

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pravastatina Generis 10 mg comprimido
Pravastatina Generis 20 mg comprimido
Pravastatina Generis 40 mg comprimido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 10 mg de pravastatina sódica.
Excipiente com efeito conhecido: 67,01 mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido contém 20 mg de pravastatina sódica.
Excipiente com efeito conhecido: 134,02 mg de lactose monohidratada.

Cada comprimido contém 40 mg de pravastatina sódica.
Excipiente com efeito conhecido: 268,05 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Pravastatina Generis 10 mg comprimido:
Comprimido amarelo, em forma de cápsula, biconvexo, salpicado, sem revestimento, com ambos os lados bissectados em forma de V, gravado com “Y” numa das faces e “60” na outra face. O tamanho é de 8,9 mm X 4,5 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Pravastatina Generis 20 mg comprimido:
Comprimido amarelo, em forma de cápsula, biconvexo, salpicado, sem revestimento, com ambos os lados bissectados em forma de V, gravado com “Y” numa das faces e “61” na outra face. O tamanho é de 11,1 mm X 5,6 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Pravastatina Generis 40 mg comprimido:
Comprimido amarelo, em forma de cápsula, biconvexo, salpicado, sem revestimento, com ambos os lados bissectados em forma de V, gravado com “Z” numa das faces e “18” na outra face. O tamanho é de 14,1 mm X 7 mm. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

Tratamento da hipercolesterolemia primária ou dislipidemia mista, como adjuvante da dieta, sempre que seja inadequada a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (por ex. exercício físico, redução do peso).

Prevenção primária

Redução da mortalidade e morbilidade cardiovascular em doentes com hipercolesterolemia moderada ou grave e em risco elevado de um primeiro acontecimento cardiovascular, como um adjuvante para a dieta (ver secção 5.1).

Prevenção secundária

Redução da mortalidade e morbilidade cardiovascular em doentes com história de enfarte do miocárdio ou angina pectoris instável e com níveis de colesterol normais ou elevados, como um adjuvante para correção de outros fatores de risco (ver secção 5.1).

Pós-transplante

Redução da hiperlipidemia pós-transplante em doentes a receber terapêutica imunossupressora após transplante de órgão sólido (ver secções 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Antes de iniciar o tratamento com Pravastatina Generis, as causas secundárias de hipercolesterolemia devem ser excluídas e os doentes devem ser colocados sob uma dieta padrão para reduzir os lípidos, que deve ser continuada durante o tratamento.

Pravastatina Generis é administrado por via oral uma vez ao dia, preferencialmente à noite, com ou sem alimentos.

Hipercolesterolemia: o intervalo de doses recomendado é de 10 mg a 40 mg uma vez ao dia. A resposta terapêutica é observada após uma semana e o efeito completo de uma dose administrada ocorre após 4 semanas, pelo que devem ser realizadas determinações lipídicas periodicamente e a posologia ajustada em conformidade. A dose diária máxima é de 40 mg.

Prevenção cardiovascular: em todos os ensaios preventivos de morbilidade e mortalidade, a única dose inicial e de manutenção estudada foi a dose diária de 40 mg.

Posologia após transplante: após o transplante de órgãos, recomenda-se uma dose inicial de 20 mg por dia em doentes a receber terapêutica imunossupressora (ver secção 4.5). Dependendo da resposta dos parâmetros lipídicos, a dose pode ser ajustada até 40 mg sob vigilância clínica cuidadosa (ver secção 4.5).

Crianças e adolescentes (8 a 18 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica: a dose recomendada é de 10 mg a 20 mg uma vez por dia entre os 8 e os 13 anos de idade uma vez que doses superiores a 20 mg não foram estudadas nesta população e 10 mg a 40 mg uma vez por dia entre os 14 e os 18 anos de idade (para crianças e adolescentes do sexo feminino em risco de engravidar, ver secção 4.6; para resultados de estudos ver secção 5.1). Não existem dados clínicos em crianças com idade inferior aos 8 anos.

Doentes idosos: não é necessário nenhum ajuste da dose nestes doentes, exceto se houver fatores de risco predisponentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal ou afeção hepática: recomenda-se uma dose diária inicial de 10 mg em doentes com compromisso renal moderado ou grave ou afeção hepática significativa. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta dos parâmetros lipídicos e sob vigilância clínica cuidadosa.

