

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravastatina Aurobindo 10 mg comprimidos EFG

Pravastatina Aurobindo 20 mg comprimidos EFG

Pravastatina Aurobindo 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg, 20 mg ó 40 mg de pravastatina sódica.

Excipientes con efecto conocido

Pravastatina Aurobindo 10 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 67,01 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 0,525 mg de sodio.

Pravastatina Aurobindo 20 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 134,02 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 1,05 mg de sodio.

Pravastatina Aurobindo 40 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 268,05 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 2,1 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Pravastatina 10 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color amarillo, con forma capsular, biconvexos, moteados, no recubiertos, ranurados por ambas caras, marcados con “Y” en una cara y “60” en la otra cara. El tamaño es 8,9 mm x 4,5 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Pravastatina 20 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color amarillo, con forma capsular, biconvexos, moteados, no recubiertos, ranurados por ambas caras, marcados con “Y” en una cara y “61” en la otra cara. El tamaño es 11,1 mm x 5,6 mm. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Pravastatina 40 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color amarillo, con forma capsular, biconvexos, moteados, no recubiertos, ranurados por ambas caras, marcados con “Z” en una cara y “18” en la otra cara. El tamaño es 14,1 mm x 7 mm. El comprimido se puede dividir en dosis 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 (por ejemplo, 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

Posología

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

Pravastatina se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, con o sin 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 consecuentemente. La dosis máxima es de 40 mg al día.

Prevención cardiovascular: en todos los estudios de prevención de morbi-mortalidad, la única dosis de inicio y de 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).

Niños y adolescentes (8-18 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica: el intervalo 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 intervalo de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg al día (en el caso de las niñas y las adolescentes en edad fértil, ver sección 4.6; para los resultados del estudio clínico, ver sección 5.1). No existen 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 (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 hipolipemiente de pravastatina sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, colestipol). Pravastatina debe administrarse una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina (ver sección 4.5).

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando los valores se encuentran 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

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 hipolipemiantes, 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 debe suspenderse el tratamiento si se presentan elevaciones de alanina-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que exceden tres veces el límite superior de la normalidad y persisten.

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, rabdomiólisis. 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 graves. La aparición de rabdomiólisis, con o sin insuficiencia renal secundaria, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 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 > 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad), causando mioglobinuria.

Parece que el riesgo de miopatía asociado al tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada fármaco individual (debido a diferencias en la lipofilia y la

farmacocinética), incluyendo su posología y su potencial 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 años), hipotiroidismo no controlado e insuficiencia renal, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control clínico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

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 creatin quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

El riesgo y la gravedad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interactúan, como ciclosporina, claritromicina y otros macrólidos o niacina. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. 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 al tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

Las estatinas, incluyendo pravastatina no deben ser administradas de forma conjunta con formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días después de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso del ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe interrumpir el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluyendo algunas mortales) en pacientes que reciben en combinación ácido fusídico y estatinas (ver sección 4.5). El paciente debe informar a su médico inmediatamente si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

La terapia con estatinas puede reiniciarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, donde es necesario el tratamiento con ácido fusídico prolongado, e.j., en el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración conjunta de pravastatina y ácido fusídico solo debe ser considerada caso a caso y bajo una estricta 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-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 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 el límite superior de la normalidad), la determinación deberá repetirse 5-7 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 traumatismo muscular.

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 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 el límite superior de la normalidad), no

deberá instaurarse el tratamiento 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 el 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 graves 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

Se han notificado casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos no productiva y deterioro del estado general de salud (cansancio, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren un efecto de clase de las estatinas de elevación de la glucosa en sangre, y en algunos pacientes con riesgo de desarrollar diabetes en el futuro, que puede producir un nivel de hiperglucemia susceptible de ser abordado con los cuidados apropiados de la diabetes. Sin embargo, los beneficios de la reducción del riesgo vascular con las estatinas sobrepasa este riesgo y, por tanto, no debe considerarse una razón para interrumpir el tratamiento con la estatina. Los pacientes en riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deben ser controlados tanto clínica como bioquímicamente, de conformidad con las directrices nacionales.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia detectada 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 rhabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina, en general debe evitarse el uso combinado de pravastatina y fibratos (por ejemplo, gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 4.4). Si se considera necesaria esta combinación, 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 del 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, 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. 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 $C_{máx}$ 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 (p.ej., fluconazol).

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina, debido al posible riesgo para el feto (ver sección 4.3).

Lactancia

En la leche humana se excreta una pequeña cantidad de pravastatina y, por lo tanto, pravastatina está contraindicada 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 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 han clasificado de la siguiente manera: 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 puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles). 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.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteración 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, erupción cutánea, urticaria, anomalías del cabello y del cuero cabelludo (incluyendo alopecia).

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: alteraciones sexuales.

Trastornos generales

Poco frecuentes: fatiga.

Acontecimientos de interés clínico especial

Musculoesqueléticos: en los estudios clínicos se han notificado efectos sobre el sistema musculoesquelético, por ejemplo, dolor musculoesquelético 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 el límite superior de la normalidad y > 10 veces el 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 el 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.

Trastornos del sistema inmunológico:

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 conectivo:

Muy raras: rabdomiólisis, que puede estar asociada con fallo renal agudo secundario a mioglobinuria, miopatía (ver sección 4.4); miositis, polimiositis.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: reacción de fotosensibilidad.

Muy raras: dermatomiositis.

Poco frecuentes: erupción, incluyendo erupción liquenoide.

Efectos de clase:

-Pesadillas

-Pérdida de la memoria

-Depresión

-Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en tratamientos de larga duración (ver sección 4.4)

-Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, historia de hipertensión).

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 la sobredosis por pravastatina. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de una sobredosis, 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, la enzima 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 la 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, el precursor del colesterol-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 del 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); siendo evidentes los efectos sobre las tasas acumuladas de estos acontecimientos cardiovasculares tras los 6 primeros meses de tratamiento;
- un descenso en el total de muertes por acontecimientos 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% ($p = 0,007$).

El beneficio del tratamiento, en base a los criterios anteriormente indicados, no se conoce en pacientes mayores de 65 años, ya que no pudieron ser incluidos en el estudio.

Debido a la ausencia de datos en este estudio procedentes de 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, no se ha establecido el beneficio del tratamiento de pravastatina en este tipo de pacientes.

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 [5,66 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 relativo 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 acontecimiento coronario recurrente (muerte por cardiopatía coronaria o 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.

Trasplante 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 significativamente 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, de dos años de duración, en 214 pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. 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 (intervalo: 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) y placebo (intervalo: 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). En el análisis de los datos agrupados tanto de los niños como de los adolescentes, hubo una reducción significativa del porcentaje medio 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) (intervalo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) en el grupo de pravastatina, comparado con 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervalo: 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.

Biotransformación 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 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 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.

Poblaciones de riesgo:

Población pediátrica: los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ 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 está aumentada aproximadamente en 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 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 a ratas jóvenes (4 a 80 días postnatales [PND]) 5 a 45 mg/kg/día de pravastatina, se observó un adelgazamiento del cuerpo calloso a niveles plasmáticos de pravastatina de aproximadamente ≈ 1 vez (AUC) la dosis máxima de 40 mg en niños y adolescentes. A niveles de pravastatina aproximadamente ≥ 2 veces (AUC) la dosis en humanos de 40 mg, se observaron cambios neuroconductuales (respuesta aumentada al sobresalto y aumento de errores en el test de aprendizaje de laberinto acuático). No se observó adelgazamiento del cuerpo calloso en ratas de 35 días postnatales a 3 meses, a las que se les administró pravastatina (≥ 250 mg/kg/día), lo que sugiere una sensibilidad incrementada en las ratas más jóvenes. Se desconoce la causa y significación del adelgazamiento del cuerpo calloso y de los efectos neuroconductuales en ratas jóvenes.

Se observaron variables alteradas del esperma y fertilidad reducida en machos a niveles del orden de 335 veces (AUC) la dosis en humanos. Los niveles de efectos no observados para las variables reproductivas fueron 1 (machos) y 2 (hembras) veces (AUC) la dosis en humanos de 40 mg.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Óxido de magnesio pesado
Croscarmelosa sódica
Óxido de hierro amarillo (E172)
Povidona K30
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Blíster: Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD): Mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

10 mg:

Blísteres de Poliamida/Aluminio/PVC/Aluminio de 1, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 100 y 500 comprimidos y frascos blancos opacos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante de gel de sílice y cierre blanco opaco de polipropileno de 30, 100, 500 y 1.000 (envase clínico) comprimidos.

20 mg y 40 mg:

Blísteres de Poliamida/Aluminio/PVC/Aluminio de 1, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 100 y 500 comprimidos y frascos blancos opacos de polietileno de alta densidad (PEAD) con desecante de gel de sílice y cierre blanco opaco de polipropileno de 30, 100, 250, 500 y 1.000 (envase clínico) comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pravastatina Aurobindo 10 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.208
Pravastatina Aurobindo 20 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.209
Pravastatina Aurobindo 40 mg comprimidos EFG. Nº Reg: 77.210

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2013
Fecha de la última renovación: Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018