

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pravastatina Sandoz 10 mg comprimidos EFG

Pravastatina Sandoz 20 mg comprimidos EFG

Pravastatina Sandoz 40 mg comprimidos EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pravastatina Sandoz 10 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 10 mg de pravastatina sódica.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 4,8 mg de lactosa monohidrato y 0,2 mmol (4,5 mg) de sodio.

Pravastatina Sandoz 20 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 20 mg de pravastatina sódica.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 9,5 mg de lactosa monohidrato y 0,4 mmol (8,9 mg) de sodio.

Pravastatina Sandoz 40 mg comprimidos:

Cada comprimido contiene 40 mg de pravastatina sódica.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 19,0 mg de lactosa monohidrato y 0,8 mmol (17,8 mg) de sodio.

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

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Pravastatina Sandoz 10 mg:

Comprimidos marrones claro, moteados, ovales, ranurados en ambas caras y marcados con P 10 en una cara.

Pravastatina Sandoz 20 mg: Comprimidos marrones claro, moteados, ovales, ranurados en ambas caras y marcados con P 20 en una cara.

Pravastatina Sandoz 40 mg:

Comprimidos marrones claro, moteados, ovales, ranurados en ambas caras y marcados con P40 en una cara.

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 (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 (IM) 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. (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

## 4.2. Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con pravastatina, se deben descartar causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes se deben someter a una dieta estándar hipolipemiente, que se deberá mantener 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 se deben realizar 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 preventivos de morbi-mortalidad, la única dosis de inicio y mantenimiento estudiada fue de 40 mg al día.

### **Posología después de trasplantes**

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

### **Población pediátrica**

#### **Niños y adolescentes (8-18 años) con hipercolesterolemia heterocigótica familiar**

El rango de dosis recomendado es 10 a 20 mg una vez al día en niños entre 8 y 13 años, puesto que no se han estudiado dosis mayores a 20 mg en niños de esta edad, y 10 a 40 mg una vez al día en niños entre 14 y 18 años de edad (para niñas y adolescentes en edad fértil, ver sección 4.6; para los resultados del estudio, ver sección 5.1). No se dispone de datos clínicos en niños menores de 8 años de edad.

### *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 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 se debe ajustar según la respuesta de los parámetros lipídicos y bajo supervisión médica.

#### **Tratamiento concomitante**

El efecto hipolipemiante de pravastatina sódica sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol). Pravastatina se debe administrar 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 el tratamiento con 20 mg de pravastatina una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg se debe hacer 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 su límite se encuentre 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (ver sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se ha evaluado la eficacia de pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. El tratamiento no está indicado 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.

#### Población pediátrica

Antes del tratamiento, el médico debe evaluar cuidadosamente la relación beneficio riesgo en niños pre-púberes.

#### **Insuficiencia hepática**

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

Se han notificado casos raros de insuficiencia hepática con resultados fatales o no fatales desde la autorización de comercialización con el uso de estatinas, incluida la pravastatina. En caso de aparición de síntomas clínicos de daño hepático y/o hiperbilirrubinemia o ictericia durante el tratamiento con pravastatina, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Si no se puede confirmar una etiología alternativa, no se debe continuar el tratamiento con pravastatina.

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

### **Enfermedad pulmonar intersticial**

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

### **Diabetes Mellitus**

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

### **Trastornos musculares**

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), el uso de pravastatina se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiolisis.

La posibilidad de miopatía se debe valorar 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 se debe interrumpir 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 rabdomiolisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 100.000 pacientes/año). La rabdomiolisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente mortal que se puede desarrollar en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobinuria.

Parece que el riesgo de aparición de miopatía durante el tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada medicamento (debido a diferencias en la lipofilia y las propiedades farmacocinéticas), incluyendo su posología y su capacidad para tener interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores incluyendo la edad (>65), 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 médico 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 creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interactúan, tales como ciclosporina, claritromicina y

otros antibióticos macrólidos o niacina. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, se debe evitar 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 a tratamiento con estatinas, normalmente se suelen resolver después de la suspensión del tratamiento.

Las estatinas, incluyendo pravastatina, no se deben utilizar a la vez como formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los siguientes 7 días tras interrumpir el tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico es considerado esencial, el tratamiento con estatinas se debe interrumpir durante la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Se han reportado casos de rhabdmiolisis (incluyendo algunas muertes) en pacientes recibiendo ácido fusídico y estatinas concomitantemente (ver sección 4.5). Se debe aconsejar a los pacientes buscar atención médica de inmediato si experimentan cualquier signo de debilidad muscular, debilidad, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas se debe reintroducir siete días tras la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales donde es necesario un tratamiento prolongado con ácido fusídico, p. ej. para el tratamiento de infecciones graves, solo se debe considerar la necesidad de administración concomitante de pravastatina y ácido fusídico caso a caso y bajo un estrecho control médico.

