

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravastatina sódica 10mg comprimidos
Pravastatina sódica 20mg comprimidos
Pravastatina sódica 40 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de pravastatina sódica.

Excipiente con efecto conocido: contiene 40,3 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada comprimido contiene 20 mg de pravastatina sódica.

Excipiente con efecto conocido: contiene 80.6mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Cada comprimido contiene 40 mg de pravastatina sódica.

Excipiente con efecto conocido: contiene 161,2 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color rosa pálido, redondos, no ranurados, con "APO" grabado en una cara y "PRA" encima de "10" en la otra.

Comprimidos de color entre blanquecino y amarillo pálido, redondos, no ranurados, con "APO" grabado en una cara y "PRA" encima de "20" en la otra.

Comprimidos de color verde pálido, redondos, no ranurados, con "APO" grabado en una cara y "PRA" encima de "40" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipercolesterolemia

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o la dislipidemia mixta, en combinación con la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p. ej., ejercicio, reducción de peso) es insuficiente.

Prevención primaria

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia moderada o intensa y con riesgo elevado de un primer episodio cardiovascular, en combinación con la dieta (ver sección 5.1).

Prevención secundaria

Reducción de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable y con niveles normales o elevados de colesterol, junto con 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 Pravastatina, deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes tendrán que someterse a una dieta estándar hipolipidemiante, que se mantendrá durante el tratamiento.

Posología

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

Prevención cardiovascular: en todos los ensayos de prevención de la morbimortalidad, la única dosis de inicio y mantenimiento estudiada fue de 40 mg al día.

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

Niños y adolescentes (8 a 18 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica: El intervalo posológico recomendado es de 10 a 20 mg una vez al día para edades comprendidas entre los 8 y los 13 años, ya que no se han estudiado en esta población las dosis superiores a 20 mg, y de 10 a 40 mg diarios para edades comprendidas entre los 14 y los 18 años (en el caso de adolescentes y niñas potencialmente fértiles, ver sección 4.6; para conocer los resultados del estudio, ver sección 5.1).

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).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o con insuficiencia 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.

Forma de administración:

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

Tratamiento concomitante: el efecto hipolipidemiante de Pravastatina sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina o colestipol). Pravastatina debe administrarse 1 hora antes o al menos 4 horas después de la resina (ver sección 4.5).

Los pacientes que estén tomando ciclosporina, con o sin otros medicamentos inmunosupresores, deben iniciar el tratamiento con 20 mg de Pravastatina sódica una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución (ver apartado 4.5).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo aumentos persistentes e inexplicados de las transaminasas séricas cuando excedan de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 antes de la pubertad, los médicos deben evaluar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo del tratamiento antes de comenzarlo.

Trastornos hepáticos: al igual que con otros agentes hipolipidemiantes, se han observado incrementos moderados de los niveles de transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos, estos niveles han vuelto a sus valores anteriores al tratamiento sin necesidad de suspenderlo. 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 alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que excedan de tres veces el LSN y se mantengan. Pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o de consumo importante 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, rabdomiólisis.

Debe valorarse la posibilidad de una miopatía en aquellos pacientes en tratamiento con estatinas que presenten síntomas musculares inexplicados, como dolor o sensibilidad, debilidad o calambres. En estos casos, se medirán los niveles de creatina-cinasa (CK) (véase a continuación). El tratamiento con estatinas debe interrumpirse temporalmente cuando los niveles de CK se encuentren más de 5 veces por encima del LSN o cuando aparezcan síntomas clínicos graves. La aparición de rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal secundaria, ocurre muy raramente (alrededor de 1 caso cada 100.000 pacientes-años). La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal del músculo esquelético, 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 (habitualmente > 30 o 40 veces por encima del LSN) seguida de mioglobinuria. Parece que el riesgo de aparición de miopatía asociada 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 establecer 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 (véase 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 debe hacerse 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 un tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

Pravastatina cinfa 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 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 cinfa y ácido fusídico debe considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

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.

Diabetes mellitus

Existen indicios de que las estatinas son una clase de fármacos que elevan la glucosa en sangre y, en algunos pacientes con riesgo elevado de padecer diabetes en el futuro, pueden producir un nivel de hiperglucemia en el que sea adecuado un tratamiento formal para la diabetes. Este riesgo, sin embargo, se ve superado por la reducción del riesgo cardiovascular que aportan las estatinas y, por tanto no hay razón para suspender el tratamiento con estos fármacos. Los pacientes con riesgo (glucosa en sangre en ayunas entre 5,6 y 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², hipertrigliceridemia, hipertensión) deben ser controlados tanto clínica como bioquímicamente, de acuerdo con las directrices nacionales correspondientes.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han comunicado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente con el tratamiento a largo plazo (ver sección 4.8). Se presenta con síntomas como disnea, tos improductiva y deterioro de la salud en general (cansancio, pérdida de peso, fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Determinación de la creatina-cinasa e interpretación:

En pacientes asintomáticos 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, así como 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 (más de 5 veces el LSN), deberán repetirse los análisis entre 5 y 7 días después 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 un traumatismo muscular.

Antes del inicio del tratamiento: se debe tener precaución en pacientes que presenten factores predisponentes, como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historial de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiar de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol. En estos casos, se deben medir los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También debe considerarse determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos que presenten otros factores predisponentes. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (más de 5 veces el LSN), no deberá instaurarse el tratamiento, y deberán repetirse los análisis entre 5 y 7 días después para confirmar estos resultados. 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, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben medir los niveles de CK. Si están notablemente elevados (más de 5 veces el LSN), deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son intensos y causan un malestar continuo, incluso si los niveles de CK permanecen iguales o inferiores a 5 veces el LSN. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción del tratamiento con la estatina a la dosis más baja, y con una estrecha vigilancia del paciente. Si se sospecha que el paciente padece una enfermedad muscular hereditaria, no se recomienda reiniciar el tratamiento con estatinas.

Este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios (raros) de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-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 miopatía. Se ha notificado un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares, incluyendo rabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que no se puede descartar que ocurran estas reacciones adversas con Pravastatina, debe evitarse su uso combinado con fibratos (p. ej., gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 4.4). Si esta combinación fuera necesaria, se debe establecer un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes con dicho tratamiento.

Colestiramina/Colestipol: la administración concomitante originó un descenso de entre el 40% y el 50% de la biodisponibilidad de Pravastatina. Cuando se administró Pravastatina 1 antes o 4 horas después de colestiramina, o 1 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 de aproximadamente 4 veces la exposición sistémica a Pravastatina. En algunos pacientes, el incremento de la exposición a Pravastatina puede ser incluso mayor. Se recomienda un control clínico y bioquímico de los pacientes que estén recibiendo esta combinación (ver sección 4.2).

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

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiolisis 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 rabdomiolisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de <nombre de estatina> se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. **Ver sección 4.4**

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 inhiben o se metabolizan por 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 este fármaco, a diferencia de lo observado con otras estatinas. En concreto, se ha demostrado la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas con Pravastatina con varios productos, especialmente los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo e inhibidores de la CYP2C9 (p. ej., fluconazol).

En uno de los dos estudios de interacción entre Pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (121%) de Pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la $C_{m\acute{a}x}$ (127%). Aunque fueron cambios poco importantes, se deben extremar las precauciones cuando se administra Pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Antagonistas de la vitamina K: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o el aumento de la dosis de pravastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina u otro anticoagulante cumarina) pueden dar lugar a un aumento en el índice internacional normalizado (INR). La interrupción o la disminución de Pravastatina pueden producir una disminución en INR. En tales situaciones, se necesita un adecuado seguimiento de INR.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Pravastatina está contraindicada durante el embarazo y solo debe administrarse a mujeres en edad fértil cuando sea poco probable que se queden embarazadas, y siempre que hayan sido informadas del posible riesgo. Se deben extremar las precauciones en las adolescentes, con el fin de asegurarse de que comprenden el riesgo potencial asociado al tratamiento con Pravastatina durante el embarazo.

Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informarse inmediatamente al médico e interrumpirse el tratamiento con Pravastatina, debido al posible riesgo para el feto.

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Pravastatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, cuando se conduzcan vehículos o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que el tratamiento puede provocar mareos.

