

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Via oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Comprimidos	Via oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Comprimidos	Via oral
Austria	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Comprimidos	Via oral
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimidos	Via oral
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimidos	Via oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Via oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Dinamarca	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Finlândia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Finlândia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
França	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Comprimidos	Via oral
França	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Comprimidos	Via oral
Alemanha	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Grécia	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Islândia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Comprimidos	Via oral
Irlanda	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Comprimidos	Via oral
Itália	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimidos	Via oral
Luxemburgo	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimidos	Via oral
Países Baixos	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9	Selectine	10 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	NL-3447 GX Woerden				
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Comprimidos	Via oral
	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Noruega	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via 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	Via 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	Via 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	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Via de administração</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	Via 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	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Espanha	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	40 mg	Comprimidos	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Denominações</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimidos	Via oral
Suécia	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Comprimidos	Via oral
Reino Unido	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Comprimidos	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO PRAVACOL E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (consultar o Anexo I)

Questões relativas à qualidade

Não foram identificados quaisquer problemas de qualidade significativos.

As especificidades farmacêuticas do RCM foram harmonizadas, excepto as secções a serem introduzidas localmente pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado (secção 6).

Questões relativas à eficácia

As divergências que existiam previamente ao nível dos RCM dos Estados-Membros da UE incluíam:

Secção 4.1 Indicações Terapêuticas

Foi solicitado ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, uma vez que existiam divergências entre as aprovações nacionais relativamente ao uso do Pravacol no que respeita a:

Hipercolesterolemia isolada ou mista. Esta indicação foi aprovada por todos os Estados-Membros da UE, Islândia e Noruega. Contudo, o texto (e por conseguinte, o significado exacto) da indicação aprovada é muito diferente nos diversos resumos das características do medicamento aprovados ao nível nacional.

Prevenção primária na Doença Cardíaca Coronária. Esta indicação foi aprovada como indicação apenas em determinados Estados-Membros. Noutros Estados-Membros os dados apenas estão descritos na secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas.

Prevenção secundária na Doença Cardíaca Coronária. Esta indicação foi aprovada em todos os Estados-Membros, Islândia e Noruega. Contudo, o texto (e por conseguinte, o significado exacto) da indicação era diferente de Estado-Membro para Estado-Membro. Além disso, na indicação Doença Cardíaca Coronária, “*maior lentidão na progressão da aterosclerose e redução da incidência de eventos cardíacos*” foram aprovadas como indicações separadas apenas nalguns Estados-Membros.

Finalmente, apenas alguns Estados-Membros aprovaram uma indicação no *tratamento da hiperlipidemia após transplante de órgão sólido*. Esta indicação foi restringida a um tratamento após transplante cardíaco e renal em alguns destes Estados-Membros e foi restringida a um tratamento após transplante cardíaco noutros Estados-Membros.

Hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista

A pravastatina é um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima que cataliza a etapa precoce limitante da biossíntese do colesterol, e produz o seu efeito redutor lipídico de dois modos. Inicialmente, com a inibição competitiva específica e reversível da HMG-CoA redutase, produz uma redução modesta na síntese do colesterol intracelular. Tal resulta num aumento do número de receptores-LDL na superfície das células e na potenciação do catabolismo mediado por receptor e na depuração do colesterol-LDL circulante.

Em segundo lugar, a pravastatina inibe a produção de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) através da inibição da síntese hepática de colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), o precursor do colesterol-LDL.

A pravastatina sódica reduz os seguintes valores lipídicos, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com hipercolesterolemia: colesterol total, colesterol-LDL, apolipoproteína B, colesterol-VLDL e triglicéridos; enquanto aumenta os valores do colesterol de lipoproteínas de elevada densidade (HDL) e a apolipoproteína A.

Prevenção primária da doença cardíaca coronária

Esta indicação baseia-se nos resultados de um estudo - WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*).

O «West of Scotland Coronary Prevention Study» (WOSCOPS) foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que envolveu 6 595 doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 45 e os 64 anos, com hipercolesterolemia moderada a grave (C-LDL: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) e sem história de enfarte do miocárdio, tratados durante uma média de 4,8 anos com uma dose diária de 40 mg de pravastatina ou de placebo, como adjuvante da dieta. Nos doentes tratados com pravastatina, os resultados demonstraram:

- uma diminuição no risco de mortalidade por doença coronária e por enfarte do miocárdio não fatal (a redução de risco relativo RRR foi de 31%; $p = 0,0001$ com um risco absoluto de 7,9% no grupo placebo e 5,5% nos doentes tratados com pravastatina); os efeitos nas taxas destes eventos cardiovasculares cumulativos são evidentes logo após 6 meses de tratamento;
- uma diminuição no número total de mortes devidas a um evento cardiovascular (RRR 32%; $p = 0,03$);
- quando os factores de risco foram tidos em consideração, foi também observada uma RRR de 24% ($p = 0,039$) na mortalidade total entre doentes tratados com pravastatina;
- uma diminuição no risco relativo de realização de procedimentos de revascularização miocárdica (cirurgia coronária com enxerto de *bypass* ou angioplastia coronária) em 37% ($p = 0,009$) e de angiografia de 31% ($p = 0,007$).

