

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, TITULARES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Comprimidos	Oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Comprimidos	Oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Comprimidos	Oral
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimidos	Oral
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimidos	Oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Finlandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Finlandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Comprimidos	Oral
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Comprimidos	Oral
Alemania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Comprimidos	Oral
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Oral
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Islandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Islandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Irlanda	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Comprimidos	Oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Comprimidos	Oral
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Comprimidos	Oral
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Comprimidos	Oral
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Comprimidos	Oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimidos	Oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimidos	Oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimidos	Oral
Países Bajos	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenaan 9	Selectine	10 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	NL-3447 GX Woerden				
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Comprimidos	Oral
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Comprimidos	Oral
Noruega	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Noruega	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Comprimidos	Oral
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Comprimidos	Oral
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	40 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Comprimidos	Oral
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Comprimidos	Oral
España	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Comprimidos	Oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la Autorización de Comercialización</u>	<u>Nombre arbitrario</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Suecia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Oral
Suecia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Comprimidos	Oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Comprimidos	Oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Comprimidos	Oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE PRAVACHOL Y DE LOS NOMBRES ASOCIADOS (véase Anexo I)

Cuestiones relativas a la calidad

No se identificaron problemas significativos relacionados con la calidad.

Se armonizaron los datos farmacéuticos recogidos en el RCP, excepto los apartados que debe introducir el Estado miembro a escala nacional cuando aplique el RCP armonizado (sección 6).

Cuestiones relativas a la eficacia

Las divergencias ya existentes entre los RCP de los Estados miembros de la UE eran, entre otras:

Sección 4.1 Indicaciones terapéuticas

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que justificara científicamente la información divergente de todos los Estados miembros y propusiera un texto común, especialmente con respecto al uso de Pravachol en:

Hipercolesterolemia aislada o mixta. Esta indicación está aprobada en todos los Estados miembros de la UE, Islandia y Noruega. Sin embargo, el texto (y, por tanto, el significado exacto) de la indicación aprobada es muy distinto en los diferentes resúmenes de las características del producto aprobados en cada país.

Prevención primaria de la Cardiopatía Coronaria. Esta indicación está aprobada sólo en algunos Estados miembros, mientras que en otros los datos se describen únicamente en la sección 5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Prevención secundaria de la Cardiopatía Coronaria. Esta indicación está aprobada en todos los Estados miembros, Islandia y Noruega. Sin embargo, el texto (y, por tanto, el significado exacto) de la indicación aprobada varía mucho de un Estado miembro a otro. Además, sólo en algunos Estados miembros está aprobada la indicación “frenar la progresión de la esclerosis de las arterias coronarias y reducir la incidencia de episodios cardiovasculares” dentro de la indicación de cardiopatía coronaria.

Por último, sólo en algunos Estados miembros está aprobada la indicación de *tratamiento de la hiperlipidemia tras el trasplante de órganos sólidos*. En algunos de ellos se ha restringido esta indicación al tratamiento después de un trasplante cardíaco o renal, mientras que en otros se ha restringido al tratamiento después de un trasplante cardíaco.

Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta

La 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 hipolipemiente por dos vías. En primer lugar, reduce ligeramente la síntesis del colesterol intracelular como consecuencia de la inhibición reversible y competitiva específica de la HMG-CoA reductasa. El resultado es un incremento del número de receptores LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por estos receptores y del aclaramiento del colesterol LDL circulante.

En segundo lugar, la pravastatina inhibe la producción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) al inhibir la síntesis hepática de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el precursor del colesterol LDL.

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

Prevención primaria de la cardiopatía coronaria

Esta indicación se basa en los resultados del estudio WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*).

WOSCOPS fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 6.595 pacientes varones de 45 a 64 años de edad con hipercolesterolemia moderada a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) y sin antecedentes de infarto de miocardio, 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 disminución 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); los efectos sobre las tasas acumuladas de estos episodios cardiovasculares fueron evidentes tras los 6 primeros meses de tratamiento;
- un descenso en el total de muertes por episodios cardiovasculares (RRR 32 %; $p = 0,03$);
- cuando se tuvieron en cuenta los factores de riesgo, también se observó una RRR del 24 % ($p = 0,039$) en la mortalidad total entre los pacientes tratados con pravastatina;
- una disminución del riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria o angioplastia coronaria) del 37 % ($p = 0,009$) y a angiografía coronaria del 31 % ($p = 0,007$).

