salud (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado la enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas, motivo de aumento de la glucosa en sangre, en algunos pacientes con riesgo de padecer diabetes, puede producir un nivel de hiperglucemia relacionado con la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve compensado por la reducción del riesgo vascular provocado por

las estatinas, por lo tanto, no debe ser una razón para suspender el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5.6 a 6.9 mmol/L, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales.

Antes del inicio del tratamiento

Se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición tales como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa de toxicidad muscular por una estatina o 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 considerar 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 ULN), el tratamiento no deberá iniciarse 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

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 las estatinas.

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals contiene lactosa y sodio

Los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por dosis, por lo que se considera medicamento "exento de sodio"

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fibratos

El uso de fibratos solos va asociado ocasionalmente con la aparición de miopatía. Se ha notificado un incremento del riesgo de aparición de reacciones adversas musculares, incluyendo rabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Estas reacciones adversas no se pueden ser descartadas con la pravastatina; por lo tanto, debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (por ejemplo, gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 4.4). Si esta combinación se considera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que requieran esta combinación.

El ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Pravastatina Mylan Pharmaceuticals se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Ver sección 4.4.

Colchicina

Precauciones de uso: Debido al aumento del riesgo de miopatía/rabdomiólisis, se recomienda una monitorización clínica y biológica, especialmente al inicio de la asociación entre la pravastatina y la colchicina.

Ácido nicotínico

El riesgo de toxicidad muscular aumenta cuando las estatinas se administran de forma concomitante con ácido nicotínico. En un estudio, se informó de que en pacientes chinos que tomaban ácido nicotínico y laropirant de forma concomitante con simvastatina presentaron una mayor incidencia de miopatía y rabdomiólisis en comparación con los de raza blanca.

Rifampicina

En un estudio de interacción en el que se administró pravastatina junto con rifampicina, se observó un aumento cercano a 3 veces la $C_{máx}$ y el AUC de pravastatina. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combine pravastatina con rifampicina si ambos se administran al mismo tiempo. No se esperan interacciones si la dosis se administra de forma separada durante al menos dos horas.

Lenalidomida

Existe un mayor riesgo de rabdomiólisis cuando las estatinas se combinan con lenalidomida. Se garantiza de forma notable una supervisión clínica y biológica durante las primeras semanas de tratamiento.

Colestiramina/Colestipol

La administración concomitante originó un descenso de, aproximadamente, el 40% al 50% de la biodisponibilidad de pravastatina. Cuando se administró pravastatina una hora antes o cuatro horas después de colestiramina o una hora antes que colestipol, 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).

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 (ej. 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 de la $C_{máx}$ (121%) de la pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y de la $C_{máx}$ (127%). Aunque estos cambios fueron poco relevantes, se debe tener precaución cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Warfarina y otros anticoagulantes orales

La biodisponibilidad de pravastatina en el estado estacionario no se vio alterada tras la administración de warfarina. La administración crónica de los dos productos no produjo ningún cambio en el efecto anticoagulante de la warfarina.

Antagonistas de la vitamina K

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la iniciación del tratamiento o el ajuste ascendente de la dosis de pravastatina en pacientes tratados simultáneamente con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina u otro anticoagulante cumanílico) pueden dar lugar a un incremento del índice internacional normalizado (IIN). La interrupción o el ajuste descendente de la dosis de pravastatina pueden dar lugar a un descenso del IIN. En este tipo de situaciones, es necesario un control adecuado del IIN.

Productos metabolizados por el citocromo P450

La pravastatina no se metaboliza de manera clínicamente significativa por el sistema citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o inhibidores de, el sistema citocromo P450 se pueden

añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de pravastatina, como ha sido 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 administrar pravastatina sódica), ácido nicotínico o probucol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La 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 precaución 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 (ver sección 4.3).

Lactancia

En la leche materna se excreta una pequeña cantidad de pravastatina, por lo tanto, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de la pravastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Sin embargo, cuando se conduzca o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que pueden ocurrir mareos o trastornos visuales 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no se pueden estimar con los datos disponibles) (ver sección 4.4).

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

Ensayos clínicos

Se ha estudiado Pravastatina comprimidos a la dosis de 40 mg en siete estudios aleatorizados, a 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 una exposición a pravastatina de más de 47.000 pacientes/años. Se monitorizaron aproximadamente 19.000 pacientes durante una media 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.