Se han reportado casos de miopatía, incluyendo rhabdmiolisis, con la administración concomitante de pravastatina y colchicina. Como resultado, es necesaria la precaución adecuada con la prescripción concurrente de pravastatina y colchicina (ver sección 4.5).

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

#### *Determinación de la creatina-cinasa (CK) 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 por encima del límite superior de la normalidad), la determinación deberá repetirse a los 5-7 días posteriores para confirmar estos resultados. La determinación de los niveles de CK se debe interpretar en el contexto de otros posibles factores que pueden producir lesión muscular transitoria, como el ejercicio físico intenso o traumatismo muscular.

#### *Antes del inicio del tratamiento*

Se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También se debe valorar la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos

que presenten otros factores de predisposición. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento no se debe instaurar 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 debe aconsejar a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK. Si se detecta un nivel de CK significativamente elevado (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con estatina se debe interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son 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.

#### **Advertencias sobre excipientes**

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **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 rabdomiólisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina, se debe evitar, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (p. ej., gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 4.4). Si esta combinación fuera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que se encuentren en tratamiento con esta combinación.

##### **Colestiramina/Colestipol**

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

##### **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 si es farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunas muertes) en los pacientes que reciben esta combinación.

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

##### **Ciclosporina**

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

### **Antagonistas de la vitamina K**

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el comienzo del tratamiento o aumento en el ajuste de las dosis de pravastatina en pacientes tratados concomitantemente con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede conducir a un aumento en el Ratio Internacional Normalizado (RIN). La discontinuación o ajuste a la baja de pravastatina pueden conducir en una disminución del RIN. En estas situaciones, es necesaria una monitorización apropiada del RIN.

### **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).

### **Macrólidos**

Con el uso concomitante de macrólidos y estatinas, los macrólidos tienen el potencial de incrementar la exposición a estatinas. Pravastatina se debe utilizar con precaución con antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, claritromicina, roxitromicina) ya que hay un riesgo potencial incrementado de miopatía.

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**

Los parámetros de biodisponibilidad de pravastatina en estado estacionario no se alteraron tras el uso junto con warfarina. El uso a largo plazo de dos medicamentos no produjo ningún cambio en el efecto anticoagulante de warfarina.

### **Colchicina**

Se recomienda precaución durante el uso: en consideración del mayor riesgo de miopatía/rabdomiólisis, se recomienda la monitorización clínica y de laboratorio, en particular durante el inicio del tratamiento concomitante con pravastatina y colchicina.

### **Ácido nicotínico**

Con el uso concomitante de estatinas y ácido nicotínico, el riesgo de la toxicidad muscular se incrementa. En un ensayo clínico, los pacientes chinos mostraron una mayor incidencia de miopatía y rabdomiolisis que los pacientes caucásicos tras el uso concomitante de ácido nicotínico y laropiprant con simvastatina.

### **Rifampicina**

En un estudio de interacción con pravastatina y rifampicina, se observó un aumento en el AUC y la C<sub>máx</sub> de pravastatina en casi un factor de tres. Por lo tanto, se recomienda precaución adecuada con la administración concomitante de pravastatina y rifampicina.

No se espera interacción si la administración individual de ambos medicamentos tiene lugar al menos dos horas antes.

### **Lenalidomida**

Hay un riesgo incrementado de rhabdmiolisis cuando se combinan estatinas con lenalidomida. Como resultado, es necesaria una monitorización clínica y en laboratorio incrementada, en particular durante las primeras semanas de tratamiento.

### **Otros medicamentos**

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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

Pravastatina está contraindicada durante el embarazo y sólo se debe administrar a mujeres en edad fértil cuando sea poco probable que estas pacientes se queden embarazadas y hayan sido informadas del posible riesgo. Se recomienda un control especial en el caso de adolescentes en edad fértil para asegurar que entienden el riesgo potencial asociado al tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informar inmediatamente al médico 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, por lo tanto pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

### *Fertilidad*

No hay datos clínicos disponibles. Se observaron efectos sobre la fertilidad en machos en ensayos pre-clínicos cuando la exposición al medicamento superaba la dosis máxima terapéutica humana. No se conoce la importancia para su uso clínico (ver también sección 5.3).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Pravastatina no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzca o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que puede ocurrir mareo y alteraciones 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 ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Para cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en forma decreciente de gravedad.

## **Ensayos clínicos**

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

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

Trastornos del sistema nervioso:

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

Frecuencia no conocida: miastenia grave.

Trastornos oculares:

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

Frecuencia no conocida: miastenia ocular.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: alteraciones sexuales.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: fatiga.

**Reacciones adversas de especial interés clínico**

*Músculo esquelético*

En los estudios 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% pravastatina frente a 1,4% placebo) y debilidad muscular (0,1% pravastatina frente a < 0,1% placebo) y la incidencia de los niveles de CK 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y 10 veces por encima del límite superior de la normalidad en el estudio Cholesterol and Recurrent Events (CARE), West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) y Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (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, WOSCOPS y LIPID, aparecieron alteraciones marcadas de los niveles de ALT y AST

(3 veces por encima del límite superior de la normalidad) con una frecuencia similar ( $\leq 1,2\%$ ) en ambos grupos de tratamiento.

### **Postcomercialización**

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

#### Trastornos del sistema 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: fallo hepático con desenlace mortal y no mortal.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: reacción de fotosensibilidad.  
Muy rara: dermatomiositis.  
Frecuencia no conocida: erupción, incluyendo erupción liquenoide.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: trastornos del tendón, específicamente tendinitis, a veces complicada por ruptura.

Muy raras: rabdomiolisis, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía (ver sección 4.4), miositis, polimiositis.  
Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4), rotura muscular.

### **Las siguientes reacciones adversas se han detectado con algunas estatinas:**

- pesadillas,
- pérdida de memoria,
- depresión,
- casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento a largo plazo (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, el IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

#### 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 accidental, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente y se deben tomar medidas de soporte si fuera necesario.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

**Grupo farmacoterapéutico:** agentes modificadores de los lípidos, monofármacos. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Código ATC: C10AA03.

##### Mecanismo de acción

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

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

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

##### Eficacia clínica

###### *Prevención primaria*

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

- una reducción en el riesgo de muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no mortal (reducción del riesgo relativo RRR 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 en este estudio de datos 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, se puede afirmar que el beneficio del tratamiento de pravastatina no ha sido establecido en este grupo 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 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 los pacientes tratados con pravastatina), el riesgo relativo de eventos 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 reducción del riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria transluminal percutánea) del 20% ( $p < 0,0001$ );
- una reducción del riesgo relativo de ictus del 19% ( $p = 0,048$ ).

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

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

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

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

En ausencia de datos en los estudios CARE y LIPID 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, respectivamente, se puede afirmar que 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 renal y cardiaco*

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

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

demostrados por biopsia y el uso de inyecciones en pulsos tanto de prednisolona como de Muromonab-CD3.

### Población pediátrica

#### *Niños y adolescentes (8-18 años de edad)*

Se realizó 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 para 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 para 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 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 adolescentes, se observó una reducción la 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 pacientes 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 población pediátrica 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 hipolipemiente 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 hipolipemiente.

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 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 metabolito de pravastatina es el metabolito 3- $\alpha$ -hidroxi isomérico. Este metabolito tiene de 1/10 a 1/40 de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa del medicamento precursor. El aclaramiento sistémico de pravastatina es de 0,81 l/h/kg y el aclaramiento renal es 0,38 l/h/kg indicando secreción tubular.

### Población de riesgo

#### *Población pediátrica*

Los valores medios de  $C_{max}$  y el AUC para un grupo pediátrico variado en edad y género fueron similares a los observados en adultos tras la administración de una dosis oral de 20 mg.

#### *Insuficiencia hepática*

La exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos en pacientes con cirrosis alcohólica aumentó 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 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 mayores o iguales a 50 veces la dosis máxima humana en mg/kg.

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

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

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  $\geq 1$  vez (AUC) la dosis máxima pediátrica y de adolescentes de 40 mg. A niveles de pravastatina de aproximadamente  $\geq 2$  veces (AUC) 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 ( $\geq 250$  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 (AUC) la dosis de 40 mg en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sílice coloidal anhidra  
Lactosa monohidrato  
Povidona K 25  
Lauril sulfato de sodio  
Croscarmelosa sódica  
Celulosa microcristalina  
Estearato de magnesio  
Fosfato disódico anhidro  
Óxido de hierro (marrón, E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Pravastatina Sandoz 10 mg, 20 mg o 40 mg comprimidos:

Blíster de Aluminio/Aluminio en envases de 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 y 100 x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pravastatina Sandoz 10 mg comprimidos EFG: 70.717

Pravastatina Sandoz 20 mg comprimidos EFG: 70.718

Pravastatina Sandoz 40 mg comprimidos EFG: 70.719

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

Fecha de la primera autorización: Junio de 2009

Fecha de la última renovación: Febrero de 2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2024