Terapêutica concomitante: os efeitos redutores lipídicos de Pravastatina Generis no colesterol total e no colesterol-LDL são potenciados quando associado a uma resina sequestradora dos ácidos biliares (por ex. colestiramina, colestipol). Pravastatina Generis deve ser administrado uma hora antes, ou pelo menos, quatro horas após a resina (ver secção 4.5).

Para os doentes a receber ciclosporina com ou sem outros medicamentos imunossuppressores, o tratamento deve ser iniciado com 20 mg de pravastatina uma vez ao dia e o ajuste posológico para 40 mg deve ser realizado com precaução (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes não explicáveis da transaminase sérica que excedam 3 vezes o limite superior normal (LSN) (ver secção 4.4).

Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A pravastatina não foi avaliada em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A terapêutica não é adequada quando a hipercolesterolemia é devida ao colesterol-HDL elevado.

Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a associação da pravastatina com fibratos não é recomendada.

Em crianças antes da puberdade, o risco/benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado pelos médicos antes de iniciar o tratamento.

Afeções hepáticas: tal como com outros fármacos redutores dos lípidos, têm sido observados aumentos moderados nos níveis das transaminases hepáticas. Na maior parte dos casos, os níveis das transaminases hepáticas voltaram aos seus valores basais sem ser necessário interromper o tratamento. Deve ser dada especial atenção aos doentes que desenvolvem aumento nos níveis das transaminases e a terapêutica deve ser interrompida se os aumentos na alanina aminotransferase (ALT) e na aspartato aminotransferase (AST) excederem 3 vezes o limite superior normal (LSN) e se persistirem.

Deverá ter-se precaução quando a pravastatina é administrada a doentes com história de doença hepática ou de ingestão de quantidades substanciais de álcool.

Afeções musculares: tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), o tratamento com a pravastatina tem sido associado ao aparecimento de mialgia, miopatia e, muito raramente, rabdomiólise. A miopatia deve ser considerada em qualquer doente a receber tratamento com estatinas e que apresente sintomas musculares não explicáveis, tais como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular ou câibras musculares. Em tais casos, os níveis de creatina-quinase (CK) devem ser medidos (ver abaixo). A terapêutica com estatinas deve ser temporariamente interrompida quando os níveis de CK são $> 5 \times \text{LSN}$ ou quando houver sintomas clínicos graves. Muito raramente (cerca de 1 caso em 100.000 doentes por ano) ocorre rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal secundária. A rabdomiólise é uma situação aguda potencialmente fatal do músculo-esquelético que pode desenvolver-se em qualquer altura do tratamento e que é caracterizada por destruição maciça do músculo associada a um grande aumento na CK (usualmente > 30 ou $40 \times \text{LSN}$) conduzindo a mioglobinúria.

O risco de miopatia com estatinas parece estar dependente da exposição e, por conseguinte, pode variar com fármacos individuais (devido a lipofilicidade e diferenças farmacocinéticas), incluindo a sua posologia e potencial para interações farmacológicas. Embora a nível muscular não haja contra-indicação à prescrição de uma estatina, certos fatores predisponentes podem aumentar o risco de toxicidade muscular, pelo que justificam uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco e monitorização clínica especial. Nestes doentes, a medição da CK é indicada antes do início da terapêutica com estatina (ver abaixo).

O risco e a gravidade das afeções musculares durante a terapêutica com estatinas são aumentados pela administração concomitante de medicamentos que interagem, tais como a ciclosporina, claritromicina e outros macrólidos ou niacina. O uso de fibratos em monoterapia está ocasionalmente associado a miopatia. O uso associado de uma estatina e fibratos deve, de modo geral, ser evitado. Administração concomitante de estatinas e de ácido nicotínico deve ser efetuada com precaução. Foi também descrito um aumento na incidência de miopatia em doentes a receber outras estatinas em associação com inibidores do metabolismo do citocromo P450. Tal pode resultar de interações farmacocinéticas que não foram documentadas para a pravastatina (ver secção 4.5). Os sintomas musculares, quando associados à terapêutica com estatinas, resolvem-se geralmente após a interrupção da estatina.