O benefício do tratamento nos critérios acima mencionados é desconhecido nos doentes com idade superior a 65 anos, que não foram incluídos no estudo. Neste estudo, o benefício do tratamento com pravastatina não foi estabelecido em doentes com hipercolesterolemia associada com um nível de triglicéridos superior a 6 mmol/l (5,3 g/l) após uma dieta de 8 semanas.

Foram expressas reservas quanto à extrapolação destas descobertas para todos os doentes com hipercolesterolemia devido à mortalidade ajustada à idade em indivíduos escoceses do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 45 e os 74 anos no período em que o WOSCOPS foi realizado, *i.e.*, 1990-1992. A taxa de mortalidade foi a mais elevada da Europa, com 886 casos por 100 000 comparada com 330 casos por 100 000 em França e 542 casos por 100 000 na Bélgica.

Ao utilizar a Bélgica como estudo de casos para uma análise de riscos, ficou demonstrado que a população masculina escocesa do WOSCOPS, embora seleccionada numa população com um risco mais elevado de doenças cardiovasculares, não era tão diferente, em termos de risco observado, de outros países, tais como a Bélgica, quando se utilizavam os critérios de selecção do estudo. Com base nos resultados gerais, concluiu-se que as descobertas do WOSCOPS observadas nos indivíduos escoceses do sexo masculino podiam ser extrapoladas para indivíduos do sexo masculino de outros países europeus. A generalização destes resultados para as mulheres foi mais problemática, uma vez que o estudo de casos na Bélgica não investigou a aplicabilidade da redução de risco relativo observada no estudo WOSCOPS a outras populações, tais como as mulheres. Contudo, os estudos CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) e LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) também incluíram tanto homens como mulheres.

O CPMP concordou em generalizar o uso da pravastatina a indivíduos do sexo masculino e feminino que apresentam elevado risco de eventos cardiovasculares, tais como antecedentes familiares de eventos cardiovasculares precoces, tabagismo crónico, hipertensão constante, diabetes *mellitus*, baixos níveis de colesterol HDL. Contudo, o CPMP não quis incluir qualquer referência ao «procedimento de revascularização miocárdica» uma vez que as técnicas utilizadas dependem da prática médica e não

podem ser consideradas um parâmetro de avaliação final «forte» ao contrário dos dois outros parâmetros: enfarte do miocárdio fatal e não fatal.

Finalmente, foi incluída, na secção 4.1, uma nota remissiva para a secção 5.1 Farmacodinâmica, que descreve a metodologia e os principais resultados do estudo WOSCOPS, uma vez que se decidiu destacar estas informações para que quem prescreve fique a conhecer os benefícios reais que se podem esperar com esta estatina nesta indicação.

Prevenção secundária da doença cardíaca coronária

Esta indicação baseia-se nos resultados de seis estudos controlados: Os estudos 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.

O estudo «Cholesterol and Recurrent Events» (CARE) foi um estudo randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) na morte por doença cardíaca coronária e enfarte do miocárdio não fatal durante uma média de 4,9 anos em 4159 doentes com idades compreendidas entre os 21 e os 75 anos, com níveis de colesterol total normais (colesterol total médio basal <240 mg/dl), que tiveram um enfarte do miocárdio nos 3 a 20 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu de modo significativo:

- a taxa de um evento coronário recorrente (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- o risco relativo de realização de procedimentos de revascularização (cirurgia coronária com enxerto de *bypass* ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 27% ($p < 0,001$).

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

Com base no estudo CARE, a indicação de prevenção secundária foi alargada para incluir a redução de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares em doentes de risco com níveis de colesterol normais.

O estudo «Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease» (LIPID) foi um estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) com o placebo em 9 014 doentes com idades compreendidas entre os 31 e os 75 anos, durante uma média de 5,6 anos, com níveis de colesterol sérico normal a elevado (colesterol total basal = 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterol total médio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), com níveis de triglicéridos variáveis até 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e com história de enfarte do miocárdio ou de angina pectoris instável nos 3 a 36 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente o risco relativo de morte por doença cardíaca coronária em 24% ($p = 0,0004$), com um risco absoluto de 6,4% no grupo placebo e 5,3% nos doentes tratados com pravastatina), o risco relativo de eventos coronários (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p < 0,0001$) e o risco relativo de enfarte do miocárdio fatal ou não fatal em 29% ($p < 0,0001$). Em doentes tratados com pravastatina, os resultados mostraram:

- uma redução no risco relativo de mortalidade total em 23% ($p < 0,0001$) e mortalidade cardiovascular em 25% ($p < 0,0001$);
- uma redução no risco relativo de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia coronária com enxerto de *bypass* ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 20% ($p < 0,0001$);
- uma redução no risco relativo de acidente vascular cerebral em 19% ($p = 0,048$).

Com base neste estudo, a indicação de prevenção secundária foi alargada para incluir doentes com angina pectoris instável.

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

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

Algumas questões foram igualmente objecto de debate mais profundo pelo CPMP:

- *Necessidade de revascularização miocárdica (CARE, LIPID)*

No estudo CARE, o tratamento com pravastatina reduziu significativamente a taxa de evento coronário recorrente (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p = 0,003$) e foi associado a uma diminuição na taxa de cirurgia coronária com *bypass* em 14,1% no grupo da pravastatina, comparado com 18,8% no grupo placebo (cirurgia coronária com *bypass* ou angioplastia). No estudo LIPID, observou-se uma diminuição de 13% na revascularização miocárdica (*bypass* ou angioplastia) no grupo da pravastatina, comparado com 15,7% no grupo placebo.

Contudo, relativamente à prevenção primária, o CPMP discordou em mencionar «revascularização miocárdica» na secção das indicações, uma vez que os efeitos da revascularização dependem da prática médica e devem ser considerados uma consequência do risco da redução de enfarte do miocárdio.

- *Acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório*

Uma análise separada de AIT (acidentes vasculares cerebrais transitórios) e AVC como critérios secundários foi efectuada por uma direcção específica do Comité, como análise *post-hoc* no estudo CARE. Neste estudo, a população não foi considerada representativa de uma população de alto risco de acidentes vasculares cerebrais (prevalência de 43% de doentes com hipertensão comparada com uma taxa de 60% numa população de risco). No estudo LIPID, uma análise de acidentes vasculares cerebrais e de acidentes vasculares cerebrais não hemorrágicos foi igualmente efectuada como critério secundário.

- *Redução do número de hospitalizações*

Os efeitos do tratamento com pravastatina no número de hospitalizações (tanto em termos de frequência como de duração) foram estudados no estudo WOSCOPS. O tratamento com pravastatina não teve nenhum efeito nas admissões hospitalares para qualquer categoria não cardiovascular, relativamente ao grupo placebo. Contudo, no que diz respeito a causas cardiovasculares (1234 ou 28% do total), verificou-se uma redução significativa de 10,8% nas admissões (95% IC [4-17.4], $p = 0,01$) no grupo da pravastatina. Foi efectuada uma análise semelhante no estudo LIPID (dias de internamento hospitalar e número de admissões). Contudo, como se tratava de uma população de prevenção secundária, verificou-se um maior número de admissões por causas cardiovasculares. No grupo da pravastatina, houve menos 12 516 dias de internamento hospitalar e menos 1075 admissões. O número médio de dias de hospitalização por 100 pessoas-ano de acompanhamento no grupo placebo foi de 349 dias comparado com 296 dias no grupo da pravastatina (uma redução de 15%; $p < 0.001$). Na realidade, isto não se deveu a admissões mais curtas mas sim a admissões mais frequentes no grupo da pravastatina, uma vez que o número médio de admissões (duas) foi igual em ambos os grupos.

Transplante de órgão sólido

A hiperlipidemia é uma preocupação comum no pós-transplante e, sem o devido tratamento, pode conduzir à morte e/ou à perda do enxerto devido a aterosclerose acelerada ou a morbilidade e mortalidade vasculares generalizadas.

O tratamento da hiperlipidemia pós-transplante na população transplantada tornou-se o ponto central do tratamento do doente, uma vez que os progressos na terapêutica imunossupressora reduziram significativamente os episódios agudos de rejeição. A hiperlipidemia pós-transplante desenvolve-se

normalmente nos 3 a 6 meses que sucedem ao transplante. Consiste numa mistura particularmente aterogénica de colesterol-LDL e colesterol-VLDL elevados. A incidência é particularmente elevada em doentes com transplante cardíaco (80%), que necessitaram de um transplante devido a doença cardíaca aterosclerótica no coração nativo. Contudo, a hiperlipidemia pós-transplante é uma entidade clínica distinta associada ao uso de inibidores da calcineurina, tais como a ciclosporina e outros mediadores do processo de rejeição, tais como sirolimus. Como a pravastatina tem apenas um ligeiro aumento de exposição na presença da ciclosporina, parece ser, ao que tudo indica, a estatina certa no tratamento inicial da hiperlipidemia pós-transplante.

- Transplante cardíaco

Foi realizado um estudo sobre o transplante cardíaco (estudo Kobashigawa). Neste estudo aberto, duas semanas após o transplante, os doentes foram aleatorizados para receberem uma dose de 20 mg de pravastatina ou de placebo; a dose de pravastatina foi aumentada para 40 mg caso fosse bem tolerada após 4 semanas (47 doentes), para além do tratamento imunossupressor com ciclosporina, prednisona e azatioprina. Após dois meses, todos os doentes estavam a ser tratados com uma dose de 40 mg de pravastatina.

Os resultados demonstraram que 12 meses após o transplante, o grupo da pravastatina apresentava uma média mais baixa (+/-) DP de colesterol do que o grupo de controlo (193 ± 36 versus 248 ± 49 mg/dl, $p < 0,001$), rejeição cardíaca menos frequente acompanhada de compromisso hemodinâmico (3 versus 14 doentes, $p = 0,005$), melhor sobrevivência (94% versus 78%, $p = 0,025$) e uma menor incidência de vasculopatia coronária no transplante, conforme determinado por angiografia e autópsia (3 versus 10 doentes, $p = 0,049$). Além disso, num subgrupo de doentes do estudo, as medições por ecografia intracoronária no início e um ano após o transplante mostraram uma progressão menor no grupo da pravastatina a nível da espessura máxima do revestimento interno do vaso, $0,11 \pm 0,09$ mm contra $0,23 \pm 0,16$ mm no grupo de controlo; $p = 0,002$).

A sobrevivência foi um parâmetro de avaliação final objectivo e as descobertas na ultra-sonografia intracoronária foram interpretadas em ocultação. Estes resultados mostraram que se a pravastatina não alterava a incidência geral de rejeição cardíaca, diminuía a taxa de rejeição acompanhada de compromisso hemodinâmico, resultando numa melhor sobrevivência.

Além disso, foi igualmente efectuado um acompanhamento deste estudo durante 5 anos. Após o primeiro ano de estudo, 71% dos doentes tratados com placebo mudaram para um tratamento com pravastatina, com base nos primeiros resultados do estudo. A sobrevivência ao fim de 5 anos continua a ser superior no grupo da pravastatina, com maior divergência na sobrevivência quando comparada com o primeiro ano, e a área interna do vaso com placa foi reduzida de modo significativo relativamente aos níveis iniciais do doente (ver tabela abaixo). O perfil de segurança da pravastatina foi semelhante ao do placebo.

	5 anos		Delta IVUS (nível inicial até aos 5 anos)		
	sobrevivência	sem ocorrência de TCAD e/ou de morte	AI (mm ²)	II	AL (mm ²)
Grupo da Pravastatina	83%	64%	0,42*	0,06	-3,14
Grupo de controlo	62%	55%	1,36	0,11	-3,49

* $P < 0,05$; IVUS ultra-sonografia intravascular; AI área interna do vaso; II índice interno; AL área do lúmen; TCAD = doença arterial coronária resultante de transplante

Chegou-se à conclusão de que o uso da pravastatina pouco depois de um transplante cardíaco parece ter efeitos benéficos continuados na sobrevivência, rejeição e no desenvolvimento da doença arterial

coronária resultante de transplante, 5 anos após um transplante. Uma vasta mudança para a pravastatina a partir do grupo de controlo sugere que o uso precoce da pravastatina é importante na obtenção de bons resultados.

- *Transplante renal*

Foi realizado um único estudo (Katznelson *et al.*) nesta indicação. Neste estudo prospetivo, sem ocultação, realizado em 48 doentes consecutivos de transplante renal de cadáver (padrão semelhante ao dos doentes de transplante cardíaco), os doentes foram aleatorizados para receber uma dose diária de 20 mg de pravastatina (n=24) ou de placebo (grupo de controlo; n=24). Todos os doentes receberam um tratamento imunossupressor com ciclosporina e prednisona. Os resultados demonstraram que nos doentes de transplante renal tratados precocemente com pravastatina, se observa uma tendência menor para a rejeição aguda e complicações vasculares extra-renais.

- *Transplante hepático*

Não foi facultado nenhum estudo para suportar a indicação após um transplante hepático. Além disso, o tratamento da hiperlipidemia pós-transplante hepático está pouco documentado.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Pravacol, este foi considerado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.1:

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

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

Prevenção primária

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

Prevenção secundária

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

Pós-transplante

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

Secção 4.2. Posologia e modo de administração

Os Estados-Membros aprovaram diferentes recomendações de administração relativamente à dose inicial, dose diária, posologia em doentes idosos e posologia no caso de insuficiência renal e hepática moderada.

Foi solicitado ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado que fundamentasse cientificamente as informações divergentes de todos os Estados-Membros e que justificasse uma proposta de redacção de um texto comum, em particular no que diz respeito ao intervalo terapêutico da dose diária.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Pravacol, este foi considerado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.2 Posologia:

4.2 Posologia e modo de administração

Antes de iniciar o tratamento com <(NOME DA MARCA)>, as causas secundárias da hipercolesterolemia devem ser excluídas e os doentes devem ser colocados sob uma dieta padrão para a redução dos lípidos, que deve ser continuada durante o tratamento.

O <(NOME DA MARCA)> é administrado por via oral uma vez ao dia, preferencialmente à noite, com ou sem alimentos.

Hipercolesterolemia: O intervalo de doses recomendado é de 10-40 mg uma vez ao dia. A resposta terapêutica é observada após uma semana e o efeito completo de uma dose administrada ocorre no período de quatro semanas, pelo que devem ser realizadas periodicamente determinações dos níveis de lípidos e ajustar a posologia em conformidade. A dose diária máxima é de 40 mg.

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

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

Crianças: A documentação sobre a eficácia e segurança em doentes com idade inferior a 18 anos é limitada; assim, o uso de <(NOME DA MARCA)> não é recomendado nestes doentes.

Doentes idosos: Não é necessário nenhum ajuste da dose nestes doentes, excepto se houver factores de risco predisponentes (ver secção 4.4 Afecções musculares).

Insuficiência renal ou hepática: A dose diária inicial de 10 mg é recomendada em doentes com insuficiência renal moderada ou grave ou insuficiência hepática significativa. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta dos parâmetros lipídicos e sob vigilância médica cuidadosa (ver acima).

Terapêutica concomitante: Os efeitos redutores lipídicos de <(NOME DA MARCA)> no colesterol total e no colesterol-LDL são potenciados quando se encontra associado a uma resina sequestradora dos ácidos biliares (*e.g.*: colestiramina, colestipol). O <(NOME DA MARCA)> deve ser administrado uma hora antes ou, pelo menos, quatro horas após a resina (ver secção 4.5).

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

- Problemas de segurança

Secção 4.3 Contra-indicações

Foi solicitado ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado que propusesse e justificasse cientificamente uma abordagem comum a toda a UE, dado que se considerou que o texto relativo às contra-indicações diferia de forma significativa entre os Estados-Membros, em particular no que diz respeito a:

- uso em crianças
- insuficiência renal grave

- doença hepática
- gravidez
- aleitamento
- miopatia.

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e de uma análise das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Pravacol, este foi considerado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.3 Contra-indicações. O texto no RCM harmonizado não é tão diferente dos RCM actualmente aprovados ao ponto de introduzir alterações significativas nas práticas clínicas:

4.3 Contra-indicações

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes. - Doença hepática activa, incluindo elevações persistentes não explicáveis da transaminase sérica que excedam 3 x o limite superior normal (LSN) (ver secção 4.4). - Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6). |
|--|

Secção 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Após uma análise da documentação fornecida pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e uma avaliação das práticas clínicas actuais em toda a UE relativamente ao uso do Pravacol, foi aprovado o texto mais adequado para efeitos de harmonização da Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização. (Ver Anexo III). O texto no RCM harmonizado não é tão diferente dos RCM actualmente aprovados ao ponto de introduzir alterações significativas nas práticas clínicas.

Todas as outras secções do RCM foram harmonizadas na sequência do procedimento de consulta (exceptuando, consultar adiante; Problemas Administrativos).

Finalmente, o CPMP considerou que todas as apresentações podem ser úteis para tratar os doentes nas indicações aprovadas.

- Problemas administrativos

Seguem-se outras secções do RCM que não foram harmonizadas e precisam de ser introduzidas localmente pelos Estados-Membros aquando da implementação do RCM harmonizado: Titular da Autorização de Introdução no Mercado, número da Autorização de Introdução no Mercado, data da primeira autorização/renovação da autorização, data de revisão do texto.

Considerações em matéria de Benefício/Risco

Com base na documentação apresentada pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado e no debate científico em sede do Comité, o CPMP considerou que a relação de benefício/risco do Pravacol é favorável ao seu uso relativamente a:

Hipercolesterolemia

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

Prevenção primária

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

Prevenção secundária

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

Pós-transplante

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

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO(S) RESUMO(S) DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que,

- o âmbito da consulta foi a harmonização dos Resumos das Características do Medicamento,
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelos Titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi determinado com base na documentação apresentada e no debate científico em sede do Comité,

O CPMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais foi estabelecido o Resumo das Características do Medicamento no Anexo III do parecer do CPMP sobre o Pravacol e designações associadas (ver Anexo I). As divergências identificadas no início da consulta ficaram resolvidas.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

NOTA: ESTE RCM FOI O ANEXADO Á DECISÃO DA COMISSÃO, RELATIVA Á SUBMISSÃO PARA ARBITRAGEM; O TEXTO VÁLIDO NA ALTURA.

O TEXTO NÃO É REVISTO OU ACTUALIZADO PELA EMEA E POR ISSO NÃO REPRESENTA NECESSARIAMENTE O TEXTO ACTUAL.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<(PRAVACOL E NOMES ASSOCIADOS)> <(STRENGTH)> mg comprimidos
[Ver Anexo I. Para ser implementado a nível nacional]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém <(STRENGTH)> mg de pravastatina sódica.
[Ver Anexo I. Para ser implementado a nível nacional]
Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipercolesterolemia

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

Prevenção primária

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

Prevenção secundária

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

Pós-transplante

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

<(TRADENAME)> é administrado por via oral uma vez ao dia, preferencialmente à noite, com ou sem alimentos.

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

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

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

Crianças: a documentação sobre eficácia e segurança em doentes com idade inferior a 18 anos é limitada, pelo que o uso de <(TRADENAME)> não é recomendado nestes doentes.

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

Insuficiência renal ou hepática: Recomenda-se uma dose diária inicial de 10 mg em doentes com insuficiência renal moderada ou grave ou insuficiência hepática significativa. A posologia deve ser ajustada de acordo com a resposta dos parâmetros lipídicos e sob vigilância clínica cuidadosa (ver acima).

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

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

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.
- Doença hepática activa, incluindo elevações persistentes não explicáveis da transaminase sérica que excedam 3 x o limite superior normal (LSN) (ver secção 4.4).
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A pravastatina não foi avaliada em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A terapêutica não é adequada quando a hipercolesterolemia é devida ao colesterol- HDL elevado. Tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA, a associação da pravastatina com fibratos não é recomendada.

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

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

Afecções musculares: tal como com outros inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), o tratamento com a pravastatina tem sido associado ao aparecimento de mialgia, miopatia, e muito raramente, rabdomiólise. A miopatia deve ser considerada em qualquer doente a receber tratamento com estatinas, e que apresente sintomas musculares não explicáveis, tais como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular ou câibras musculares. Em tais casos, os níveis de creatina-quinase (CK) devem ser medidos (ver abaixo). A terapêutica com estatinas deve ser temporariamente interrompida quando os

níveis de CK são $> 5 \times \text{LSN}$ ou quando houver sintomas clínicos graves. Muito raramente (cerca de 1 caso em 100.000 doentes por ano) ocorre rabdomiólise, com ou sem insuficiência renal secundária. A rabdomiólise é uma situação aguda potencialmente fatal do músculo esquelético que pode desenvolver-se em qualquer altura do tratamento e que é caracterizada por destruição maciça do músculo associada a um grande aumento na CK (usualmente > 30 ou $40 \times \text{LSN}$) conduzindo a mioglobínúria.

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

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

Medição da creatina-quinase e interpretação:

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

Antes do início do tratamento: deverá ter-se precaução nos doentes com factores predisponentes tais como insuficiência renal, hipotireoidismo, história anterior de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de afecções musculares hereditárias, ou de abuso de álcool. Nestes casos, os níveis de CK devem ser medidos antes do início da terapêutica. A medição da CK também deve ser considerada antes do início do tratamento em pessoas com mais de 70 anos de idade, especialmente na presença de outros factores predisponentes nesta população. Se os níveis basais da CK estão significativamente elevados ($> 5 \times \text{LSN}$), o tratamento não deve ser iniciado e os resultados devem ser novamente medidos após 5-7 dias. Os níveis basais da CK podem também ser úteis como referência no caso de um aumento posterior durante a terapêutica com estatinas.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

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

Colestiramina/Colestipol: a administração concomitante resultou numa diminuição de aproximadamente 40 a 50% na biodisponibilidade da pravastatina. Não houve redução clinicamente significativa na biodisponibilidade ou no efeito terapêutico quando a pravastatina foi administrada uma hora antes ou quatro horas após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol (ver secção 4.2).

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

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

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450: a pravastatina não é metabolizada numa extensão clinicamente significativa pelo sistema do citocromo P450. É por este facto que os medicamentos que são metabolizados pelo sistema do citocromo P450 ou que são inibidores do sistema do citocromo P450, podem ser incluídos num regime posológico estável de pravastatina sem causar alterações significativas nos níveis plasmáticos da pravastatina, como tem sido observado com outras estatinas. A ausência de uma interacção farmacocinética significativa com a pravastatina tem sido especificamente demonstrada para vários medicamentos, em particular aqueles que são substratos/inibidores do CYP3A4, e.g. diltiazem, verapamil, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, sumo de toranja, e inibidores do CYP2C9 (e.g. fluconazol).

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

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez: a pravastatina é contra-indicada durante a gravidez e só deve ser administrada a mulheres em risco de engravidar quando seja improvável estas doentes conceberem e tenham sido informadas do risco potencial. Se uma doente planejar engravidar ou engravidar, o médico tem de ser informado imediatamente e a pravastatina deve ser interrompida devido ao risco potencial para o feto.

Aleitamento: é excretada uma pequena quantidade de pravastatina no leite materno, pelo que a pravastatina é contra-indicada durante o aleitamento (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da pravastatina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis. Contudo, ao conduzir ou operar máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer tonturas durante o tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

As frequências dos acontecimentos adversos são classificadas de acordo com o seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Ensaio clínico: <(TRADE NAME)> foi estudado na dose de 40 mg em sete ensaios randomizados em dupla ocultação controlados por placebo envolvendo 21.000 doentes tratados com pravastatina (N= 10.764) ou placebo (N= 10.719), representando mais de 47.000 doentes por ano de exposição à pravastatina. Mais de 19.000 doentes foram seguidos durante uma média de 4,8-5,9 anos.

Foram relatadas as reacções adversas farmacológicas seguintes; nenhuma ocorreu numa taxa para além de 0,3% no grupo da pravastatina comparado com o grupo de placebo.

Doenças do sistema nervoso:

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

Afecções oculares:

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

Doenças gastrintestinais:

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

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

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

Doenças renais e urinárias:

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

Doenças dos órgãos genitais e da mama:

Pouco frequentes: disfunção sexual

Perturbações gerais:

Pouco frequentes: fadiga

Acontecimentos de interesse clínico especial

Músculo esquelético: em ensaios clínicos foram relatados efeitos no músculo esquelético, e.g. dor musculoesquelética, incluindo artralgia, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular e níveis de CK elevados. Nos ensaios clínicos CARE, WOSCOPS e LIPID, a taxa de mialgia (1,4% pravastatina vs 1,4% placebo) e de fraqueza muscular (0,1% pravastatina vs $< 0,1\%$ placebo) e a incidência de nível de CK $> 3 \times \text{LSN}$ e $> 10 \times \text{LSN}$ foi similar ao placebo (1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo, respectivamente) (ver secção 4.4).

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

Pós-comercialização

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

Doenças do sistema nervoso

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

Doenças do sistema imunitário:

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

Doenças gastrintestinais:

Muito raras: pancreatite

Afecções hepatobiliares:

Muito raras: icterícia, hepatite, necrose hepática fulminante

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

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

Casos isolados de afecções dos tendões, por vezes complicados por ruptura.

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes redutores dos lípidos séricos, redutores do colesterol e triglicéridos, inibidores da redutase HMG-CoA, código ATC: C10AA03

Mecanismo de acção:

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

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

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

Eficácia clínica:

Prevenção primária

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

- uma diminuição no risco de mortalidade por doença coronária e por enfarte do miocárdio não fatal (redução de risco relativo RRR de 31%; $p = 0,0001$ com um risco absoluto de 7,9% no grupo placebo e 5,5% nos doentes tratados com pravastatina); os efeitos nas taxas destes acontecimentos cardiovasculares cumulativos são logo evidentes após 6 meses de tratamento;
- uma diminuição no número total de mortes por um acontecimento cardiovascular (RRR 32%; $p = 0,03$);
- quando os factores de risco foram tidos em consideração, foi também observada uma RRR de 24% ($p = 0,039$) na mortalidade total entre doentes tratados com pravastatina;
- uma diminuição no risco relativo para efectuar procedimentos de revascularização miocárdica (cirurgia coronária com enxerto arterial de bypass ou angioplastia coronária) em 37% ($p = 0,009$) e de angiografia coronária de 31% ($p = 0,007$).

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

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

Prevenção secundária

O "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) com o placebo em 9014 doentes com idades entre os 31 e 75 anos, durante uma média de 5,6 anos, com níveis de colesterol sérico normal a elevado (colesterol total basal = 155 a 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], colesterol total médio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]), com níveis de triglicéridos variável até 443 mg/dl [5,0 mmol/l] e com história de enfarte do miocárdio ou de angina pectoris instável nos 3 a 36 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente o risco relativo de morte por doença cardíaca coronária em 24% ($p = 0,0004$), com um risco absoluto de 6,4% no grupo placebo e 5,3% nos doentes tratados com pravastatina), o risco relativo de acontecimentos coronários (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p < 0,0001$) e o risco relativo de enfarte do miocárdio fatal ou não fatal em 29% ($p < 0,0001$). Nos doentes tratados com pravastatina, os resultados mostraram:

- uma redução no risco relativo de mortalidade total em 23% ($p < 0,0001$) e mortalidade cardiovascular em 25% ($p < 0,0001$);
- uma redução no risco relativo de realização de procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia coronária com enxerto de bypass ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 20% ($p < 0,0001$);
- uma redução no risco relativo de acidente vascular cerebral em 19% ($p = 0,048$).

O "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg uma vez por dia) na morte por doença cardíaca coronária e enfarte do miocárdio não fatal durante uma média de 4,9 anos em 4159 doentes com idades entre os 21 e 75 anos, com níveis de colesterol total normais (colesterol total médio basal < 240 mg/dl), que tiveram um enfarte do miocárdio nos 3 a 20 meses precedentes. O tratamento com pravastatina reduziu de modo significativo:

- a taxa de um acontecimento coronário recorrente (morte por doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio não fatal) em 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatina 10,4%);
- o risco relativo de realização de procedimentos de revascularização (cirurgia coronária com enxerto de bypass ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 27% ($p < 0,001$).

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

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

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

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

Pós-transplante cardíaco e renal

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

- Transplante cardíaco foi determinada num estudo prospectivo, aleatorizado, controlado ($n = 97$). Os doentes foram tratados em simultâneo com pravastatina (20-40 mg) ou sem pravastatina, e um regime terapêutico imunossupressor padrão de ciclosporina, prednisona e azatioprina. O tratamento com a pravastatina reduziu significativamente a taxa de rejeição cardíaca com compromisso hemodinâmico ao fim de um ano, melhorou a sobrevivência ao fim de um ano ($p = 0,025$), e reduziu o risco de vasculopatia coronária no transplante conforme determinado por angiografia e autópsia ($p = 0,049$).
- Transplante renal foi determinada num estudo prospectivo, não controlado, não aleatorizado, ($n = 48$) com a duração de 4 meses. Os doentes foram tratados em simultâneo com pravastatina (20 mg) ou sem pravastatina, e um regime terapêutico imunossupressor padrão de ciclosporina e prednisona. Nos doentes com transplante renal, a pravastatina reduziu significativamente a incidência de episódios de rejeição múltipla e a incidência de episódios agudos de rejeição provados por biópsia e o uso de injeções pulsáteis de prednisolona e Muromonab-CD3.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

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

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

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

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

As concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas.

Distribuição:

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

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

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

Metabolismo e eliminação:

A pravastatina não é metabolizada de modo significativo pelo citocromo P450 nem parece ser um substrato ou um inibidor da glicoproteína-P, mas antes um substrato de outras proteínas de transporte. Após a administração por via oral, 20% da dose inicial é eliminada na urina e 70% nas fezes. A semi-vida de eliminação plasmática da pravastatina por via oral é de 1,5 a 2 horas.

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

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

População em risco:

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[Para ser implementado a nível nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Para ser implementado a nível nacional]

6.3 Prazo de validade

[Para ser implementado a nível nacional]

6.4 Precauções especiais de conservação

[Para ser implementado a nível nacional]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[Para ser implementado a nível nacional]

6.6 Instruções de utilização e manipulação < e eliminação>

[Para ser implementado a nível nacional]

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser implementado a nível nacional]

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

[Para ser implementado a nível nacional]

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

[Para ser implementado a nível nacional]

10. DATA DA REVISÃO (PARCIAL) DO TEXTO