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican como sigue: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Ensayos clínicos: Pravastatina se ha estudiado a la dosis de 40 mg en 7 estudios aleatorizados, doble ciego y 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. Se hizo un seguimiento de unos 19.000 pacientes durante una mediana de 4,8 a 5,9 años. Se notificaron las siguientes reacciones adversas medicamentosas, ninguna de las cuales se produjo con una tasa superior al 0,3% en el grupo de Pravastatina, en comparación con el grupo placebo

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareos, cefalea, trastornos del sueño, insomnio

Trastornos oculares:

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

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: dispepsia/ardor de estómago, 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: anomalías en la micción (como disuria, polaquiuria y nicturia)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: disfunción sexual

Trastornos generales:

Poco frecuentes: cansancio

Acontecimientos de interés clínico especial:

Músculo esquelético: en los ensayos clínicos se han notificado efectos sobre el músculo esquelético, como dolor musculoesquelético (incluyendo artralgia), calambres musculares, mialgia, debilidad muscular y elevaciones de los niveles de CK. La tasa de mialgia (1,4% con Pravastatina frente a 1,4% con placebo) y debilidad muscular (0,1% con Pravastatina frente a < 0,1% con placebo) y la incidencia de niveles de CK más de 3 veces por encima del LSN y más de 10 veces por encima del LSN (1,6% con Pravastatina frente a 1,6% con placebo y 1,0% con Pravastatina frente a 1,0% con placebo, respectivamente) fueron similares a las de placebo en los ensayos CARE, WOSCOP y LIPID (ver sección 4.4).

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

Postcomercialización

Además de las reacciones descritas anteriormente, durante la experiencia posterior a la comercialización 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

Trastornos del sistema inmunitario:

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

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: ictericia, hepatitis, necrosis hepática fulminante

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

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

Casos aislados de trastornos tendinosos, alguna vez complicado con rotura

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmuno-mediada (ver sección 4.4)

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas con Pravastatina:

- Pesadillas
- Pérdida de memoria
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.4).
- Diabetes mellitus: La frecuencia depende de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa en sangre en ayunas $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión).
- Dermatomiositis
-

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 Website: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

La experiencia sobre la sobredosificación por Pravastatina es, a día de hoy, limitada. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. Si se produjera, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente y se tomarán 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 de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que cataliza el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol y produce un efecto hipolipidemiante 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 de LDL en la superficie celular y aumenta el catabolismo mediado por receptores y el aclaramiento del colesterol-LDL circulante. En segundo lugar, inhibe la producción de LDL mediante la 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. Por el contrario, aumenta el colesterol HDL y la apolipoproteína A.

Eficacia clínica:

Prevención primaria

El "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 6.595 pacientes varones de 45 a 64 años con hipercolesterolemia moderada a intensa (C-LDL: 155 a 232 mg/dl [4,0 a 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, en combinación con la dieta. En los pacientes tratados con Pravastatina, los resultados mostraron:

- una reducción en el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no mortal (la 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 las tasas de estos acontecimientos 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;
- una disminución del riesgo relativo de tener que someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria 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 a 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 con Pravastatina no ha sido establecido en este grupo de pacientes.

Prevención secundaria

El "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic disease (LIPID)" fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que comparó los efectos de pravastatina sódica (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 a 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 a 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 de 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 RRR de tener que someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea) del 20% ($p = 0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de ictus del 19% ($p = 0,048$).

El "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que comparó los efectos de Pravastatina sódica (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 a 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 de Pravastatina);
- el riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización (cirugía de derivación coronaria 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 accidente 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 a 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, el beneficio del tratamiento con Pravastatina no ha sido establecido en este grupo de pacientes. En los estudios CARE y LIPID, aproximadamente el 80% de los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (AAS) como parte de sus regímenes de tratamiento.