Foram notificados casos muito raros de miopatia necrosante imunomediada (IMNM - immune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

Medição da creatina-quinase e interpretação:

A monitorização por rotina da creatina-quinase (CK), ou dos níveis de outras enzimas musculares, não é recomendada em doentes assintomáticos a receber terapêutica com estatina. Contudo, a medição da CK é recomendada antes do início da terapêutica com estatina em doentes com fatores predisponentes especiais, assim como em doentes a desenvolver sintomas musculares durante a terapêutica com estatina, conforme descrito abaixo. Se os níveis basais de CK estão significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), os níveis da CK devem ser novamente medidos cerca de 5 a 7 dias mais tarde para confirmação dos resultados. Quando medidos, os níveis de CK devem ser interpretados no contexto de outros fatores potenciais que podem causar dano muscular transitório, tais como exercício intenso ou trauma muscular.

Antes do início do tratamento: Deverá ter-se precaução nos doentes com fatores predisponentes tais como compromisso renal, hipotireoidismo, história anterior de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de afeções musculares hereditárias ou de abuso de álcool. Nestes casos, os níveis de CK devem ser medidos antes do início da terapêutica. A medição da CK também deve ser considerada antes do início do tratamento em pessoas com mais de 70 anos de idade, especialmente na presença de outros fatores predisponentes nesta população.

Se os níveis basais da CK estão significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deve ser iniciado e os resultados devem ser novamente medidos após 5-7 dias. Os níveis basais da CK podem também ser úteis como referência no caso de um aumento posterior durante a terapêutica com estatinas.

Durante o tratamento: os doentes devem ser aconselhados a relatar imediatamente dor muscular não explicável, sensibilidade, fraqueza ou câibras. Nestes casos, os níveis da CK devem ser medidos. Se se detetar um aumento do nível da CK acentuado ($> 5 \times \text{LSN}$), a terapêutica com a estatina deve ser interrompida. Também deve ser considerada a interrupção do tratamento se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo se o aumento da CK se mantiver $\leq 5 \times \text{LSN}$. Se os sintomas se resolverem e os níveis da CK voltarem ao normal, pode então ser considerada a reintrodução da terapêutica com a estatina na dose mais baixa com monitorização clínica cuidadosa. Se se suspeitar de uma doença muscular hereditária, não se recomenda o reinício da terapêutica com estatinas.

Estatinas, incluindo pravastatina não pode ser administrada concomitantemente com formulações sistémicas de ácido fusídico, ou nos 7 dias após tratamento com ácido fusídico. Em doentes em que a utilização de ácido fusídico sistémico é considerada essencial, o tratamento com estatinas deve ser descontinuado durante o tratamento com ácido fusídico. Foram notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais)

em doentes que receberam ácido fusídico e estatinas em conjunto (ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar ajuda médica imediata se sentir quaisquer sintomas de fraqueza, dor ou sensibilidade muscular.

A terapêutica com estatinas pode ser reintroduzida 7 dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, em que a utilização prolongada de ácido fusídico sistémico é necessária, p. ex. no tratamento de infeções graves, a necessidade de administração concomitante de pravastatina e ácido fusídico apenas deve ser considerada caso a caso e sobre supervisão médica apertada.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos excepcionais de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de um doente ter desenvolvido doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

Diabetes Mellitus

Algumas evidências sugerem que a classe das estatinas aumenta a glucose no sangue e em alguns doentes, com risco elevado de desenvolverem diabetes no futuro, podem produzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal da diabetes é apropriado. Este risco, no entanto, é compensado pela redução no risco vascular com estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para a interrupção do tratamento com estatinas. Os doentes em risco (glicemia de jejum 5,6-6,9 mmol/l, com IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensão) devem ser monitorizados clínica e laboratorialmente de acordo com diretrizes nacionais.

Lactose: este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fibratos: o uso de fibratos em monoterapia está ocasionalmente associado a miopatia. Tem sido relatado um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com os músculos, incluindo rabdomiólise, quando os fibratos são administrados concomitantemente com outras estatinas. Com a pravastatina não podem ser excluídos estes acontecimentos adversos, por conseguinte deve ser evitado o uso associado da pravastatina e fibratos (por ex. gemfibrozil, fenofibrato) (ver secção 4.4). Se esta associação for considerada necessária, é requerida a monitorização clínica cuidadosa e a monitorização da CK dos doentes medicados com este regime.

Colestiramina/Colestipol: a administração concomitante resultou numa diminuição de aproximadamente 40% a 50% na biodisponibilidade da pravastatina. Não houve redução clinicamente significativa na biodisponibilidade ou no efeito terapêutico quando a

pravastatina foi administrada 1 hora antes ou 4 horas após a colestiramina ou 1 hora antes do colestipol (ver secção 4.2).