Trastornos oculares

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

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

Musculoesquelético

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

Efectos hepáticos

Se han notificado incrementos de las transaminasas séricas. En los tres ensayos clínicos 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 ULN) con una frecuencia similar ($\leq 1,2\%$) en ambos grupos de tratamiento.

Post-comercialización

Además de las reacciones descritas anteriormente, durante la experiencia post-comercialización de pravastatina se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia.

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: ictericia, hepatitis, necrosis hepática fulminante.

No conocida: insuficiencia hepática mortal y no mortal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: reacción de fotosensibilidad

Muy raras: dermatomiositis.

No conocida: erupción, incluida erupción liquenoide.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Poco frecuentes: trastornos tendinosos, especialmente tendinitis, alguna vez complicados con rotura.

Efectos de clase

Los siguientes eventos adversos han sido reportados con algunas estatinas:

- Pesadillas.
- Pérdida de memoria.
- Depresión.
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con terapia a largo plazo (ver sección 4.4).
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas en 5,6 mmol/L, IMC>30kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Existe experiencia limitada con sobredosis por pravastatina. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de 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: modificadores de los lípidos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, código ATC: C10AA03.

Mecanismo de acción

La 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. En primer lugar, 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. En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de colesterol-VLDL, precursor del colesterol-LDL.

Tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipercolesterolemia, la 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 y seguridad:

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 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo 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 de 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 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo 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 del tratamiento.

Postrasplante renal y cardíaco:

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

- 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 sódica (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 controlado, no aleatorizado ($n = 48$) de 4 meses de duración. Los pacientes fueron tratados de forma concurrente con pravastatina sódica (20 mg) o sin pravastatina y un régimen inmunosupresor estándar de ciclosporina y prednisona. En pacientes que habían tenido un trasplante renal, la pravastatina redujo tanto la incidencia de episodios de rechazo múltiple 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.

Población pediátrica (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 ($n = 63$) o 20 mg de pravastatina una vez al día ($n = 65$) y los adolescentes (14-18 años) se distribuyeron de forma aleatoria a recibir placebo ($n = 45$) o 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 basal 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 (4,8 mmol/l) (rango: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) en el grupo de pravastatina, comparado con 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (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 morbilidad y mortalidad en la edad adulta.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La 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 la 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 concentraciones 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 materna.

Biotransformación y eliminación

La pravastatina no se metaboliza de manera significativa por el sistema del citocromo P450 y no parece ser un sustrato ni un 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 de pravastatina 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 la 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 la 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 un 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 la 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 (≥ 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.

Cuando se administró de 5 a 45 mg/kg/día a ratas jóvenes (días postnacimiento (DPN) del 4 al 80), se observó un adelgazamiento del cuerpo calloso a niveles séricos de pravastatina de aproximadamente ≥ 1 vez (ABC) la dosis máxima pediátrica y de adolescentes de 40 mg. A niveles de pravastatina de aproximadamente ≥ 2 veces (ABC) la dosis de 40 mg en humanos, se observaron cambios en el comportamiento neurológico (aumento de la respuesta al susto y de errores en el aprendizaje por el test de water maze). No se observó adelgazamiento del cuerpo calloso en ratas a las que se administró pravastatina (≥ 250 mg/kg/día) a partir del DPN 35 durante 3 meses, lo que sugiere una mayor sensibilidad en ratas más jóvenes. Se desconoce la causa y el significado del adelgazamiento del cuerpo calloso y de los efectos en el comportamiento neurológico en ratas jóvenes.

Se observaron alteraciones en la valoración del esperma y disminución de la fertilidad en machos a dosis de 335 veces (ABC) la dosis en humanos. Los niveles sin efectos observables en la evaluación reproductiva fueron 1 (macho) y 2 (hembra) veces (ABC) la dosis de 40 mg en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Dihidroxialuminio carbonato sódico
Fumarato estearílico de sodio

Comprimidos de 10 mg y 40 mg
Óxido de hierro rojo (E-172)

Comprimidos de 20 mg
Óxido de hierro amarillo (E-172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 mg, 20 mg, 40 mg

Estuches con 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 98 o 100 comprimidos en blísteres de Poliamida/aluminio/PVC-aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 10 mg comprimidos EFG, N° registro: 71722

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 20 mg comprimidos EFG, N° registro: 73799

Pravastatina Mylan Pharmaceuticals 40 mg comprimidos EFG, N° registro: 73801

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

06/abril/2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/Mayo/2018.