Trasplante cardíaco y renal

La eficacia de Pravastatina en pacientes que reciben un tratamiento inmunosupresor después de:

- un trasplante cardíaco, se evaluó en un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado ($n = 97$); los pacientes fueron tratados de forma concurrente con Pravastatina sódica (20 ó 40 mg) o sin

Pravastatina y un régimen inmunosupresor estándar de ciclosporina, prednisona y azatioprina; el tratamiento con Pravastatina redujo significativamente la tasa 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 ($p = 0,049$);

- el trasplante renal se evaluó en un estudio prospectivo, no aleatorizado y no controlado ($n = 48$) 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; Pravastatina redujo significativamente la incidencia de episodios de rechazo múltiples y de episodios de rechazo agudo demostrados por biopsia, así como el uso de inyecciones en pulsos tanto de prednisolona como de muromonab-CD3.

Población pediátrica

Se realizó un estudio doble ciego y controlado con placebo, de 2 años de duración, en el que participaron 214 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los niños (8 a 13 años) recibieron aleatoriamente placebo ($n = 63$) o 20 mg of Pravastatina al día ($n = 65$) y los adolescentes (14 a 18 años) recibieron aleatoriamente placebo ($n = 45$) o 40 mg de Pravastatina al día ($n = 41$).

Para la inclusión en el estudio, uno de los padres debía estar diagnosticado, clínica o molecularmente, de hipercolesterolemia familiar. El valor basal medio de C-LDL era de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) y de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) en los grupos de Pravastatina (intervalo de 151 a 405 mg/dl [3,9 a 10,5 mmol/l]) y placebo (intervalo de 154 a 375 mg/dl [4,0 a 9,7 mmol/l]), respectivamente. Se observó una reducción media porcentual significativa del C-LDL (-22,9%) y del colesterol total (-17,2%) en el análisis de datos agrupados de niños y adolescentes, similar a la eficacia demostrada en adultos con 20 mg de Pravastatina.

Los efectos del tratamiento con pravastatina en ambos grupos de edad fueron similares. El valor medio de C-LDL alcanzado fue de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervalo: 67 a 363 mg/dl [1,7 a 9,4 mmol/l]) en el grupo de pravastatina, comparado con 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervalo: 105 a 438 mg/dl [2,7 a 11,3 mmol/l]) en el grupo placebo. En los pacientes que recibieron pravastatina, no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros endocrinos controlados [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (chicas) o testosterona (chicos)] en relación con placebo. Tampoco se observaron diferencias en el desarrollo, cambios en el volumen testicular o diferencias en la escala de Tanner, con respecto a placebo. La potencia de este estudio para detectar diferencias entre ambos grupos de tratamiento fue baja.

No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con pravastatina durante la infancia para reducir la morbilidad y la mortalidad en la vida 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 a 1,5 horas de su ingestión. Por término medio, 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 reductor del colesterol de pravastatina es idéntico se tome con o sin 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 solo un valor limitado para predecir el efecto hipolipemiante.

Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Distribución:

Alrededor del 50% de la Pravastatina circulante se une a proteínas plasmáticas.

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

Una pequeña cantidad de Pravastatina pasa a la leche materna.

Metabolismo y eliminación:

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 semivida de eliminación plasmática de Pravastatina oral es de 1,5 a 2 horas. Tras 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, que tiene entre 1/10 y 1/40 de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa del fármaco precursor.

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

Poblaciones de riesgo:

Población pediátrica: los valores medios del AUC y la C_{máx} de Pravastatina en niños (agrupados sin distinción de edad ni sexo) fueron similares a los observados en adultos tras 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 cuya función hepática era 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 con los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para 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 iguales o mayores a 50 veces la dosis máxima humana en mg/kg.

Los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* no han mostrado indicios de potencial mutagénico.

En ratones, un estudio de carcinogénesis 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 carcinogénesis 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

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Óxido de hierro rojo (E172).

Óxido de hierro amarillo (E172).

Óxido de hierro amarillo (E172).
Laca de aluminio azul brillante FCF (E133)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

48 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/PVC/PVAC que contienen 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 ó 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sin requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

pravastatina cinfa 10 mg comprimidos EFG (Nº Reg.: 66.724)
pravastatina cinfa 20 mg comprimidos EFG (Nº Reg.: 66.723)

pravastatina cinfa 40 mg comprimidos EFG (Nº Reg.: 66.722)

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

15 de junio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2016