Ácido fusídico: O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode aumentar com a administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interação (quer seja farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambas) ainda é desconhecido. Têm sido notificados casos de rabdomiólise (incluindo alguns casos fatais) em doentes a receber esta associação.

Se o tratamento com ácido fusídico sistémico é necessário, o tratamento com pravastatina deve ser interrompido durante o tratamento com ácido fusídico. Ver também secção 4.4.

Ciclosporina: a administração concomitante de pravastatina e ciclosporina conduz a um aumento, de aproximadamente 4 vezes, na exposição sistémica à pravastatina. Nalguns doentes, contudo, pode ser maior o aumento na exposição à pravastatina. É recomendada a monitorização clínica e bioquímica dos doentes que recebem esta associação (ver secção 4.2).

Macrólidos: os macrólidos têm o potencial para aumentar a exposição da estatina, quando utilizados em combinação. A pravastatina deve ser utilizada com precaução com antibióticos macrólidos (por ex.: eritromicina, claritromicina, roxitromicina) devido ao potencial risco aumentado de miopatias.

Num de dois estudos de interação com pravastatina e eritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo na AUC (70%) e na Cmax (121%) da pravastatina. Num estudo semelhante com claritromicina foi observado um aumento estatisticamente significativo na AUC (110%) e na Cmax (127%). Apesar destas alterações serem minor, deverá ter-se precaução na associação de pravastatina com eritromicina ou claritromicina.

Varfarina e outros anticoagulantes orais: os parâmetros de biodisponibilidade para a pravastatina no estado estacionário não foram alterados após a administração com a varfarina. A administração crónica dos dois medicamentos não causou alterações na ação anticoagulante da varfarina.

Antagonistas da vitamina K: como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, o início do tratamento ou aumento da dose de pravastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p.e. varfarina ou outros anticoagulantes cumarínicos) pode resultar num aumento do Índice Internacional Normalizado (INR). A descontinuação ou redução da dose de pravastatina pode resultar na diminuição no INR. Nestas situações, é necessária apropriada monitorização do INR.

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450: a pravastatina não é metabolizada numa extensão clinicamente significativa pelo sistema do citocromo P450. É por este facto que os medicamentos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 ou que são inibidores do sistema do citocromo P450, podem ser incluídos num regime posológico estável de pravastatina sem causar alterações significativas nos níveis plasmáticos da pravastatina, como tem sido observado com outras estatinas. A ausência

de uma interação farmacocinética significativa com a pravastatina tem sido especificamente demonstrada para vários medicamentos, em particular aqueles que são substratos/inibidores do CYP3A4, e.g. diltiazem, verapamil, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, sumo de toranja e inibidores do CYP2C9 (por ex. fluconazol).

Outros medicamentos: em estudos de interação não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na biodisponibilidade quando a pravastatina foi administrada com ácido acetilsalicílico, antiácidos (quando administrados uma hora antes da pravastatina), ácido nicotínico ou probucol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez: a pravastatina está contraindicada na gravidez e só deverá ser administrada a mulheres em idade fértil quando não seja provável uma gravidez e após terem sido informadas dos potenciais riscos. Em adolescentes do sexo feminino em idade fértil, recomenda-se precaução especial de forma a assegurar a compreensão do potencial risco associado à terapêutica com pravastatina durante a gravidez. Se a doente planear uma gravidez ou se engravidar, o médico tem de ser informado imediatamente e a pravastatina deve ser interrompida devido ao risco potencial para o feto (ver secção 4.3).

Amamentação: uma pequena quantidade de pravastatina é excretada através do leite materno, pelo que a pravastatina está contraindicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Pravastatina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, ao conduzir ou operar máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer tonturas e distúrbios na visão durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências dos acontecimentos adversos são classificadas de acordo com o seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos secundários são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Ensaio Clínicos: a pravastatina foi estudada na dose de 40 mg em sete ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo envolvendo mais de 21.000 doentes tratados com pravastatina (n=10.764) ou placebo (n=10.719), representando mais de 47.000 doentes por ano de exposição à pravastatina. Mais de 19.000 doentes foram seguidos durante uma média de 4,8 - 5,9 anos.

Foram notificadas as reações adversas farmacológicas seguintes; nenhuma ocorreu numa taxa superior a 0,3% no grupo da pravastatina comparado com o grupo de placebo.

Doenças do sistema nervoso:

Pouco frequentes: tonturas, cefaleias, perturbações do sono, insónia.

Afeções oculares:

Pouco frequentes: alterações da visão (incluindo visão turva e diplopia).

Doenças gastrointestinais:

Pouco frequentes: dispepsia/azia, dor abdominal, náuseas/vómitos, obstipação, diarreia, flatulência.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Pouco frequentes: prurido, erupção cutânea, urticária, alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo alopecia).

Doenças renais e urinárias:

Pouco frequentes: alteração da micção (incluindo disúria, frequência, noctúria).

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: disfunção sexual.

Perturbações gerais:

Pouco frequentes: fadiga.

Acontecimentos de interesse clínico especial

Músculo-esquelético: em ensaios clínicos foram notificados efeitos no músculo-esquelético, por ex. dor musculoesquelética, incluindo artralgia, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular e níveis de CK elevados. Nos ensaios clínicos “Cholesterol and Recurrent Events (CARE)”, “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” e “Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)”, a taxa de mialgia (1,4% pravastatina vs. 1,4% placebo) e de fraqueza muscular (0,1% pravastatina vs. < 0,1% placebo) e a incidência de nível de CK > 3 x LSN e > 10 x LSN foi similar ao placebo (1,6% pravastatina vs. 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs. 1,0% placebo, respetivamente) (ver secção 4.4).

Efeitos hepáticos: foram notificadas elevações das transaminases séricas. Nos três ensaios clínicos de longa duração, controlados por placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, ocorreram alterações acentuadas das ALT e AST (> 3 x LSN) em frequência similar (≤ 1,2%) em ambos os grupos de tratamento.

Pós-comercialização

Adicionalmente ao acima referido, têm sido notificados os seguintes acontecimentos adversos durante a experiência pós-comercialização da pravastatina:

Doenças do sistema nervoso:

Muito raras: polineuropatia periférica, em particular se utilizada por um período de tempo prolongado, parestesia.

Doenças do sistema imunitário:

Muito raras: reações de hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema, síndrome do tipo lúpus eritematoso.

Doenças gastrointestinais:

Muito raras: pancreatite.

Afeções hepatobiliares:

Muito raras: icterícia, hepatite, necrose hepática fulminante.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Muito raras: rabdomiólise, que pode ser associada com falência renal aguda secundária a mioglobínúria, miopatia (ver secção 4.4), miosite, polimiosite.

Pouco frequentes: distúrbios nos tendões, especialmente tendinite, por vezes complicados por rutura.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Raras: Reação de fotossensibilidade

Muito raras: Dermatomiosite

Foram notificados os seguintes acontecimentos adversos com algumas estatinas:

- Pesadelos
- Perda de memória
- Depressão
- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4).
- Diabetes Mellitus: A frequência vai depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, história de hipertensão).

Afeções musculoesqueléticas:

Frequência desconhecida: miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Até ao presente a experiência com a sobredosagem de pravastatina tem sido limitada. No caso de sobredosagem não há tratamento específico. No caso de sobredosagem o doente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte instituídas como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.7. Aparelho cardiovascular. Antidislipídicos, código ATC: C10AA03

Mecanismo de ação:

A pravastatina é um inibidor competitivo da redutase 3-hidroxi-3- metilglutarilcoenzima A (HMG-CoA), a enzima que catalisa a etapa precoce limitante da biossíntese do colesterol e produz o seu efeito redutor lipídico de dois modos. Primeiro, com a inibição competitiva específica e reversível da redutase HMG-CoA, produz uma redução modesta na síntese do colesterol intracelular. Tal resulta num aumento no número de recetores LDL na superfície da célula e na potenciação do catabolismo mediado por recetor e na depuração do colesterol-LDL circulante.

Segundo, a pravastatina inibe a produção de LDL pela inibição da síntese hepática de colesterol-VLDL, o precursor do colesterol-LDL.

Em indivíduos saudáveis e em doentes com hipercolesterolemia, a pravastatina sódica reduz os seguintes valores lipídicos: colesterol total, colesterol-LDL, apolipoproteína B, colesterol-VLDL e triglicéridos; enquanto são elevados o colesterol-HDL e a apolipoproteína A.