No se conoce el beneficio del tratamiento sobre los criterios mencionados en pacientes mayores de 65 años, que no se incluyeron en el estudio. En el estudio no se estableció el beneficio del tratamiento con pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia asociada a un nivel de triglicéridos superior a 6 mmol/l (5,3 g/l) después de una dieta de 8 semanas.

Se han expresado reservas sobre la extrapolación de estos resultados a todos los pacientes con hipercolesterolemia, debido a la mortalidad ajustada por la edad que existía en los varones escoceses de 45 a 74 años de edad en el momento de realizar el estudio WOSCOPS, es decir, en 1990-1992. La mortalidad era la más alta de Europa, con 886 casos por 100.000 habitantes, en comparación con 330 casos por 100.00 habitantes en Francia y 542 casos por 100.000 habitantes en Bélgica.

Utilizando Bélgica como caso de estudio para un análisis del riesgo, se demostró que los varones escoceses participantes en el estudio WOSCOPS, pese a proceder de una población con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, no eran tan diferentes en cuanto al riesgo observado de los pertenecientes a otros países, como Bélgica, cuando se aplicaron los criterios de selección del estudio. Basándose en estos hallazgos generales, se concluyó que los resultados del estudio WOSCOPS en varones escoceses pueden extrapolarse a varones de otros países europeos. La generalización de estos resultados a la población femenina plantea más problemas, ya que en el estudio del caso belga no se investigó la posibilidad de extrapolar la disminución del riesgo relativo observada en el estudio WOSCOPS a otras poblaciones como las mujeres. Sin embargo, en el estudio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) y en el estudio LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), participaron tanto varones como mujeres.

El CPMP aceptó generalizar el uso de pravastatina a varones y mujeres con factores de alto riesgo cardiovascular, como antecedentes familiares de episodios cardiovasculares a temprana edad, tabaquismo continuado, hipertensión constante, diabetes mellitus y bajos niveles de colesterol HDL. Ahora bien, el CPMP no quiso incluir ninguna referencia al “procedimiento de revascularización del miocardio” puesto que las técnicas utilizadas dependen de la práctica médica y no pueden considerarse como un criterio de valoración estricto, a diferencia de los que sucede con los otros dos criterios: infarto de miocardio mortal y no mortal.

Finalmente, en la sección 4.1 se incluyó una referencia cruzada a la sección 5.1 Farmacodinamia, que describe la metodología y los resultados principales del estudio WOSCOPS, por considerarse que tal información debe recalcar a los médicos prescriptores para que sepan cuál es el beneficio real que pueden esperar de esa estatina en la mencionada indicación.

Prevención secundaria de la cardiopatía coronaria

Esta indicación se basa en los resultados de seis estudios controlados: PLAC I (*Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries*), PLAC II (*Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries*), REGRESS (*Regression Growth Evaluation Statin Study*), KAPS (*Kuopio Atherosclerosis Prevention Study*), CARE y LIPID.

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

- la tasa de episodios coronarios recurrentes (muerte por cardiopatía coronaria e infarto de miocardio no mortal) en un 24 % ($p=0,003$, 13,3 % en el grupo de placebo y 10,4 % en el grupo de pravastatina);
 - el riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización (cirugía de derivación coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 27 % ($p<0,001$).
- También se redujo el riesgo relativo de ictus en un 32 % ($p=0,032$), y el de la combinación de ictus y ataque isquémico transitorio (AIT) en un 27 % ($p=0,02$).

Basándose en el estudio CARE, se amplió la indicación de prevención secundaria para incluir la reducción de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares en pacientes de riesgo con niveles normales de colesterol.

LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que comparó los efectos de pravastatina (40 mg, una vez al día) con placebo durante un promedio de 5,6 años en 9.014 pacientes de edades comprendidas entre 31 y 75 años que tenían niveles de colesterol sérico normales o 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 niveles variables de triglicéridos de hasta 443 mg/dl [5,0 mmol/l] y que habían sufrido un infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 3-36 meses anteriores. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente el riesgo relativo de mortalidad por cardiopatía coronaria en un 24 % ($p=0,0004$, con un riesgo absoluto del 6,4 % en el grupo de placebo, y del 5,3 % en el grupo de pacientes tratados con pravastatina), el riesgo relativo de episodios coronarios (tanto de muerte por cardiopatía coronaria como de infarto de miocardio no mortal) en un 24 % ($p<0,0001$) y el riesgo de infarto de miocardio mortal o no mortal en un 29 % ($p<0,0001$). En los pacientes tratados con pravastatina, los resultados mostraron:

- una reducción del riesgo relativo de mortalidad total del 23 % ($p<0,0001$) y de mortalidad cardiovascular del 25 % ($p<0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria o angioplastia coronaria transluminal percutánea) del 20 % ($p<0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de ictus del 19 % ($p=0,048$).

Basándose en este estudio, se amplió la indicación de prevención secundaria para incluir a los pacientes con angina de pecho inestable.

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

Al no existir datos sobre los pacientes con hipercolesterolemia asociada a un nivel de triglicéridos superior a 4 mmol/l (3,5 g/l) o más de 5 mmol/l (4,45 g/l) después de una dieta de 4 u 8 semanas en los

estudios CARE y LIPID, respectivamente, no se ha establecido el beneficio del tratamiento con pravastatina en este grupo de pacientes.

El CPMP examinó más a fondo algunas cuestiones:

- *Necesidad de revascularización del miocardio (CARE, LIPID)*

En el estudio CARE, el tratamiento con pravastatina redujo significativamente la tasa de episodios coronarios recurrentes (muerte por causa coronaria o IM no mortal) en un 24 % ($p = 0,003$) y se asoció a una disminución del 14,1 % en la tasa de cirugía de derivación coronaria en el grupo de pravastatina, en comparación con el 18,8 % en el grupo placebo (cirugía de derivación coronaria o angioplastia). En el estudio LIPID se observó una disminución del 13 % en la revascularización miocárdica (cirugía de derivación coronaria o angioplastia) en el grupo de pravastatina, en comparación con el 15,7 % en el grupo placebo.

No obstante, en cuanto a la prevención primaria, el CPMP consideró que no debía hacerse referencia a la “revascularización del miocardio” en la sección de indicaciones, porque los efectos de la revascularización dependen de la práctica médica y deben considerarse como una consecuencia de la reducción del riesgo de infarto de miocardio.

- *Ictus, ataque isquémico transitorio*

Un grupo específico del Comité realizó un análisis por separado de los AIT (ictus transitorios) y ACV como criterios de valoración secundarios, en concepto de análisis *post-hoc* del estudio CARE. En dicho estudio, la población no se consideró representativa de una población con alto riesgo de ictus (prevalencia del 43 % de pacientes con hipertensión, en comparación con una tasa del 60 % en una población de riesgo). En el estudio LIPID se analizaron también los ictus y los ictus no hemorrágicos como criterios de valoración secundarios.

- *Reducción del número de ingresos hospitalarios*

En el estudio WOSCOPS se estudiaron los efectos del tratamiento con pravastatina sobre el número de ingresos hospitalarios (tanto en lo que respecta a su frecuencia como a su duración). El tratamiento con pravastatina no tuvo efecto alguno en las hospitalizaciones por causas no cardiovasculares, en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, se apreció una reducción significativa del 10,8 % en el número de ingresos hospitalarios por causas cardiovasculares (1.234 o el 28 % del total) en el grupo de pravastatina (IC 95 % [4-17,4], $p = 0,01$). En el estudio LIPID se realizó un análisis similar (días de estancia en el hospital y número de ingresos). Sin embargo, al tratarse de una población de prevención secundaria, se produjeron más ingresos por causas cardiovasculares. En el grupo de pravastatina hubo 12.516 días menos de estancia hospitalaria y 1.075 ingresos menos. El número medio de días de hospitalización por 100 persona-años de seguimiento en el grupo placebo fue de 349 días, en comparación con 296 días en el grupo de pravastatina (reducción del 15 %; $p < 0,001$). Esta diferencia se debió, en realidad, no tanto a unas hospitalizaciones más cortas, sino más frecuentes, en el grupo de pravastatina, puesto que la mediana del número de ingresos hospitalarios (dos) fue igual en los dos grupos.

Trasplantes de órganos sólidos

La hiperlipidemia es un problema habitual que aparece después de un trasplante y que, si no se trata, puede provocar la muerte o la pérdida del injerto por un proceso acelerado de aterosclerosis o morbilidad y mortalidad vascular generalizada.

El tratamiento de la hiperlipidemia postrasplante (HLPT) se ha convertido en el principal objetivo del control de los pacientes que reciben un trasplante, puesto que la mejora de los tratamientos inmunosupresores ha reducido significativamente los episodios de rechazo agudo. La HLPT suele aparecer entre 3 y 6 meses después de recibir el trasplante. Es una mezcla particularmente aterogénica de elevación de los niveles de colesterol LDL y colesterol VLDL. La incidencia es más elevada en los

pacientes que reciben un trasplante de corazón (80 %) y que necesitaban el trasplante por sufrir una enfermedad aterosclerótica en su corazón original. En todo caso, la HLPT es una entidad clínica diferenciada que se asocia al uso de inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina, y otros mediadores del proceso de rechazo como el sirolímús. Puesto que la pravastatina produce sólo un modesto aumento de su exposición en presencia de ciclosporina, parece ser la estatina adecuada para el tratamiento inicial de la HLPT.

- *Trasplante cardiaco*

Se ha realizado un estudio sobre el trasplante cardiaco (estudio de Kobashigawa). En este estudio abierto, los pacientes fueron asignados aleatoriamente, dos semanas después del trasplante, para recibir una dosis de 20 mg de pravastatina o placebo, aumentándose la dosis de pravastatina a 40 mg en caso de ser bien tolerada al cabo de 4 semanas (47 pacientes), además del tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, prednisona y azatioprina. Al cabo de dos meses, todos los pacientes estaban recibiendo la dosis de 40 mg de pravastatina.

Los resultados indican que, 12 meses después del trasplante, el grupo de pravastatina presentaba una DE media (+/-) de los niveles de colesterol inferior a la del grupo control (193 ± 36 frente a 248 ± 49 mg/dL, $p < 0,001$), una menor frecuencia de rechazo del trasplante cardiaco acompañado de compromiso hemodinámico (3 frente a 14 pacientes, $p = 0,005$), una mayor supervivencia (94 % frente a 78 %, $p = 0,025$) y una menor incidencia de vasculopatía coronaria en el trasplante, determinada mediante angiografía y autopsia (3 frente a 10 pacientes, $p = 0,049$). Además, en un subgrupo de pacientes, las determinaciones ecográficas intracoronarias al inicio del estudio y un año después del trasplante indicaron una progresión más lenta en el grupo de pravastatina en el grosor máximo de la íntima ($0,11 \pm 0,09$ mm frente a $0,23 \pm 0,16$ mm en el grupo control; $p = 0,002$).

La supervivencia fue un criterio de valoración objetivo y los hallazgos de la ecografía intracoronaria se interpretaron de forma enmascarada. Estos resultados demuestran que, si bien la pravastatina no modificó la incidencia global de rechazo del trasplante cardiaco, sí redujo la tasa de rechazo acompañado de compromiso hemodinámico, mejorando con ello la supervivencia.

Se realizó también un seguimiento de este estudio a cinco años. Después del primer año del estudio, el 71 % de los pacientes asignados a placebo pasaron a un tratamiento con pravastatina, decisión basada en los primeros resultados del estudio. La supervivencia a cinco años siguió siendo superior en el grupo de pravastatina, aumentando las divergencias respecto al primer año, y el área de la íntima de la placa se redujo significativamente en comparación con el área basal (véase tabla más adelante). El perfil de seguridad de la pravastatina fue similar al de placebo.

5 años		EIV delta (valor basal frente a 5 años)			
	supervivencia	ausencia de CCPT o muerte	AI (mm ²)	II	AL (mm ²)
Grupo de pravastatina	83 %	64 %	0,42*	0,06	-3,14
Grupo control	62 %	55 %	1,36	0,11	-3,49

* $P < 0,05$; EIV ecografía intravascular; AI área de la íntima; II índice de la íntima; AL área de la luz; CCPT cardiopatía coronaria postrasplante

En conclusión, el tratamiento con pravastatina poco después de un trasplante cardíaco parece tener efectos beneficiosos continuados sobre la supervivencia, el rechazo y la aparición de CCPT cinco años después del trasplante. La gran diferencia entre el grupo de pravastatina y el grupo control indica que la administración precoz de pravastatina parece importante para conseguir un buen resultado.

- *Trasplante renal*

Solo se ha realizado un estudio (Katznelson y cols.) sobre esta indicación. Se trata de un estudio abierto, prospectivo, realizado en 48 pacientes consecutivos que recibieron un trasplante renal de un cadáver (diseño similar al de los pacientes con trasplante cardíaco) y que fueron asignados de forma aleatoria para recibir alternativamente 20 mg de pravastatina en una sola dosis diaria (n=24) o placebo (grupo de control; n=24). Todos recibieron tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y prednisona. Los resultados del estudio indican que en los pacientes que reciben un trasplante renal y tratamiento precoz con pravastatina existe una menor tendencia al rechazo agudo y a complicaciones renales vasculares adicionales.

- *Trasplante hepático*

No se ha presentado ningún estudio que apoye la indicación después de un trasplante hepático. Por otra parte, el tratamiento de la hiperlipidemia postrasplante hepático no está bien documentado en la bibliografía médica.

Tras examinar la documentación presentada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Pravachol, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.1 Indicaciones terapéuticas es el siguiente:

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 (véase 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 (véase sección 5.1).

Postrasplante

Reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos sólidos (véanse secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

Sección 4.2. Posología y método de administración

Los Estados miembros han aprobado diferentes recomendaciones sobre la dosis de inicio, la dosis diaria, la posología en personas de edad avanzada y la posología en personas con alteración moderada de la función renal o hepática.

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que justificara científicamente la información divergente de todos los Estados miembros y un texto común propuesto, en especial en lo que respecta al intervalo de dosis diario.

Después de examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Pravachol, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.2 Posología es el siguiente:

4.2 Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con <(NOMBRE COMERCIAL)>, deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes deben someterse a una dieta estándar hipolipemiante, que deberá mantenerse durante el tratamiento.

<(NOMBRE COMERCIAL)> se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

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

Prevención cardiovascular: En todos los estudios de 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 (véase sección 4.5). Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica (véase sección 4.5).

Niños: La información sobre eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años es limitada; por lo tanto, no se recomienda la administración de <(NOMBRE COMERCIAL)> en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en estos pacientes a menos que haya factores de riesgo (véase sección 4.4 Trastornos musculares).

Insuficiencia renal o hepática: En pacientes con alteración moderada o grave de la función renal o con alteración hepática significativa se recomienda 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 hipolipemiante de <(NOMBRE COMERCIAL)> sobre el colesterol total y el colesterol LDL aumenta cuando se asocia a una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol). <(NOMBRE COMERCIAL)> debe administrarse una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina (véase sección 4.5).

Los pacientes que reciban tratamiento con ciclosporina, con o sin otros medicamentos inmunosupresores, deben comenzar con 20 mg de pravastatina una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución (véase sección 4.5).

- Cuestiones relativas a la seguridad

Sección 4.3 Contraindicaciones

Se pidió al titular de la autorización de comercialización que propusiera y justificara científicamente un enfoque comunitario, pues se consideró que el texto sobre las contraindicaciones difería en gran medida entre los Estados miembros, en especial con respecto a:

- su uso en niños
- alteración grave de la función renal
- enfermedad hepática
- embarazo
- lactancia
- miopatía

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Pravachol, se ha considerado que el texto más adecuado para la sección armonizada 4.3 Contraindicaciones es el siguiente: El texto aprobado para el RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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 (véase sección 4.4).
- Embarazo y lactancia (véase sección 4.6).

Sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tras examinar la documentación facilitada por el titular de la autorización de comercialización y evaluar las prácticas clínicas vigentes en la UE en relación con el uso de Pravachol, se ha aprobado el texto más adecuado para la sección armonizada 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo (véase el Anexo III): El texto del RCP armonizado no difiere tanto del RCP aprobado en la actualidad como para alterar significativamente la práctica clínica.

Todas las demás secciones del RCP han sido armonizadas a raíz del procedimiento de remisión (excepto la de Cuestiones administrativas, véase más adelante).

Finalmente, el CPMP ha considerado que todas las presentaciones pueden ser útiles para el tratamiento de los pacientes con las indicaciones aprobadas.

- Cuestiones administrativas

Las secciones del RCP que no han sido armonizadas y deben ser introducidas a escala nacional por el Estado miembro correspondiente al aplicar el RCP armonizado son: titular de la autorización de comercialización, número de autorización de comercialización, fecha de la primera autorización/renovación de la autorización, fecha de revisión del texto.

Consideraciones sobre el balance entre beneficio y riesgo

Basándose en la documentación remitida por el titular de la autorización de comercialización y los comentarios científicos formulados en el Comité, el CPMP ha considerado que el balance entre beneficio y riesgo de Pravachol es favorable para las siguientes indicaciones:

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 (véase 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 (véase sección 5.1).

Postrasplante

Reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos sólidos (véanse secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el ámbito de referencia ha sido la armonización de los resúmenes de las características de los productos;
- que se ha evaluado el resumen de las características del producto propuesto por los titulares de la autorización de comercialización sobre la base de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;

el CPMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto se incluye en el Anexo III del dictamen sobre Pravachol y los nombres asociados (véase Anexo I). Las principales divergencias establecidas al principio de la remisión han quedado resueltas.

ANEXO III

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

NOTA: ESTE RCP ES EL QUE ESTABA ANEXO A LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN CONFORME ESTA REMISIÓN EL TEXTO ERA CORRECTO EN ESE MOMENTO.

LA EMEA NO MANTIENE SUBSECUENTEMENTE CUALQUIER POSIBLE CAMBIO, Y PUEDE QUE NO REPRESENTA EL TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINACION DEL MEDICAMENTO

<(PRAVACHOL Y NOMBRES ASOCIADOS)> <(STRENGTH)> mg comprimidos
[Ver Anexo I. Rellenar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene <(STRENGTH)> mg de pravastatina sódica.
[Ver Anexo I. Rellenar a nivel nacional]
Lista de excipientes, ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

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 apartado 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 apartado 5.1).

Postrasplante

Reducción de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos sólidos. (ver apartados 4.2, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

<(TRADENAME)> se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de 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 en consecuencia. La dosis máxima es de 40 mg al día.

Prevención cardiovascular: en todos los estudios 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 apartado 4.5). Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica (ver apartado 4.5).

Niños: la información sobre eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años es limitada; por lo tanto, la administración de <(TRADENAME)> no se recomienda en estos pacientes.

Pacientes ancianos: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes a menos que haya factores de riesgo predisponentes (ver apartado 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 hipolipemiante de <(TRADENAME)> sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej., colestiramina, colestipol). <(TRADENAME)> debe administrarse o una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina (ver apartado 4.5).

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

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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 apartado 4.4).
- Embarazo y lactancia (ver apartado 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.

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

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, rabdomiolisis. 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 severos. 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 puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobinuria.

Parece que el riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada fármaco (debido a diferencias en la lipofilia y la farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para tener interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interaccionan. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. La coadministración de estatinas y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto podría deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para pravastatina (ver apartado 4.5). Cuando los síntomas musculares se asocian al tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

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 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, antecedentes personales o familiares 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 deberá instaurarse 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 por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con la estatina se debe interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos 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.

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 rabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina, debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (p. ej., gemfibrozilo, fenofibrato) (ver apartado 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 apartado 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 apartado 4.2).

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.

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 (por ejemplo, fluconazol).

En uno de los dos estudios de interacción con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la $C_{\text{máx}}$ (121%) de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la $C_{\text{máx}}$ (127%). Aunque no fueron modificaciones relevantes, se debe tener precaución especial cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina.

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

4.6 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. Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informar inmediatamente al médico y debe interrumpir el tratamiento con pravastatina, debido al posible riesgo para el feto.

Lactancia: en la leche humana se excreta una pequeña cantidad de pravastatina, por lo tanto pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver apartado 4.3).

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 aparecer mareo 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Ensayos clínicos: <(TRADE NAME)> 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 un porcentaje superior al 0,3% en el grupo pravastatina, en comparación con el grupo placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

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

Trastornos oculares:

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

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos renales y urinarios:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: alteraciones sexuales

Trastornos generales:

Poco frecuentes: fatiga

Acontecimientos de interés clínico especial

Músculo esquelético: en los estudios clínicos se han notificado efectos sobre el sistema músculo esquelético, por ejemplo, dolor músculoesquelético 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 CARE, WOSCOPS 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 apartado 4.4).

Efectos hepáticos: se han notificado elevaciones de las transaminasas séricas. En los tres estudios clínicos a largo plazo, controlados con placebo, CARE, WOSCOPS y LIPID, aparecieron anomalías 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 nervioso:

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

Trastornos del sistema inmunitario:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: rabdomiolisis, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía (ver apartado 4.4)

Casos aislados de trastornos tendinosos, alguna vez complicado con rotura.

4.9 Sobredosis

Existe experiencia limitada con la sobredosificación por pravastatina. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis. En caso de una sobredosis accidental, los pacientes deben ser tratados sintomáticamente y deben tomarse medidas de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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, 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 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 del 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 fue del 31%; $p = 0,0001$ con un riesgo absoluto del 7,9% en el grupo placebo, y del 5,5% en el grupo de pacientes tratados con pravastatina); los efectos sobre estos episodios cardiovasculares acumulados son evidentes tras los 6 primeros meses de tratamiento;
- un descenso en el total de muertes por episodios cardiovasculares (RRR 32%; $p = 0,03$);
- cuando se tuvieron en cuenta los factores de riesgo, también se observó una RRR del 24% ($p = 0,039$) en la mortalidad total entre los pacientes tratados con pravastatina;
- un descenso en el riesgo relativo de la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria) del 37% ($p = 0,009$) y de angiografía coronaria del 31% ($p = 0,007$).

Teniendo en cuenta los criterios anteriormente citados, no se conoce el beneficio del tratamiento en pacientes mayores de 65 años, ya que no pudieron ser incluidos en el estudio.

En ausencia de datos en pacientes con hipercolesterolemia asociada con un nivel de triglicéridos superior a 6 mmol/l (5,3 g/l) después de una dieta de 8 semanas, en este estudio, el beneficio del tratamiento de pravastatina no ha sido establecido en este 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 normales a elevados (colesterol total basal = 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterol total medio = 219 mg/dl [5,6 mmol/l]) y con niveles variables de triglicéridos de hasta 443 mg/dl [5,0 mmol/l] y que habían sufrido infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 3-36 meses anteriores. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente el riesgo relativo de muerte por cardiopatía coronaria en un 24% ($p = 0,0004$, con un riesgo absoluto del 6,4% en el grupo placebo, y del 5,3% en el grupo de pacientes tratados con pravastatina), el riesgo relativo de episodios coronarios (tanto de muerte por cardiopatía coronaria como infarto de miocardio no mortal) en un 24% ($p < 0,0001$) y el riesgo de infarto de miocardio mortal o no mortal en un 29% ($p < 0,0001$). En los pacientes tratados con pravastatina, los resultados mostraron:

- una reducción del riesgo relativo de mortalidad total del 23% ($p < 0,0001$) y de mortalidad cardiovascular del 25% ($p < 0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de derivación coronaria (bypass) o angioplastia coronaria transluminal percutánea) del 20% ($p < 0,0001$);
- una reducción del riesgo relativo de ictus del 19% ($p = 0,048$).

El estudio "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" fue un estudio 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 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 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.

Postrasplante 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 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.

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.

Metabolismo 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 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.

Población de riesgo:

Insuficiencia hepática: la exposición sistémica a pravastatina y sus metabolitos en pacientes con cirrosis alcohólica aumentó aproximadamente el 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 iguales o superiores 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

[Rellenar a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Rellenar a nivel nacional]

6.3 Período de validez

[Rellenar a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Rellenar a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

[Rellenar a nivel nacional]

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

[Rellenar a nivel nacional]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Rellenar a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

[Rellenar a nivel nacional]

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

[Rellenar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO