

ALLEGATO I

**LISTA DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DELLE
SPECIALITA' MEDICINALI, VIE DI SOMMINISTRAZIONE, TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, CONTENITORI E
CONTENUTO DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Compresse	Orale
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Compresse	Orale
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Compresse	Orale
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Compresse	Orale
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Compresse	Orale
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Compresse	Orale
Belgio	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Compresse	Orale
Belgio	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Compresse	Orale
Belgio	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185	Pravasine	40 mg	Compresse	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	B-1170 Bruxelles				
Danimarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Comprese	Orale
Danimarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprese	Orale
Danimarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprese	Orale
Finlandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprese	Orale
Finlandia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprese	Orale
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Comprese	Orale
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Comprese	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Francia	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Comprese	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Comprese	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Compresse	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Compresse	Orale
Germania	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Compresse	Orale
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Compresse	Orale
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Compresse	Orale
Grecia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Compresse	Orale
Islanda	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Compresse	Orale
Islanda	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Compresse	Orale
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Compresse	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Irlanda	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Compresse	Orale
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Compresse	Orale
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Compresse	Orale
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Compresse	Orale
Italia	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Compresse	Orale
Lussemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravastine	10 mg	Compresse	Orale
Lussemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravastine	20 mg	Compresse	Orale
Lussemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravastine	40 mg	Compresse	Orale
Paesi Bassi	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9	Selectine	10 mg	Compresse	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Paesi Bassi	NL-3447 GX Woerden				
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Comprese	Orale
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Comprese	Orale
Norvegia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprese	Orale
Norvegia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprese	Orale
Portogallo	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Comprese	Orale
Portogallo	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Comprese	Orale
Portogallo	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	40 mg	Comprese	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Comprese	Orale
Portogallo	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Comprese	Orale
Spagna	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Comprese	Orale

<u>Stato membro</u>	<u>Titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nomi di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprese	Orale
Svezia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprese	Orale
Regno Unito	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Comprese	Orale
Regno Unito	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Comprese	Orale
Regno Unito	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Comprese	Orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI PRAVACHOL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (vedi l'allegato I)

Aspetti relativi alla qualità

Non sono stati rilevati problemi significativi in relazione alla qualità.

Le informazioni farmaceutiche dell'RCP sono state uniformate, fatta eccezione per le sezioni che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione dell'RCP armonizzato (sezione 6).

Aspetti relativi all'efficacia

Le discrepanze riscontrate in passato negli RCP degli Stati membri europei riguardavano le seguenti sezioni:

Sezione 4.1 Indicazioni terapeutiche

È stato chiesto al titolare dell'AIC di proporre e di giustificare scientificamente un ampio approccio comune a livello europeo alla luce delle discrepanze esistenti tra le approvazioni nazionali sull'utilizzo di Pravachol nelle seguenti condizioni:

Ipercolesterolemia pura o mista. L'indicazione è stata approvata in tutti gli Stati membri dell'Unione europea nonché in Islanda e Norvegia. Tuttavia la formulazione (e perciò l'esatto significato) dell'indicazione approvata varia molto nei diversi riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati a livello nazionale.

Prevenzione primaria della malattia coronarica. In questo caso l'indicazione è stata approvata solo in alcuni Stati membri, mentre in altri i dati sono descritti soltanto nella sezione 5.1 relativa alle proprietà farmacodinamiche.

Prevenzione secondaria nella malattia coronarica. L'indicazione è stata approvata in tutti gli Stati membri dell'Unione europea nonché in Islanda e Norvegia. Tuttavia la formulazione (e perciò l'esatto significato) dell'indicazione è diversa da uno Stato membro all'altro. Inoltre, nel contesto dell'indicazione "malattia coronarica" il "rallentamento della progressione della sclerosi arteriosa e la riduzione di incidenza degli eventi cardiaci" sono stati approvati come indicazioni separate soltanto in alcuni Stati membri.

Infine, soltanto alcuni Stati membri hanno approvato l'indicazione relativa al "trattamento dell'iperlipidemia dopo il trapianto d'organo solido". Questa indicazione è stata limitata alla terapia dopo un trapianto cardiaco e renale in alcuni di questi Stati membri, mentre in altri è stata limitata solo alla terapia dopo un trapianto cardiaco.

Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista

La pravastatina è un inibitore competitivo della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il primo passaggio della biosintesi del colesterolo e che ne limita la velocità; essa produce il suo effetto ipolipemizzante in due modi. In primo luogo, l'inibizione competitiva reversibile e specifica dell'HMG-CoA reduttasi induce una modesta riduzione della sintesi intracellulare del colesterolo. Ciò causa un aumento del numero di recettori LDL sulla superficie cellulare e un maggior catabolismo mediato dal recettore con una clearance del colesterolo LDL circolante.

In secondo luogo, la pravastatina inibisce la produzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) inibendo la sintesi epatica di colesterolo legato alle lipoproteine a bassissima densità (VLDL), il precursore del colesterolo LDL.

Sia nei soggetti sani sia nei pazienti con ipercolesterolemia la pravastatina sodica riduce le seguenti frazioni lipidiche: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; il colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) e l'apolipoproteina A invece tendono ad aumentare.

Prevenzione primaria della malattia coronarica

Questa indicazione si basa sui risultati di uno studio sugli esiti della terapia, il WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study).

Lo studio WOSCOPS è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, effettuato su 6595 pazienti di sesso maschile, di età compresa tra i 45 e i 64 anni, affetti da ipercolesterolemia da moderata a grave (colesterolo LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto miocardico, trattati per un periodo medio di 4,8 anni con una dose di 40 mg al giorno di pravastatina o con placebo, in associazione a una terapia dietetica. Nei pazienti trattati con pravastatina si sono ottenuti i seguenti risultati:

- riduzione del rischio di mortalità per malattia coronarica e per infarto miocardico non fatale (la riduzione del rischio relativo [RRR] è stata del 31%; $p = 0,0001$ con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo placebo e 5,5% nei pazienti trattati con pravastatina); gli effetti sulle percentuali cumulative di eventi cardiovascolari si evidenziano già dopo 6 mesi di terapia;
- riduzione del numero totale di morti per un evento cardiovascolare (RRR del 32%; $p = 0,03$);
- riduzione del rischio relativo del 24% ($p = 0,039$) sulla mortalità totale osservata analizzando i fattori di rischio;
- riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione miocardica (intervento di bypass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ($p = 0,009$) e coronarografia del 31% ($p = 0,007$).

Il beneficio della terapia sui fattori sopra indicati non è noto nei pazienti ultrasessantacinquenni, poiché non è stato possibile inserire questi pazienti nello studio. In questo studio il beneficio della terapia con pravastatina non è stato stabilito nei pazienti con ipercolesterolemia associata a trigliceridemia superiore a 6 mmol/l (5,3 g/l) dopo una dieta di 8 settimane.

Sono state espresse riserve circa l'estrapolazione di questi risultati in tutti i pazienti con ipercolesterolemia, in considerazione della mortalità corretta per età negli scozzesi di sesso maschile tra 45 e 74 anni al momento dell'esecuzione del WOSCOPS, cioè tra il 1990 e il 1992. La mortalità è risultata la più alta in Europa con 886 casi per 100.000 rispetto ai 330 casi per 100.000 della Francia e ai 542 casi per 100.000 del Belgio.

Utilizzando il Belgio come modello di studio per l'analisi del rischio si è dimostrato che la popolazione di scozzesi di sesso maschile del WOSCOPS, anche se selezionati da una popolazione a maggior rischio di malattia cardiovascolare, non era così dissimile in termini di rischio rispetto ad altre nazioni come il Belgio quando si utilizzavano i criteri selettivi dello studio. Sulla base di questi dati si è concluso che i risultati del WOSCOPS negli scozzesi di sesso maschile si potessero estrapolare a tutti gli uomini di altre nazioni europee. La generalizzazione dei risultati alle donne era più problematica, in quanto lo studio belga sui casi clinici non aveva esaminato l'applicabilità della riduzione del rischio relativo osservata nello studio WOSCOPS ad altre popolazioni, come per esempio le donne. Tuttavia negli studi CARE (Cholesterol and Recurrent Events) e LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) sono stati inseriti sia uomini che donne.

Il CPMP concorda di generalizzare l'uso della pravastatina a uomini e donne ad alto rischio di patologie cardiovascolari come in caso di familiarità per eventi cardiovascolari precoci, persistenza dell'abitudine al fumo, ipertensione costante, diabete mellito, ridotti livelli di colesterolo HDL. Il CPMP tuttavia non intende includere un qualsiasi riferimento alle "procedure di rivascolarizzazione

miocardica”, poiché le tecniche utilizzate dipendono dalla pratica medica e non si possono considerare come validi endpoint, contrariamente ad altri due criteri, rappresentati dall’infarto miocardico fatale e non fatale.

Infine, nella sezione 4.1 è stato inserito un riferimento incrociato alla sezione 5.1 relativa alla farmacodinamica che descrive la metodologia e i principali risultati dello studio WOSCOPS, dato che si è ritenuto opportuno portare queste informazioni all’attenzione dei prescrittori per rendere noti i reali benefici prevedibili utilizzando le statine per questa indicazione.

Prevenzione secondaria della malattia coronarica

Questa indicazione si basa sui risultati di sei studi controllati: gli studi 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 e LIPID.

Lo studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) sulla mortalità per malattia coronarica e sull’infarto miocardico non fatale in media per 4,9 anni su 4159 pazienti, di età compresa tra i 21 ed i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo medio totale basale < 240 mg/dl) e con storia di infarto miocardico nei 3-20 mesi precedenti. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente:

- il tasso di recidive di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- il rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 27% ($p < 0,001$).

Anche il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ($p = 0,032$), mentre il rischio di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA) combinati è stato ridotto del 27% ($p = 0,02$).

Sulla base dei risultati dello studio CARE l’indicazione per la prevenzione secondaria è stata estesa a comprendere la riduzione degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti a rischio con colesterolemia normale.

Lo studio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) è uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che ha confrontato, per una durata media di 5,6 anni, gli effetti della pravastatina (40 mg una volta al giorno) rispetto al placebo su 9014 pazienti tra i 31 e i 75 anni di età, con colesterolemia da normale a elevata (colesterolo totale basale = 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo totale medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), con trigliceridemia variabile fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con storia di infarto miocardico o angina instabile nei 3-36 mesi precedenti. La terapia con pravastatina ha permesso di ottenere una riduzione significativa del rischio relativo di morte per malattia coronarica del 24% ($p = 0,0004$, con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatina), del rischio relativo di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ($p < 0,0001$) e del rischio relativo di infarto miocardico fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatina si sono ottenuti i seguenti risultati:

- riduzione del rischio relativo di mortalità totale del 23% ($p < 0,0001$) e di mortalità cardiovascolare del 25% ($p < 0,0001$);
- riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica transluminale percutanea) del 20% ($p < 0,0001$);
- riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p = 0,048$).

Sulla base dei dati di questo studio l’indicazione relativa alla prevenzione secondaria è stata estesa a comprendere i pazienti con angina instabile.

Il beneficio della terapia, secondo i criteri sopra indicati, non è noto nei pazienti di età superiore ai 75 anni, in quanto questi non sono stati inclusi negli studi CARE e LIPID.

Il beneficio della terapia con pravastatina non è stato stabilito, in mancanza di dati, nei pazienti ipercolesterolemici con trigliceridemia superiore a 3,5 g/l (4 mmol/l) o superiore a 4,45 g/l (5 mmol/l), rispettivamente negli studi CARE e LIPID, dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane.

Il CPMP ha discusso in modo più approfondito alcuni aspetti:

- *Necessità di un intervento di rivascolarizzazione miocardica (CARE, LIPID)*

Nello studio CARE la terapia con pravastatina ha permesso di ottenere una riduzione significativa del tasso di recidive di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto miocardico non fatale) del 24% ($p = 0,003$) ed era associata a una riduzione del tasso di interventi di bypass: 14,1% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al 18,8% del gruppo placebo (interventi di bypass o angioplastica). Anche nello studio LIPID si è osservata una riduzione degli interventi di rivascolarizzazione miocardica (bypass o angioplastica): 13% nel gruppo trattato con pravastatina rispetto al 15,7% del gruppo placebo.

Così come per la prevenzione primaria, tuttavia, il CPMP non condivide la menzione della "rivascolarizzazione miocardica" nella sezione relativa alle indicazioni, dato che i risultati della rivascolarizzazione dipendono dalla pratica medica e vanno considerati una conseguenza della riduzione del rischio di infarto miocardico.

- *Ictus, attacco ischemico transitorio*

Una commissione specifica del Comitato ha effettuato, come analisi post hoc dello studio CARE, un'analisi separata degli attacchi ischemici transitori e degli accidenti cerebrovascolari. In questo studio la popolazione non è stata considerata rappresentativa di una popolazione ad alto rischio di ictus (prevalenza del 43% di pazienti ipertesi rispetto al 60% in una popolazione a rischio). Nello studio LIPID è stata effettuata un'analisi degli ictus e degli ictus non emorragici considerati come criteri secondari.

- *Riduzione del numero dei ricoveri ospedalieri*

Lo studio WOSCOPS ha valutato l'effetto della terapia con pravastatina sul numero di ricoveri ospedalieri (in termini sia di frequenza sia di durata). Rispetto al gruppo placebo la terapia con pravastatina non influenzava i ricoveri ospedalieri in qualsiasi categoria senza problemi cardiovascolari. Tuttavia per le cause cardiovascolari (1234 ovvero il 28% del totale) si è assistito a una riduzione significativa del 10,8% dei ricoveri (IC al 95% [4-17,4], $p = 0,01$) nel gruppo della pravastatina. Un'analisi simile è stata effettuata nello studio LIPID (durata e numero di ricoveri). In questo caso, dato che si trattava di una popolazione in prevenzione secondaria, si sono verificati più ricoveri per cause cardiovascolari. Nel gruppo della pravastatina sono stati calcolati 12.516 giorni di ricovero in meno e 1075 ricoveri in meno. Il numero medio di giorni di ricovero per 100 pazienti/anno di follow-up nel gruppo placebo era 349 giorni rispetto ai 296 giorni del gruppo della pravastatina (una riduzione del 15%; $p < 0,001$). Di fatto, ciò era dovuto a ricoveri non più brevi ma più frequenti nel gruppo della pravastatina, dato che il numero medio di ricoveri (due) era lo stesso in entrambi i gruppi.

Trapianto d'organo solido

L'iperlipidemia è un problema frequente dopo un trapianto d'organo e, se non trattata, può portare a morte e/o perdita dell'organo trapiantato a causa di un processo aterosclerotico accelerato o di una morbidità e mortalità vascolare sistemica.

Il trattamento dell'iperlipidemia post-trapianto nella popolazione di trapiantati è diventata l'obiettivo terapeutico principale, poiché i progressi nella terapia immunosoppressiva hanno ridotto in modo significativo gli episodi di rigetto acuto. L'iperlipidemia post-trapianto si verifica tipicamente dopo 3-6 mesi dal trapianto. Si tratta di una miscela particolarmente aterogena di colesterolo LDL e VLDL elevati. L'incidenza è alta, soprattutto nei pazienti sottoposti a trapianto cardiaco (80%) che hanno avuto bisogno del trapianto a causa di una cardiopatia aterosclerotica sul cuore nativo. L'iperlipidemia

post-trapianto, tuttavia, è un'entità clinica distinta, che si associa all'uso di inibitori della calcineurina come la ciclosporina e ad altri mediatori del fenomeno di rigetto come il sirolimus. Dato che la pravastatina subisce solo un modesto aumento se associata a ciclosporina, essa sembra la statina adatta per la terapia iniziale dell'iperlipidemia post-trapianto.

- *Trapianto cardiaco*

È stato effettuato uno studio relativo ai trapianti cardiaci (studio di Kobashigawa). In questo studio aperto i pazienti sono stati randomizzati a pravastatina 20 mg o placebo entro due settimane dal trapianto; se ben tollerata, la dose di pravastatina era aumentata a 40 mg dopo 4 settimane (47 pazienti) in aggiunta alla terapia immunosoppressiva con ciclosporina, prednisone e azatioprina. Dopo due mesi tutti i pazienti assumevano 40 mg di pravastatina.

Dai risultati emerge che 12 mesi dopo il trapianto il gruppo della pravastatina aveva una colesterolemia media ($\pm$ DS) inferiore rispetto al gruppo di controllo (193 ± 36 rispetto a 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), minore frequenza di rigetto cardiaco associato a compromissione emodinamica (3 pazienti rispetto a 14, $p = 0,005$), maggiore sopravvivenza (94% rispetto a 78%, $p = 0,025$) e minore incidenza di vasculopatia coronarica dell'organo trapiantato, rilevata sia con angiografia che in sede autoptica (3 pazienti rispetto a 10, $p = 0,049$). Inoltre, in un sottogruppo di pazienti dello studio, le valutazioni con ecografia intracoronarica al basale e un anno dopo il trapianto hanno dimostrato una minor progressione dello spessore massimale dell'intima nel gruppo della pravastatina, $0,11 \pm 0,09$ mm rispetto a $0,23 \pm 0,16$ mm nel gruppo di controllo; $p = 0,002$).

La sopravvivenza rappresentava un endpoint oggettivo e i risultati dell'ecografia intracoronarica sono stati interpretati in cieco. Questi risultati hanno dimostrato che, se la pravastatina non modifica l'incidenza totale del rigetto cardiaco, essa riduce la frequenza del rigetto accompagnato a compromissione emodinamica, inducendo quindi una migliore sopravvivenza.

In questo studio è stato inoltre portato a termine un follow-up a 5 anni. Dopo il primo anno di studio il 71% dei pazienti trattati con placebo è passato alla pravastatina sulla base dei risultati preliminari. La sopravvivenza a 5 anni continua a essere superiore nel gruppo della pravastatina con maggior divergenza nella sopravvivenza rispetto al primo anno e lo strato intinale della placca è stato ridotto significativamente rispetto al basale per il singolo paziente (vedi la tabella riportata di seguito). Il profilo di sicurezza della pravastatina è risultato simile al placebo.

	5 anni		Differenza con IVUS (dal basale a 5 anni)		
	sopravvivenza	assenza di TCAD e/o morte	AI (mm ²)	II	AL (mm ²)
Gruppo pravastatina	83%	64%	0,42*	0,06	-3,14
Gruppo di controllo	62%	55%	1,36	0,11	-3,49

* $P < 0,05$; IVUS, ecografia intravascolare; AI, area intinale; II, indice intinale; AL, area del lume; TCAD, coronaropatia da trapianto

In conclusione, l'uso della pravastatina subito dopo il trapianto cardiaco pare avere effetti positivi persistenti sulla sopravvivenza, sul rigetto e sullo sviluppo di una coronaropatia da trapianto 5 anni dopo il trapianto stesso. L'ampio passaggio alla pravastatina da parte del gruppo di controllo suggerisce che un uso precoce di questo farmaco sia importante per un esito positivo.

- *Trapianto renale*

Relativamente a questa indicazione è stato eseguito soltanto uno studio (Katznelson et al.). In questo studio prospettico e non in cieco, eseguito su 48 cadaveri consecutivi di pazienti sottoposti a trapianto renale (una struttura simile allo studio effettuato sui pazienti sottoposti a trapianto cardiaco), i pazienti sono stati randomizzati alla terapia alternata con pravastatina 20 mg al giorno ($n = 24$) o placebo (gruppo di controllo; $n = 24$). Tutti i pazienti erano in terapia immunosoppressiva con ciclosporina e

prednisone. Dai risultati emerge che i pazienti sottoposti a trapianto renale e trattati precocemente con pravastatina hanno una minore tendenza al rigetto acuto e alle complicanze vascolari extrarenali.

- *Trapianto epatico*

Non è stato fornito alcuno studio a sostegno dell'indicazione dopo trapianto epatico. Inoltre il trattamento dell'iperlipidemia dopo il trapianto di fegato è scarsamente documentato in letteratura.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'AIC e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Pravachol è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per uniformare la sezione 4.1 relativa alle indicazioni:

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando sia risultata inadeguata la risposta alla dieta o ad altre terapie non farmacologiche (per esempio, esercizio fisico, riduzione del peso corporeo).

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a grave e ad alto rischio di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta (vedi la sezione 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto miocardico o angina instabile e con colesterolemia normale o elevata, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedi la sezione 5.1).

Post-trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti in terapia immunosoppressiva dopo trapianto d'organo solido (vedi le sezioni 4.2, 4.5 e 5.1).

Sezione 4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Gli Stati membri hanno approvato dosi raccomandate diverse a seconda di dose iniziale, dose giornaliera, dosaggio nell'anziano e dosaggio in caso di disfunzioni renali ed epatiche moderate.

È stato chiesto al titolare dell'AIC di motivare scientificamente le informazioni discordanti tra gli Stati membri e di giustificare una proposta di formulazione comune, soprattutto per quanto concerne il range di dosaggio terapeutico giornaliero.

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'AIC e un'analisi delle attuali pratiche cliniche diffuse nell'UE per quanto concerne l'uso di Pravachol è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per uniformare la sezione 4.2 relativa alla posologia:

4.2 Posologia e modalità di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con <(NOME COMMERCIALE)> dovranno essere escluse le cause secondarie di ipercolesterolemia e i pazienti dovranno essere sottoposti a una dieta ipolipemizzante standard da continuare durante il trattamento.

<(NOME COMMERCIALE)> è somministrato per via orale una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Ipercolesterolemia: il range di dosaggio raccomandato è 10-40 mg in un'unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana e l'effetto pieno a una data dose si ottiene entro quattro settimane; perciò si dovranno effettuare valutazioni periodiche del quadro lipidico e il dosaggio andrà adattato di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare: in tutti gli studi clinici sulla prevenzione di morbidità e mortalità l'unica dose iniziale e di mantenimento studiata è stata di 40 mg al giorno.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva a seguito di **trapianto d'organo** si raccomanda una dose iniziale di 20 mg al giorno (vedi sezione 4.5).

In base alla risposta dei parametri lipidici la dose può essere adattata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedi la sezione 4.5).

Bambini: la documentazione sull'efficacia e la sicurezza in pazienti di età inferiore ai 18 anni è limitata, quindi in questi pazienti l'uso di <(NOME COMMERCIALE)> non è raccomandato.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessario alcun adeguamento del dosaggio, a meno che siano presenti fattori di rischio predisponenti (vedi la sezione 4.4 relativa alle patologie muscolari).

Insufficienza renale o epatica: in pazienti con insufficienza renale moderata o grave o con insufficienza epatica significativa si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno. Il dosaggio deve essere adattato in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Terapia in associazione: gli effetti ipolipemizzanti di <(NOME COMMERCIALE)> su colesterolo totale e colesterolo LDL sono potenziati quando il farmaco è somministrato in associazione a una resina sequestrante gli acidi biliari (per esempio, colestiramina o colestipolo). <(NOME COMMERCIALE)> deve essere somministrato 1 ora prima o almeno 4 ore dopo la resina (vedi la sezione 4.5).

Per quanto riguarda i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatina una volta al giorno e il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedi la sezione 4.5).

- Aspetti relativi alla sicurezza

Sezione 4.3 Controindicazioni

È stato chiesto al titolare dell'AIC di proporre e di giustificare scientificamente un ampio approccio comune a livello europeo, dal momento che il testo relativo alle controindicazioni differiva notevolmente tra gli Stati membri, soprattutto per quanto riguarda:

- uso nei bambini
- grave insufficienza renale
- epatopatie
- gravidanza
- allattamento
- miopatie

Dopo aver valutato la documentazione fornita dal titolare dell'AIC e analizzato l'attuale pratica clinica diffusa nell'UE relativamente all'uso di Pravachol è stato elaborato il seguente testo, che si ritiene il più adatto per uniformare la sezione 4.3 relativa alle controindicazioni. La formulazione dell'RCP così armonizzato non presenta, rispetto ai testi degli RCP attualmente approvati, differenze tali da rendere necessarie modifiche importanti della pratica clinica:

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epatopatie in fase attiva, compreso l'aumento persistente delle transaminasi sieriche oltre 3 volte i limiti superiori della norma di natura non determinata (vedi la sezione 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedi la sezione 4.6).

Sezione 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dopo una valutazione della documentazione fornita dal titolare dell'AIC e un'analisi della pratica clinica corrente nell'Unione europea riguardo all'uso di Pravachol è stato approvato un testo che si ritiene il più adatto per uniformare la sezione 4.4 relativa alle avvertenze specifiche e alle precauzioni d'impiego (vedi l'allegato III). Il testo approvato nell'RCP uniformato non è tanto diverso dagli RCP attualmente approvati da modificare in maniera significativa la pratica clinica.

Tutte le altre sezioni dell'RCP sono state uniformate in seguito alla procedura di deferimento (a eccezione degli aspetti amministrativi, vedi oltre).

Infine il CPMP ritiene che tutte le presentazioni possano essere utili per la terapia dei pazienti relativamente alle indicazioni approvate.

- Aspetti amministrativi

Quelle che seguono sono altre sezioni dell'RCP che non sono state uniformate e che dovranno essere introdotte a livello nazionale dagli Stati membri al momento dell'adozione dell'RCP uniformato: titolare dell'AIC, numero dell'AIC, data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione, data di revisione del testo.

Considerazioni sul rapporto rischi/benefici

Sulla base della documentazione presentata dal titolare dell'AIC e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato il CPMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di Pravachol sia favorevole nella terapia per:

Ipercolesterolemia

Trattamento dell'ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando sia risultata inadeguata la risposta alla dieta o ad altre terapie non farmacologiche (per esempio, esercizio fisico, riduzione del peso corporeo).

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a grave e ad alto rischio di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta (vedi la sezione 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto miocardico o angina instabile e con colesterolemia normale o elevata, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedi la sezione 5.1).

Post-trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti in terapia immunosoppressiva dopo trapianto d'organo solido (vedi le sezioni 4.2, 4.5 e 5.1).

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL/DEI RIASSUNTO/I DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- lo scopo della procedura di ricorso era l'armonizzazione del Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- il Riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è stato valutato sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CPMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio, per le quali il Riassunto delle caratteristiche del prodotto figura nell'allegato III del parere del CPMP per Pravachol e denominazioni associate (vedi l'allegato I). Le principali differenze individuate all'avvio della procedura di deferimento sono state eliminate.

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<(TRADENAME)> <(STRENGTH)> mg compresse
[See Annex I. To be implemented nationally]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene <(STRENGTH)> mg di pravastatin sale sodico.
[See Annex I. To be implemented nationally]
Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni Terapeutiche

Ipercolesterolemia

Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, quando la risposta alla dieta o ad altri trattamenti non farmacologici (es.: esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) sia risultata inadeguata.

Prevenzione primaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con ipercolesterolemia da moderata a grave e ad alto rischio di primo evento cardiovascolare, in aggiunta alla dieta (vedere 5.1).

Prevenzione secondaria

Riduzione della mortalità e della morbidità cardiovascolare in pazienti con storia di infarto del miocardio o angina pectoris instabile e con livelli normali o elevati di colesterolo, in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio (vedere 5.1).

Post-trapianto

Riduzione dell'iperlipidemia post-trapianto in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo solido (vedere 4.2, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Prima di iniziare la terapia con <(TRADENAME)>, devono essere escluse cause secondarie di ipercolesterolemia ed i pazienti devono essere posti a dieta standard ipolipidemizzante da continuare durante il trattamento.

<(TRADENAME)> è somministrato per bocca una volta al giorno, preferibilmente la sera, con o senza cibo.

Ipercolesterolemia: l'intervallo di dosaggio raccomandato è 10-40 mg in unica somministrazione giornaliera. La risposta terapeutica si evidenzia entro una settimana ed il pieno effetto di una certa dose si ottiene entro quattro settimane, perciò si dovranno effettuare periodiche valutazioni del quadro lipidico ed il dosaggio deve essere aggiustato di conseguenza. La dose massima giornaliera è di 40 mg.

Prevenzione cardiovascolare: in tutti gli studi clinici di prevenzione di morbidità e mortalità, l'unica dose di partenza e di mantenimento studiata è stata di 40 mg giornalieri.

Dosaggio dopo trapianto: in pazienti in terapia immunosoppressiva, a seguito di trapianto d'organo, si raccomanda una dose di partenza di 20 mg al giorno (vedere 4.5).

In base alla risposta dei parametri lipidici, la dose può essere aggiustata fino a 40 mg sotto stretto controllo medico (vedere 4.5).

Bambini: la documentazione sull'efficacia e la sicurezza in pazienti di età inferiore ai 18 anni è limitata, quindi in questi pazienti l'uso di <(TRADENAME)> non è raccomandato.

Pazienti anziani: in questi pazienti non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio, a meno che non ci siano dei fattori di rischio predisponenti (vedere 4.4).

Insufficienza renale o epatica: in pazienti con insufficienza renale moderata o grave o con insufficienza epatica significativa, si raccomanda una dose iniziale di 10 mg al giorno. Il dosaggio deve essere aggiustato in base alla risposta dei parametri lipidici e sotto controllo medico.

Terapia concomitante: gli effetti ipolipidemizzanti di <(TRADENAME)> su colesterolo totale e colesterolo LDL sono potenziati quando somministrato in combinazione con una resina sequestrante gli acidi biliari (es.: colestiramina, colestipol). <(TRADENAME)> deve essere somministrato 1 ora prima o almeno 4 ore dopo la resina (vedere 4.5).

Per quanto riguarda i pazienti in terapia con ciclosporina, con o senza altri medicinali immunosoppressori, il trattamento deve iniziare con 20 mg di pravastatin una volta al giorno ed il progressivo aumento del dosaggio fino a 40 mg deve essere attuato con cautela (vedere 4.5).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Epatopatie in fase attiva inclusi innalzamenti persistenti di natura non accertata delle transaminasi sieriche eccedenti 3 volte i limiti superiori della norma (vedere 4.4).
- Gravidanza e allattamento (vedere 4.6).

4.4 Avvertenze speciali ed opportune precauzioni d'impiego

Pravastatin non è stato valutato su pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il trattamento non è adatto quando l'ipercolesterolemia è dovuta a colesterolo HDL elevato.

Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, la combinazione di pravastatin con fibrati non è raccomandata (vedere 4.5).

Disturbi epatici: così come per altri farmaci ipolipidemizzanti, sono stati descritti moderati incrementi delle transaminasi epatiche. Nella maggior parte dei casi, i livelli delle transaminasi epatiche sono tornati al loro valore basale senza dover interrompere il trattamento. Si deve fare particolare attenzione a quei pazienti che sviluppino aumenti dei livelli delle transaminasi e la terapia deve essere interrotta nel caso in cui gli aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e dell'aspartato aminotransferasi (AST) eccedano di 3 volte i limiti superiori della norma e siano persistenti.

Si dovrà usare cautela nel somministrare pravastatin a pazienti con storia di epatopatia o alcolismo.

Disturbi muscolari: come con altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), pravastatin è stato associato all'insorgenza di mialgia, miopatia e, molto raramente, rabdomiolisi. Una miopatia deve essere considerata in tutti i pazienti in terapia con statine che presentino sintomi muscolari di natura sconosciuta come dolore o tensione, debolezza muscolare o crampi muscolari. In tali casi si deve procedere al controllo dei livelli di creatin chinasi (CK) (vedere di seguito). La terapia con statine deve essere temporaneamente interrotta se i livelli di CK sono > 5 volte i limiti superiori della norma o in caso di sintomi clinici gravi. Molto raramente (in circa 1 caso su 100.000 paziente-anni) si è verificata rabdomiolisi, con o senza insufficienza renale secondaria. La rabdomiolisi è una condizione acuta, potenzialmente fatale, del muscolo scheletrico che si può sviluppare in qualsiasi momento durante il

trattamento ed è caratterizzata da distruzione massiva muscolare associata ad un aumento consistente di CK (di solito > 30 o 40 volte i limiti superiori della norma) che porta a mioglobinuria.

Il rischio di miopatia con l'uso delle statine sembra essere dipendente dall'esposizione e perciò può variare in relazione alle caratteristiche individuali dei farmaci (a causa di differenze della lipofilia e della farmacocinetica), compresi il dosaggio e il potenziale di interazione farmacologica. Sebbene non vi sia alcuna controindicazione muscolare alla prescrizione di una statina, alcuni fattori predisponenti possono aumentare il rischio di tossicità muscolare e perciò giustificare un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio ed un particolare controllo clinico. In tali pazienti è indicato il controllo di CK prima di iniziare il trattamento con le statine (vedere di seguito).

Il rischio e la gravità di disturbi muscolari durante la terapia con una statina sono aumentati dalla co-somministrazione di medicinali interagenti con essa. Occasionalmente l'uso dei soli fibrati è associato a miopatia. L'uso combinato di una statina con fibrati deve essere generalmente evitato. La co-somministrazione di statine ed acido nicotinico deve essere attuata con cautela. Un aumento nell'incidenza di miopatia è stato descritto anche in pazienti che ricevevano altre statine in combinazione con inibitori del metabolismo del citocromo P450. Ciò può risultare dalle interazioni farmacocinetiche che non sono state documentate per il pravastatin (vedere 4.5). Quando associati al trattamento con statine, i sintomi muscolari generalmente si risolvono con l'interruzione della terapia.

Livelli della creatin chinasi e loro interpretazione:

In pazienti asintomatici in terapia con statine non è raccomandato il controllo periodico dei livelli di creatin chinasi (CK) o di altri enzimi muscolari. Tuttavia, si raccomanda il controllo di CK prima di iniziare la terapia con una statina in pazienti con specifici fattori predisponenti ed in pazienti che hanno sviluppato sintomi muscolari durante terapia con una statina, come descritto di seguito. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte i limiti superiori della norma), questi dovranno essere misurati nuovamente da 5 a 7 giorni dopo per confermare i risultati. Una volta misurati, i livelli di CK devono essere interpretati nel contesto di altri fattori potenziali che possono causare danno muscolare transitorio, come esercizio strenuo o traumi muscolari.

Prima di iniziare il trattamento: si dovrà usare cautela in pazienti con fattori predisponenti come insufficienza renale, ipotiroidismo, storia pregressa di tossicità muscolare con una statina o con fibrati, storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari o alcolismo. In questi casi i livelli di CK dovranno essere misurati prima di iniziare la terapia. Si deve anche prendere in considerazione la misurazione dei livelli di CK prima di iniziare il trattamento nelle persone di età superiore ai 70 anni, soprattutto in presenza di altri fattori predisponenti in questa popolazione. Se i livelli basali di CK sono significativamente elevati (> 5 volte i limiti superiori della norma), il trattamento non deve essere iniziato ed i livelli dovranno essere misurati nuovamente dopo 5-7 giorni. I livelli basali di CK potranno anche essere utili come riferimento in caso di successivo aumento durante la terapia con la statina.

Durante il trattamento: i pazienti devono essere avvisati di riferire prontamente la comparsa di dolore, tensione, debolezza o crampi muscolari di natura sconosciuta. In questi casi devono essere misurati i livelli di CK. Se viene rilevato un livello di CK marcatamente elevato (> 5 volte i limiti superiori della norma), la terapia con la statina deve essere interrotta. Inoltre, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione se i sintomi muscolari sono gravi e causano disagio durante la giornata, anche se l'aumento di CK rimane ≤ 5 volte i limiti superiori della norma. Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK ritornano nella norma, si può considerare la reintroduzione della terapia con la statina al dosaggio più basso e sotto stretto controllo. Se in tali pazienti si sospetta un disturbo muscolare ereditario, la reintroduzione della terapia con la statina non è raccomandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Fibrati: l'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a miopatia. Quando i fibrati sono somministrati in associazione con altre statine è stato rilevato un aumentato rischio di eventi avversi a carico dell'apparato muscolare, inclusa la rabdomiolisi. Questi eventi avversi non possono essere esclusi con l'uso di pravastatin, per questo motivo l'uso combinato di pravastatin e fibrati (es.:

gemfibrozil, fenofibrato) deve essere generalmente evitato (vedere 4.4). Se questa combinazione è considerata necessaria, per i pazienti sottoposti a tale regime si richiede un attento controllo clinico e il controllo dei livelli di CK.

Colestiramina/Colestipol: quando somministrati contemporaneamente, si è osservata una diminuzione approssimativamente tra il 40 e il 50% della biodisponibilità del pravastatin. La somministrazione di pravastatin 1 ora prima o 4 ore dopo la colestiramina o 1 ora prima del colestipol non ha determinato diminuzioni significative dal punto di vista clinico nella biodisponibilità o nell'effetto terapeutico del pravastatin (vedere 4.2).

Ciclosporina: la contemporanea somministrazione di pravastatin e ciclosporina porta ad un aumento di circa 4 volte dell'esposizione sistemica al pravastatin. Tuttavia, in alcuni pazienti l'aumento dell'esposizione al pravastatin può essere maggiore. Si raccomanda un controllo clinico e biochimico dei pazienti in trattamento con questa combinazione (vedere 4.2).

Warfarin ed altri anticoagulanti orali: i parametri di biodisponibilità del pravastatin allo steady state non sono risultati alterati a seguito di somministrazione di warfarin. La somministrazione cronica dei due prodotti non ha causato alcun cambiamento nell'azione anticoagulante del warfarin.

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450: pravastatin non viene metabolizzato in maniera clinicamente significativa dal complesso del citocromo P450. Questo è il motivo per cui i farmaci che sono metabolizzati dal sistema del citocromo P450, o ne sono inibitori, possono essere aggiunti ad un regime stabile con pravastatin senza causare alterazioni significative dei livelli plasmatici di pravastatin, come è stato rilevato con le altre statine. L'assenza di interazione farmacocinetica significativa con pravastatin è stata dimostrata specificatamente per numerose sostanze, in particolare per quelle che sono substrati/inibitori del CYP3A4, come diltiazem, verapamil, itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi, succo di pompelmo e inibitori del CYP2C9 (es.: fluconazolo).

In uno dei due studi d'interazione con pravastatin ed eritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (70%) e della C_{max} (121%) del pravastatin. In uno studio simile con claritromicina è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'AUC (110%) e della C_{max} (127%). Sebbene questi siano cambiamenti minori, si deve fare attenzione nell'associare pravastatin ad eritromicina o claritromicina.

Altri farmaci: in studi d'interazione non sono state notate differenze statisticamente significative nella biodisponibilità quando pravastatin viene somministrato con acido acetilsalicilico, antiacidi (assunti 1 ora prima del pravastatin), acido nicotinico o probucol.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza: pravastatin è controindicato durante la gravidanza e deve essere somministrato alle donne in età fertile solo quando la gravidanza sia altamente improbabile e quando siano state informate del rischio potenziale. In caso di gravidanza pianificata o accertata, il medico deve essere immediatamente informato e la terapia con pravastatin deve essere interrotta a causa del potenziale rischio per il feto.

Allattamento: una piccola quantità di pravastatin è escreta nel latte umano, per tale motivo pravastatin è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere 4.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pravastatin non influisce o influisce in modo trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, quando si è alla guida di veicoli o si usano macchinari, si deve tenere in considerazione che, durante il trattamento, si possono verificare vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Studi clinici: <(TRADENAME)> è stato studiato al dosaggio di 40 mg in sette studi clinici randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo che hanno coinvolto più di 21.000 pazienti trattati con pravastatin (N= 10.764) o placebo (N= 10.719), che rappresentano più di 47.000 paziente-anni di esposizione al pravastatin. Più di 19.000 pazienti sono stati seguiti per una mediana di 4,8-5,9 anni.

Sono state riportate le seguenti reazioni avverse da farmaco; nessuna si è verificata ad una frequenza in eccesso dello 0,3% nel gruppo in trattamento con pravastatin rispetto al gruppo in trattamento con placebo.

Disordini del Sistema nervoso:

Non comune: vertigine, cefalea, disturbi del sonno, insonnia

Disturbi oculari:

Non comune: disturbi della visione (inclusa visione offuscata e diplopia)

Apparato gastrointestinale:

Non comune: dispepsia/bruciore, dolore addominale, nausea/vomito, costipazione, diarrea, flatulenza

Cute e annessi:

Non comune: prurito, rash, orticaria, alterazioni del cuoio capelluto/dei capelli (inclusa alopecia)

Sistema urinario:

Non comune: disturbi della minzione (inclusa disuria, pollachiuria, nicturia)

Disordini del Sistema riproduttivo e della mammella:

Non comune: disfunzione sessuale

Disordini generali:

Non comune: affaticabilità

Eventi di interesse clinico speciale

Muscolo scheletrico: negli studi clinici sono stati riportati effetti sul muscolo scheletrico, es.: dolore muscoloscheletrico inclusa artralgia, crampi muscolari, mialgia, debolezza muscolare ed elevati livelli di CK. La percentuale di mialgia (1,4% pravastatin vs 1,4% placebo) e di debolezza muscolare (0,1% pravastatin vs $< 0,1\%$ placebo) e l'incidenza dei livelli di CK > 3 volte i limiti superiori della norma e > 10 volte i limiti superiori della norma negli studi CARE, WOSCOPS e LIPID sono simili nei gruppi trattati con placebo (rispettivamente 1,6% pravastatin vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatin vs 1,0% placebo) (vedere 4.4).

Effetti epatici: sono stati riportati innalzamenti delle transaminasi sieriche. Nei tre studi clinici a lungo termine, controllati verso placebo, CARE, WOSCOPS e LIPID, si sono verificate marcate alterazioni nei livelli di ALT e AST (> 3 volte i limiti superiori della norma) ad una frequenza simile ($\leq 1,2\%$) in ambedue i gruppi di trattamento.

Esperienza successiva alla commercializzazione

In aggiunta a quanto sopra, successivamente alla commercializzazione di pravastatin sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Disordini del Sistema nervoso

Molto raro: polineuropatia periferica, in particolare in seguito all'utilizzo a lungo termine, parestesia

Sistema immunitario

Molto raro: reazioni di ipersensibilità: anafilassi, angioedema, sindrome lupus eritematoso simile

Apparato gastrointestinale

Molto raro: pancreatite

Sistema epatobiliare

Molto raro: ittero, epatite, necrosi epatica fulminante

Apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Molto raro: rabdomiolisi che può essere associata a insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria, miopatia (vedere 4.4)

Casi isolati di disturbi tendinei, a volte complicati da rottura.

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi si hanno esperienze limitate di sovradosaggio da pravastatin. In caso di sovradosaggio non esiste un trattamento specifico. In questo caso, il paziente deve essere trattato dal punto di vista sintomatico e con appropriate misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti ipolipidemizzanti, riduttori del colesterolo e dei trigliceridi, inibitori dell'HMG-CoA reduttasi; codice ATC: C10AA03

Meccanismo d'azione:

Pravastatin è un inibitore competitivo del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, l'enzima che catalizza il passaggio precoce che limita la velocità nella biosintesi del colesterolo, e produce il suo effetto ipolipidemizzante in due modi. Primo, attraverso una inibizione competitiva specifica e reversibile dell'HMG-CoA reduttasi, pravastatin produce una modesta riduzione della sintesi del colesterolo intracellulare. Questo porta ad un aumento del numero dei recettori LDL sulla superficie della cellula ed aumenta il catabolismo mediato dal recettore e l'eliminazione del colesterolo LDL circolante.

Secondo, pravastatin inibisce la produzione di LDL inibendo la sintesi epatica del colesterolo VLDL, precursore del colesterolo LDL.

Sia in soggetti sani che in pazienti con ipercolesterolemia, pravastatin sale sodico ha abbassato i seguenti valori lipidici: colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B, colesterolo VLDL e trigliceridi; mentre sono risultati elevati il colesterolo HDL e l'apolipoproteina A.

Efficacia clinica:

Prevenzione primaria

Il "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" è stato uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 6.595 pazienti maschi di età compresa tra 45 e 64 anni con ipercolesterolemia da moderata a grave (colesterolo LDL = 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e senza storia di infarto del miocardio, trattati per una durata media di 4,8 anni ad un dosaggio di 40 mg una volta al giorno di pravastatin o di placebo in aggiunta alla dieta. Nei pazienti trattati con pravastatin i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio di morte per malattia coronarica e infarto del miocardio non fatale (la riduzione del rischio relativo RRR è stata del 31%; $p = 0,0001$ con un rischio assoluto del 7,9% nel gruppo placebo e del 5,5% nei pazienti trattati con pravastatin); gli effetti sull'incidenza di questi eventi cardiovascolari cumulativi si sono evidenziati già dopo sei mesi di trattamento;
- una riduzione nel numero totale di morti per un evento cardiovascolare (RRR 32%; $p = 0,03$);
- che tenendo in considerazione i fattori di rischio, si osserva anche, tra i pazienti trattati con pravastatin, una RRR di morte per tutte le cause del 24% ($p = 0,039$);
- una riduzione nel rischio relativo di sottoporre il paziente a procedure di rivascolarizzazione miocardica (bypass coronarico o angioplastica coronarica) del 37% ($p = 0,009$) e di angiografia coronarica del 31% ($p = 0,007$).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 65 anni, in quanto non si è potuto includerli nello studio.

Data la mancanza di dati su pazienti con ipercolesterolemia associata a livelli di trigliceridi superiori a 5,3 g/l (6 mmol/l) dopo una dieta di 8 settimane, in questo studio il beneficio del trattamento con pravastatin non è stato stabilito in questo tipo di pazienti.

Prevenzione secondaria

Lo studio "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease" (LIPID) è stato uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatin (40 mg una volta al giorno) con placebo su 9.014 pazienti, tra i 31 e i 75 anni di età, per una durata media di 5,6 anni, con colesterolemia da normale a elevata (colesterolo totale basale = 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterolo totale medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) e con livelli variabili dei trigliceridi fino a 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e con storia di infarto del miocardio o di angina pectoris instabile nei precedenti 3-36 mesi. Il trattamento con pravastatin ha ridotto significativamente il rischio relativo di morte per malattia coronarica del 24% ($p = 0,0004$, con un rischio assoluto del 6,4% nel gruppo placebo e del 5,3% nei pazienti trattati con pravastatin), il rischio relativo di eventi coronarici (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ($p < 0,0001$) ed il rischio relativo di infarto del miocardio fatale o non fatale del 29% ($p < 0,0001$). Nei pazienti trattati con pravastatin, i risultati hanno mostrato:

- una riduzione del rischio relativo di morte per tutte le cause del 23% ($p < 0,0001$) e di morte per cause cardiovascolari del 25% ($p < 0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione del miocardio (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 20% ($p < 0,0001$);
- una riduzione del rischio relativo di ictus del 19% ($p = 0,048$).

Lo studio "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha confrontato gli effetti di pravastatin (40 mg una volta al giorno) sulla morte per malattia coronarica e sull'infarto miocardico non fatale per una media di 4,9 anni su 4.159 pazienti, di età compresa tra i 21 ed i 75 anni, con colesterolemia totale normale (colesterolo medio totale basale < 240 mg/dl), con storia di infarto del miocardio nei precedenti 3-20 mesi. Il trattamento con pravastatin ha ridotto significativamente:

- l'incidenza di eventi coronarici ricorrenti (morte per malattia coronarica o infarto del miocardio non fatale) del 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatin 10,4%);
- il rischio relativo di ricorso a procedure di rivascolarizzazione (bypass coronarico o angioplastica coronarica percutanea transluminale) del 27% ($p < 0,001$).

Anche il rischio relativo di ictus è stato ridotto del 32% ($p = 0,032$) ed il rischio di ictus o di attacco ischemico transitorio (TIA) combinati è stato ridotto del 27% ($p = 0,02$).

Il beneficio del trattamento, secondo i criteri sopra indicati, non è noto in pazienti di età superiore ai 75 anni, in quanto non si è potuto includerli negli studi CARE e LIPID.

In assenza di dati su pazienti ipercolesterolemici con livelli di trigliceridi rispettivamente maggiori di 3,5 g/l (4 mmol/l) o maggiori di 4,45 g/l (5 mmol/l) rispettivamente negli studi CARE e LIPID, dopo un regime dietetico di 4 o 8 settimane, il beneficio del trattamento con pravastatin su detti pazienti non è stato stabilito.

Negli studi clinici CARE and LIPID, circa l'80% dei pazienti ha assunto acido acetilsalicilico come parte del loro trattamento.

Trapianto cardiaco e renale

L'efficacia del pravastatin in pazienti in trattamento con immunosoppressori a seguito di:

- trapianto di cuore, è stata accertata in uno studio prospettico, randomizzato e controllato (n = 97). I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatin (20-40 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina, prednisone e azatioprina. Il trattamento con pravastatin ha ridotto significativamente l'incidenza di rigetto cardiaco con compromissione emodinamica a un anno, ha aumentato la sopravvivenza ad un anno ($p = 0,025$), ed ha abbassato il rischio di vasculopatia coronarica durante il trapianto come dimostrato dall'angiografia e dall'autopsia ($p = 0,049$).
- trapianto renale, è stato valutato in uno studio prospettico, non controllato, non randomizzato (n = 48) della durata di 4 mesi. I pazienti sono stati trattati simultaneamente con pravastatin (20 mg) o meno e un regime standard immunosoppressivo di ciclosporina e prednisone. In pazienti sottoposti a trapianto renale pravastatin ha ridotto significativamente sia l'incidenza di episodi di rigetto multiplo, che l'incidenza di episodi di rigetto acuto confermati dalla biopsia e l'uso di iniezioni intermittenti sia di prednisolone che di Muromonab-CD3.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Pravastatin è somministrato per bocca nella sua forma attiva. Viene rapidamente assorbito ed i livelli di picco sierico sono raggiunti dopo 1-1,5 ore dall'ingestione. In media viene assorbito il 34% della dose somministrata per bocca, con una biodisponibilità assoluta del 17%.

La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale porta ad una riduzione della biodisponibilità, ma l'effetto ipocolesterolemizzante del pravastatin è identico sia che esso venga assunto con o senza cibo.

Dopo l'assorbimento, il 66% del pravastatin subisce una prima estrazione dal circolo a livello epatico, che è il principale sito della sua azione e il principale sito della sintesi del colesterolo e della eliminazione del colesterolo LDL. Studi *in vitro* hanno dimostrato che pravastatin viene trasportato negli epatociti e, in misura sostanzialmente minore, nelle altre cellule.

Alla luce di questo sostanziale primo passaggio attraverso il fegato, le concentrazioni plasmatiche del pravastatin hanno solo un valore limitato nel predire un effetto ipolipidemizzante.

Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alle dosi somministrate.

Distribuzione:

Circa il 50% del pravastatin presente in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

Il volume di distribuzione è di circa 0,5 l/kg.

Una piccola quantità di pravastatin passa nel latte umano.

Metabolismo ed eliminazione:

Pravastatin non viene significativamente metabolizzato dal citocromo P450 né sembra essere un substrato o un inibitore della P-glicoproteina ma piuttosto un substrato di altre proteine di trasporto.

Dopo somministrazione orale, il 20% della dose iniziale è eliminato con le urine ed il 70% con le feci. L'emivita plasmatica di eliminazione del pravastatin orale è compresa tra un'ora e mezzo e due ore.

Dopo somministrazione endovenosa, il 47% della dose viene eliminata per escrezione renale ed il 53% per escrezione biliare e biotrasformazione. Il prodotto principale della degradazione del pravastatin è il metabolita isomerico 3- α -idrossi. Questo metabolita possiede un'attività di inibizione dell'HMG-CoA riduttasi da un decimo ad un quarantesimo del composto originale.

La clearance sistemica del pravastatin è 0,81 l/h/kg e la clearance renale è 0,38 l/h/kg indicando una secrezione tubulare.

Popolazioni a rischio:

Insufficienza epatica: l'esposizione sistemica al pravastatin ed ai suoi metaboliti in pazienti con cirrosi alcolica è aumentata di circa il 50% rispetto a pazienti con normale funzione epatica.

Insufficienza renale: non è stata rilevata alcuna modificazione significativa in pazienti con insufficienza renale lieve. Tuttavia, l'insufficienza renale grave e moderata possono condurre ad un aumento di due volte dell'esposizione sistemica al pravastatin ed ai suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e tossicità sulla riproduzione, non ci sono altri rischi per il paziente, oltre quelli attesi, dovuti al meccanismo d'azione farmacologico.

Studi a dosi ripetute indicano che pravastatin può indurre vari gradi di epatotossicità e miopatia; in generale, effetti sostanziali su questi tessuti sono stati evidenti solo a dosi 50 volte o più della massima dose nell'uomo in mg/kg.

Negli studi *in vitro* ed *in vivo* di tossicologia genetica non è stata rilevata evidenza di potenziale mutageno.

In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui topi utilizzando pravastatin a dosi di 250 e 500 mg/kg/die (≥ 310 volte la dose massima nell'uomo in mg/kg), sono stati rilevati incrementi statisticamente significativi nell'incidenza di carcinomi epatocellulari in maschi e femmine e, solo nelle femmine, di adenomi polmonari. In uno studio di cancerogenicità condotto per 2 anni sui ratti, ad un dosaggio di 100 mg/kg/die (125 volte la massima dose nell'uomo in mg/kg), è stato dimostrato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza di carcinomi epatocellulari solo nei maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

[to be implemented nationally]

6.2 Incompatibilità

[to be implemented nationally]

6.3 Periodo di validità

[to be implemented nationally]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[to be implemented nationally]

6.5 Natura e contenuto del contenitore

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[to be implemented nationally]

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

[to be implemented nationally]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[to be implemented nationally]

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[to be implemented nationally]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[to be implemented nationally]

10. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE (PARZIALE) DEL TESTO