Eficácia clínica:

Prevenção primária

O "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que envolveu 6.595 doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 45 e 64 anos, com hipercolesterolemia moderada a grave (C-LDL: 155–232 mg/dl [4,0–6,0 mmol/l]) e sem história de enfarte do miocárdio, tratados durante uma média de 4,8 anos com uma dose diária de 40 mg de pravastatina ou de placebo, como adjuvante da dieta.

Nos doentes tratados com pravastatina, os resultados mostraram:

Uma diminuição no risco de mortalidade por doença coronária e de enfarte do miocárdio não fatal (redução de risco relativo RRR de 31%; $p = 0,0001$ com um risco absoluto de 7,9% no grupo placebo e 5,5% nos doentes tratados com pravastatina); os efeitos nas

taxas destes acontecimentos cardiovasculares cumulativos são logo evidentes após 6 meses de tratamento;

Uma diminuição no número total de mortes por um acontecimento cardiovascular (RRR 32%; $p = 0,03$);

Quando os fatores de risco foram tidos em consideração, foi também observada uma RRR de

24% ($p = 0,039$) na mortalidade total entre doentes tratados com pravastatina;

Uma diminuição no risco relativo para efetuar procedimentos de revascularização miocárdica (cirurgia coronária com enxerto arterial de bypass ou angioplastia coronária) em 37% ($p = 0,009$) e de angiografia coronária de 31% ($p = 0,007$).

O benefício do tratamento nos critérios acima mencionados é desconhecido nos doentes com idade superior a 65 anos, que não foram incluídos no estudo.

Na ausência de dados em doentes com hipercolesterolemia associada a um nível de triglicéridos superior a 6 mmol/l (5,3 g/l) após uma dieta de 8 semanas, neste estudo, o benefício do tratamento com pravastatina não foi estabelecido neste tipo de doentes.

Prevenção secundária

O "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) com o placebo em 9.014 doentes com idades entre os 31 e 75 anos, durante uma média de 5,6 anos, com níveis de colesterol sérico normal a elevado (colesterol total basal = 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterol total médio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), com

níveis de triglicéridos variável até 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e com história de enfarte do miocárdio ou de angina pectoris instável nos 3 a 36 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente o risco relativo de morte por doença cardíaca coronária em 24% ($p=0,0004$), com um risco absoluto de 6,4% no grupo placebo e 5,3% nos doentes tratados com pravastatina, o risco relativo de acontecimentos coronários (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do

miocárdio não fatal) em 24% ($p<0,0001$) e o risco relativo de enfarte do miocárdio fatal ou não fatal em 29% ($p<0,0001$). Nos doentes tratados com pravastatina, os resultados mostraram:

Uma redução no risco relativo de mortalidade total em 23% ($p<0,0001$) e mortalidade cardiovascular em 25% ($p<0,0001$);

Uma redução no risco relativo de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia coronária com enxerto de bypass ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 20% ($p<0,0001$);

Uma redução no risco relativo de acidente vascular cerebral em 19% ($p=0,048$).

O "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) na morte por doença cardíaca coronária e enfarte do miocárdio não fatal durante uma média de 4,9 anos em 4.159 doentes com idades entre os 21 e 75 anos, com

níveis de colesterol total normais (colesterol total médio basal < 240 mg/dl), que tiveram um enfarte do miocárdio nos 3 a 20 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu de modo significativo:

A taxa de um acontecimento coronário recorrente (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);

O risco relativo de realização de procedimentos de revascularização (cirurgia coronária com enxerto de bypass ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 27% ($p < 0,001$).

O risco relativo de acidente vascular cerebral foi também reduzido em 32% ($p = 0,032$) e o de acidente vascular cerebral ou acidente isquêmico transitório combinado em 27% ($p = 0,02$).

O benefício do tratamento nos critérios acima mencionados é desconhecido nos doentes com idade superior a 75 anos, que não foram incluídos nos estudos CARE e LIPID.

Na ausência de dados nos doentes com hipercolesterolemia associada a um nível de triglicéridos superior a 4 mmol/l (3,5 g/l) ou superior a 5 mmol/l (4,45 g/l), após uma dieta durante 4 ou 8 semanas, nos estudos CARE e LIPID, respetivamente, o benefício do tratamento com pravastatina não foi estabelecido neste tipo de doentes.

Nos estudos CARE e LIPID, cerca de 80% dos doentes tinham recebido ácido acetilsalicílico como parte do seu regime.

Transplante cardíaco e renal

A eficácia da pravastatina em doentes a receber um tratamento imunossupressor após:

- Transplante cardíaco foi determinada num estudo prospetivo, aleatorizado, controlado ($n = 97$). Os doentes foram tratados em simultâneo com pravastatina (20 mg – 40 mg) ou sem pravastatina, e um regime terapêutico imunossupressor padrão de ciclosporina, prednisona e azatioprina. O tratamento com a pravastatina reduziu significativamente a taxa de rejeição cardíaca com compromisso hemodinâmico ao fim de um ano, melhorou a sobrevivência ao fim de um ano ($p = 0,025$) e reduziu o risco de vasculopatia coronária no transplante conforme determinado por angiografia e autópsia ($p = 0,049$).

- Transplante renal foi determinada num estudo prospetivo, não controlado, não aleatorizado ($n = 48$) com a duração de 4 meses. Os doentes foram tratados em simultâneo com pravastatina (20 mg) ou sem pravastatina, e um regime terapêutico imunossupressor padrão de ciclosporina e prednisona. Nos doentes com transplante renal, a pravastatina reduziu significativamente a incidência de episódios de rejeição múltipla e a incidência de episódios agudos de rejeição provados por biópsia e o uso de injeções pulsáteis de prednisolona e Muromonab-CD3.

Crianças e adolescentes (8 a 18 anos de idade):

Foi realizado durante 2 anos um estudo em dupla ocultação, controlado com placebo, em 214 doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. As crianças (8 a 13 anos) foram aleatorizadas para receber o placebo (n=63) ou 20 mg diários de pravastatina (n=65) e os adolescentes (14 a 18 anos) foram aleatorizados para receber o placebo (n=45) ou 40 mg diários de pravastatina (n=41).

Os critérios para a inclusão no estudo incluíam um progenitor com diagnóstico clínico ou molecular de hipercolesterolemia familiar. O valor médio basal de colesterol-LDL foi de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l), respetivamente, nos grupos de pravastatina (intervalo: 151-405 mg/dl) [3,9-10,5 mmol/l] e de placebo (intervalo: 154-375 mg/dl) [4,0-9,7 mmol/l]. Na análise dos dados dos grupos de crianças e adolescentes observou-se uma redução percentual média significativa do colesterol-LDL (-22,9%) e também do colesterol total (-17,2%), semelhante à eficácia demonstrada em adultos com 20 mg de pravastatina.

O efeito do tratamento com a pravastatina foi semelhante nos dois grupos etários. O colesterol-LDL médio alcançado foi de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervalo: 67- 363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) no grupo da pravastatina em comparação com 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervalo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) no grupo do placebo. Nos indivíduos a receber pravastatina não foram observadas diferenças em nenhum dos parâmetros endócrinos monitorizados [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (sexo feminino) ou testosterona (sexo masculino)] em relação ao placebo. Não foram observadas diferenças no desenvolvimento, alterações no volume testicular ou diferenças no índice de Tanner em relação ao grupo do placebo. O poder deste estudo para detetar uma diferença entre os dois grupos de tratamento foi baixo.

Não foi estabelecida a eficácia a longo prazo da terapêutica com pravastatina na infância para reduzir a morbilidade e a mortalidade na idade adulta.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

A pravastatina é administrada por via oral na forma ativa. É absorvida rapidamente; os níveis séricos máximos são atingidos 1 a 1,5 hora após a administração. Em média, 34% da dose administrada por via oral é absorvida, com uma biodisponibilidade absoluta de 17%.

A presença de alimentos no trato gastrointestinal leva a uma redução na biodisponibilidade, mas o efeito da pravastatina na redução do colesterol é idêntico, quer seja administrada com ou sem alimentos.

Após a absorção, 66% da pravastatina sofre uma eliminação na primeira passagem através do fígado, o seu local de ação principal e o local principal de síntese do colesterol e de depuração do colesterol-LDL. Os estudos in vitro demonstraram que a pravastatina é transportada para os hepatócitos e em substancialmente menor quantidade para outras células.

Devido a este efeito substancial de primeira passagem no fígado, as concentrações plasmáticas de pravastatina têm somente um valor limitado na previsão do efeito de redução dos lípidos.

As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas.

Distribuição:

Cerca de 50% da pravastatina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

O volume de distribuição é de cerca de 0,5 l/kg.

Uma pequena quantidade de pravastatina passa para o leite humano materno.

Biotransformação e eliminação:

A pravastatina não é metabolizada de modo significativo pelo citocromo P450 nem parece ser um substrato ou um inibidor da glicoproteína-P, mas antes um substrato de outras proteínas de transporte.

Após a administração por via oral, 20% da dose inicial é eliminada na urina e 70% nas fezes. A semivida de eliminação plasmática da pravastatina por via oral é de 1,5 a 2 horas.

Após a administração intravenosa, 47% da dose é eliminada por excreção renal e 53% por excreção biliar e biotransformação. O principal produto de degradação da pravastatina é o metabolito isômero 3- α -hidroxi. Este metabolito tem desde a décima parte até à quadragésima parte da atividade inibidora da redutase da HMG-CoA do composto parente.

A depuração sistêmica da pravastatina é de 0,81 l/h/kg e a depuração renal é de 0,38 l/h/kg, indicando secreção tubular.

Populações em risco:

Doentes pediátricos: a C_{máx} e AUC média de pravastatina na população pediátrica, agregadas ao longo da idade e sexo, foram semelhantes aos valores observados em adultos após uma dose oral de 20 mg.

Falência hepática: a exposição sistêmica à pravastatina e metabolitos nos doentes com cirrose alcoólica é potenciada em cerca de 50% em comparação com doentes com função hepática normal.

Compromisso renal: não foram observadas modificações significativas em doentes com compromisso renal ligeiro. No entanto, insuficiência renal grave e moderada pode levar a um aumento de duas vezes da exposição sistêmica à pravastatina e metabolitos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva, não existem outros riscos para o doente que não sejam os esperados pelo seu mecanismo de ação.

Os estudos de dose repetida indicam que a pravastatina pode induzir vários graus de hepatotoxicidade e miopatia; no geral, os efeitos substanciais nestes tecidos apenas foram evidentes com doses 50 ou mais vezes a dose máxima em mg/kg no homem.

Os estudos de toxicologia genética in vitro e in vivo não mostraram evidência de potencial mutagénico.

Em ratinhos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, demonstrou, com a administração de doses de pravastatina de 250 e 500 mg/kg/dia (≥ 310 vezes a dose máxima em mg/kg no homem), aumentos estatisticamente significativos nas incidências de carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas, e de adenomas do pulmão apenas em fêmeas. Em ratos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, demonstrou, na dose de 100 mg/kg/dia (125 vezes a dose máxima em mg/kg no homem), um aumento estatisticamente significativo na incidência de carcinomas hepatocelulares, apenas em machos.

Quando administrado 5 mg a 45 mg/kg/dia de pravastatina a ratos jovens (4 a 80 dias de vida), foi observado um estreitamento do corpo caloso com níveis séricos de pravastatina de aproximadamente ≥ 1 vez (AUC) a dose máxima para crianças e adolescentes de 40 mg. Em níveis de pravastatina de cerca de ≥ 2 vezes (AUC) da dose humana de 40 mg, foram observadas alterações neurocomportamentais (resposta ao susto aumentada e aumento de erros na aprendizagem no labirinto de água). Não foi observado estreitamento do corpo caloso em ratos medicados com pravastatina (≥ 250 mg/kg/dia) a partir do 35º dia de vida e durante 3 meses, sugerindo uma sensibilidade aumentada em ratos mais jovens. A causa e o significado do estreitamento do corpo caloso e efeitos neurocomportamentais em ratos jovens são desconhecidas.

Os endpoints esperma alterado e fertilidade reduzida foram observados em machos com 335 vezes (AUC) a dose humana. Os níveis para os quais não foram observados efeitos nos endpoints de reprodução foram 1 (masculino) e 2 (feminino) vezes (AUC) a dose de 40 mg humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Lactose monohidratada
Óxido de magnésio pesado
Croscarmellose sódica
Óxido de ferro amarelo (E172)

Povidona K30
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Poliamida/Alumínio/PVC-Alumínio de 20 e 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registado no Infarmed I.P. com o nº xxxxxxxx, 10 mg blister de 20 unidades
Registado no Infarmed I.P. com o nº xxxxxxxx, 10 mg blister de 60 unidades
Registado no Infarmed I.P. com o nº xxxxxxxx, 20 mg blister de 20 unidades
Registado no Infarmed I.P. com o nº xxxxxxxx, 20 mg blister de 60 unidades
Registado no Infarmed I.P. com o nº xxxxxxxx, 40 mg blister de 60 unidades

APROVADO EM 26-07-2018 INFARMED

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO