

pravastatina sódica

comprimidos

10 mg e 20 mg

D) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

pravastatina sódica

Medicamento genérico – Lei nº 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

pravastatina sódica 10 mg e 20 mg; embalagem com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de pravastatina sódica 10 mg contém:

pravastatina sódica 10 mg
(equivalente a 10 mg de pravastatina)

excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, estearilfumarato de sódio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de pravastatina sódica 20 mg contém:

pravastatina sódica 20 mg
(equivalente a 20 mg de pravastatina)

excipientes.....q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose, estearilfumarato de sódio e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O tratamento com pravastatina sódica deve ser feito junto com uma dieta com restrição de gorduras saturadas e colesterol (geralmente presentes em alimentos de origem animal). Seu uso é recomendado quando a resposta à dieta e a outras medidas não medicamentosas falharem ou se mostrarem insuficientes no controle do colesterol.

Prevenção da doença arterial coronariana

Em pacientes com aumento do colesterol (hipercolesterolemia) sem doença do coração, pravastatina sódica é indicada associada à dieta para reduzir risco de infarto do miocárdio (infarto do coração). Também é indicada associada aos procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia de ponte do coração ou cateterismo), quando necessário, assim como na melhora da sobrevida destes pacientes por proporcionar uma redução do risco de morte.

Doença arterial coronariana

Em pacientes com histórico de infarto do miocárdio ou angina pectoris instável (dor no coração), pravastatina sódica é indicada: para diminuir o risco de morte, tanto pela doença arterial coronariana quanto pela repetição de evento anterior (inclusive infarto do miocárdio); para diminuir a necessidade de procedimentos de revascularização (por cirurgia ou cateterismo) e para diminuir a necessidade de hospitalização. Vide “**Características farmacológicas**”
Hipercolesterolemia e dislipidemia

Este medicamento é indicado para a redução dos níveis elevados de diversas gorduras prejudiciais do sangue (LDL-colesterol, colesterol total, apolipoproteína B e triglicérides) e para aumentar o HDL-colesterol em pessoas com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (classificação de Frederickson tipo IIa, IIb, III e IV), como adjuvante da dieta, quando a resposta à dieta e a outros tratamentos não farmacológicos (por exemplo, exercício, redução de peso) é insuficiente. Antes de se iniciar o tratamento com pravastatina sódica, as outras causas de aumento do colesterol deverão ser excluídas. Entre essas outras causas destacam-se: a obesidade, o diabetes mal controlado, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, desproteinemias, doença do fígado, tratamento com outros medicamentos, o alcoolismo.

Progressão da doença aterosclerótica e eventos cardiovasculares

Em pacientes com colesterol alto com doença cardiovascular, este medicamento está indicado como adjuvante à dieta para reduzir a velocidade de progressão da aterosclerose e para reduzir a incidência de ataques cardiovasculares. Redução da mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com hipercolesterolemia moderada ou grave e em alto risco de um primeiro evento cardiovascular, como adjuvante da dieta. Vide “**Características farmacológicas**”

Transplantes

Após o transplante de órgãos sólidos (coração e rins), pravastatina sódica é indicada para aumentar a sobrevida e para reduzir o risco de rejeição aguda em pacientes com transplante renal.

Redução da hiperlipidemia pós-transplante em pacientes recebendo terapia imunossupressora após o transplante de órgãos sólidos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Prevenção primária

O "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" foi um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo entre 6.595 pacientes do sexo masculino com idades entre 45 e 64 anos com hipercolesterolemia moderada a grave (LDL-C: 155-232 mg/dL [4,0-6,0 mmol/L]) e sem história de infarto do miocárdio, tratados por um período médio de 4,8 anos com uma dose diária de 40 mg de pravastatina ou de placebo, como adjuvante da dieta.

Nos pacientes tratados com pravastatina, os resultados mostraram:

- uma diminuição no risco de mortalidade por doença coronária e de infarto do miocárdio não letal (redução do risco relativo RRR foi de 31%; $p = 0,0001$ com um risco absoluto de 7,9% no grupo placebo e 5,5% nos pacientes 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 por evento cardiovascular (RRR 32%; $p = 0,03$);
- quando os fatores de risco foram levados em conta, uma RRR de 24% ($p = 0,039$) na mortalidade total foi também observada entre os pacientes tratados com pravastatina;
- uma diminuição no risco relativo para realização de procedimentos de revascularização miocárdica (cirurgia de revascularização do miocárdio ou angioplastia coronária) em 37% ($p = 0,009$) e angiografia coronária em 31% ($p = 0,007$).

O benefício do tratamento nos critérios anteriormente mencionados não é conhecido em pacientes com idade superior a 65 anos, que não puderam ser incluídos no estudo.

Na ausência de dados em pacientes com hipercolesterolemia associada com um nível de triglicérides de mais de 6 mmol/L (5,3 g/L) após uma dieta durante 8 semanas, neste estudo, o benefício do tratamento com pravastatina não foi estabelecido neste tipo de pacientes.

Prevenção secundária

O estudo "Long-Term Intervention with pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)" foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg) com placebo em 9014 doentes com idades entre os 31 e 75 anos, com uma duração média de 5,6 anos com níveis de colesterol sérico de normal a elevado (colesterol total = 155-271 mg/dL [4,0-7,0 mmol/L], média de colesterol total = 219 mg/dL [5,66 mmol/L]) e com níveis de triglicérides variáveis de até 443 mg/dL [5,0 mmol/L] e com uma história de infarto do miocárdio ou angina instável nos últimos 3 a 36 meses. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente o risco relativo de morte por doença coronária em 24% ($p = 0,0004$, com um risco absoluto de 6,4% no grupo placebo e 5,3% nos pacientes tratados com pravastatina), o risco relativo de eventos coronários (morte por doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio não fatal) em 24% ($p < 0,0001$) e o risco relativo de infarto do miocárdio fatal ou não fatal em 29% ($p < 0,0001$). Em pacientes 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 do risco relativo de realização de procedimentos de revascularização miocárdica (cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana transluminal percutânea) em 20% ($p < 0,0001$);
- uma redução no risco relativo de acidente vascular em 19% ($p = 0,048$).

O estudo "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que comparou os efeitos da pravastatina (40 mg) na morte por doença cardíaca coronária e infarto do miocárdio não fatal por uma média de 4,9 anos em 4.159 pacientes com idades entre os 21 e 75 anos, com níveis de colesterol total normais (colesterol total médio basal < 240 mg/dL), que tiveram um infarto do miocárdio nos últimos 3 a 20 meses. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente:

- a taxa de um evento coronário recorrente (morte por doença cardíaca coronária ou infarto 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 de revascularização miocárdica ou angioplastia coronária transluminal percutânea) em 27% ($p < 0,001$).

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

O benefício do tratamento nos critérios acima não é conhecido em pacientes com idade acima de 75 anos, que não puderam ser incluídos nos estudos CARE e LIPID.

Na ausência de dados em pacientes com hipercolesterolemia associada com um nível de triglicérides superior a 4 mmol/L (3,5 g/L) ou mais que 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 pacientes. Nos estudos CARE e LIPID, cerca de 80% dos pacientes receberam aspirina como parte do regime.

Transplante de coração e rim

Eficácia da pravastatina em pacientes que receberam um tratamento imunossupressor:

- Transplante de coração foi avaliado em um estudo prospectivo, randomizado, controlado (n = 97). Os pacientes foram tratados em simultâneo com e sem pravastatina (20 - 40 mg), e um regime imunossupressor padrão de ciclosporina, prednisona e azatioprina. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente a taxa de rejeição cardíaca com comprometimento hemodinâmico em um ano, melhorou a sobrevivência em 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 avaliado em um estudo prospectivo não controlado e não randomizado (n = 48) com a duração de 4 meses.

Os pacientes foram tratados em simultâneo com e sem pravastatina (20 mg), e um regime imunossupressor padrão de ciclosporina e prednisona. Nos pacientes com transplante renal, a pravastatina reduziu significativamente a incidência de episódios de rejeição múltipla e a incidência de episódios de rejeição aguda comprovada por biópsia, e o uso de injeções em bolus de prednisolona e Muromonab-CD3.

Crianças e adolescentes (8-18 anos de idade)

Um estudo duplo cego controlado com placebo em 214 pacientes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica foi realizado durante dois anos. Crianças (8-13 anos) foram randomizadas para o placebo (n = 63) ou 20 mg de pravastatina diárias (n = 65) e os adolescentes (14-18 anos) foram randomizados para o placebo (n = 45) ou 40 mg de pravastatina diárias (n = 41). A inclusão no estudo solicitou um dos pais com diagnóstico molecular ou clínico de hipercolesterolemia familiar. O valor basal médio do LDL-C foi de 239 mg/dL e 237 mg/dL nos grupos com pravastatina (intervalo de 151-405 mg/dL) e placebo (intervalo de 154-375 mg/dL), respectivamente. Houve uma significativa redução percentual média do LDL-C de -22,9% e também de colesterol total (-17,2%) a partir da análise de dados agrupados em crianças e adolescentes, semelhante à eficácia demonstrada em adultos com 20 mg de pravastatina. Os efeitos do tratamento com a pravastatina nos dois grupos foi semelhante. A média obtida de LDL-C foi de 186 mg/dL (intervalo: 67-363mg/dL) no grupo da pravastatina, em comparação com 236 mg/dL (intervalo: 105-438 mg/dL) no grupo do placebo. Em indivíduos que receberam pravastatina, não houve diferenças observadas em qualquer um dos parâmetros endócrinos monitorados (ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (meninas) ou testosterona (meninos)] em relação ao placebo. Não houve diferenças de desenvolvimento, de volume testicular ou Escala de Tanner em relação ao placebo. O poder deste estudo em detectar a diferença entre os dois grupos de tratamento foi baixa. A eficácia a longo prazo da terapia pravastatina na infância para reduzir a morbidade e mortalidade na idade adulta não foi estabelecida.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

A pravastatina é um inibidor competitivo da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima que catalisa o passo limitante da velocidade no início da biossíntese do colesterol, e produz o seu efeito de redução dos lipídios de duas maneiras.

Em primeiro lugar, com a inibição competitiva específica e reversível da HMG-CoA redutase, produz uma redução modesta na síntese do colesterol intracelular. Isso resulta em um aumento no número de receptores-LDL na superfície das células e maior catabolismo mediado por receptor e depuração do colesterol LDL circulante. Em segundo lugar, a pravastatina inibe a produção de LDL por inibição da síntese hepática de colesterol VLDL, o precursor do LDL-colesterol. Em indivíduos saudáveis e em pacientes com hipercolesterolemia, a pravastatina sódica reduz os seguintes valores lipídicos: colesterol total, LDL-colesterol, apolipoproteína B, VLDL colesterol e triglicérides; enquanto que o HDL-colesterol e apolipoproteína A são elevados.

Absorção

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

A presença de alimentos no trato gastrointestinal leva a uma redução na biodisponibilidade, mas o efeito de redução do colesterol é idêntico quando a pravastatina é administrada com ou sem alimentos. Após a absorção, 66% de pravastatina sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado, que é o principal local da sua ação e o principal

local da síntese do colesterol e de depuração do LDL-colesterol. Estudos in vitro demonstraram que a pravastatina é transportada para os hepatócitos e com substancialmente menor quantidade em outras células. Em vista desta substancial primeira passagem no fígado, as concentrações plasmáticas de pravastatina tem apenas um valor limitado na previsão do efeito de redução de lipídeos. 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 materno humano.

Metabolismo e eliminação

A pravastatina não é significativamente metabolizada pelo citocromo P450 nem parece ser um substrato ou um inibidor da P-glicoproteína, mas um substrato de outras proteínas de transporte. Após a administração oral, 20% da dose inicial é eliminada na urina e 70% nas fezes. A meia-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 metabólito isomérico 3-alfa-hidroxi. Este metabólito tem de um décimo a um quadragésimo da atividade inibidora da HMG-CoA redutase quando comparado ao composto original. A depuração sistêmica da pravastatina é de 0,81 L/h/kg e a depuração renal é de 0,38 L/h/kg, indicando secreção tubular.

População de risco

Crianças: os valores de C_{max} e AUC médios de pravastatina para os pacientes pediátricos reunidos de acordo com idade e sexo foram semelhantes aos valores observados em adultos após uma dose oral de 20 mg.

Insuficiência hepática: a exposição sistêmica à pravastatina e metabólitos em pacientes com cirrose alcoólica é aumentada em cerca de 50% comparativamente a pacientes com função hepática normal.

Insuficiência renal: não foram observadas modificações significativas em pacientes com insuficiência renal leve. No entanto, insuficiência renal grave e moderada pode levar a um aumento de duas vezes na exposição sistêmica à pravastatina e metabólitos.

Dados de segurança pré-clínica

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

Estudos de dose repetida indicam que a pravastatina pode induzir vários graus de hepatotoxicidade e miopatia; em geral, efeitos substanciais nestes tecidos apenas foram evidentes com doses 50 vezes ou mais a dose humana máxima em mg/kg.

Estudos de toxicologia genética in vivo e in vitro não mostraram evidência de potencial mutagênico. Em camundongos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos com a pravastatina demonstrou em doses de 250 e 500 mg/kg/dia (≥ 310 vezes a dose máxima humana em mg/kg), um aumento estatisticamente significativo na incidência de carcinomas hepatocelulares em machos e fêmeas e adenomas de pulmão apenas em fêmeas. Em ratos, um estudo de carcinogenicidade de 2 anos demonstrou em uma dose de 100 mg/kg/dia (125 vezes a dose máxima humana em mg/kg/dose) um aumento estatisticamente significativo na incidência de carcinomas hepatocelulares apenas em machos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não deve utilizar pravastatina sódica comprimidos nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade a qualquer componente da medicação;
- Doença ativa do fígado, incluindo elevações persistentes inexplicadas de transaminases séricas e elevação superior a 3x do limite superior normal (LSN) (vide “**Advertências e precauções**”);
- Mulheres grávidas e que estiverem amamentando (vide “**Advertências e precauções**”);
- Mulheres com potencial para engravidar, pois há risco ao feto com o uso de pravastatina.

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os inibidores da HMG-CoA redutase (classe a qual pertence a pravastatina sódica) podem causar anormalidades no funcionamento do fígado e dos músculos. A associação da pravastatina com fibratos não é recomendada.

A pravastatina não foi avaliada em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica. A terapia não é adequada quando a hipercolesterolemia é devido ao HDL-colesterol elevado.

Distúrbios hepáticos

Como com outros agentes hipolipemiantes, aumentos moderados dos níveis de transaminases no fígado foram observados. Na maioria dos casos, os níveis de transaminases no fígado voltaram ao seu valor inicial sem a necessidade da descontinuação do tratamento. Deve ser dada especial atenção aos pacientes que desenvolvem um aumento nos níveis de transaminases, e o uso do medicamento deve ser interrompido se o aumento da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) for exceder três vezes o limite superior do normal e persistir. Cautela quando a pravastatina é administrada em pacientes com história de doença hepática ou ingestão de álcool.

Distúrbios musculares

Como com outros inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), pravastatina tem sido associada com o aparecimento de mialgia, miopatia e, muito raramente, rhabdomiólise.

A miopatia deve ser considerada em qualquer paciente sob terapia com estatinas que apresente sintomas musculares inexplicáveis, como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular, ou câibras musculares. Em tais casos, o nível da creatina quinase (CQ) deve ser medido (vide a seguir). O tratamento com estatina deve ser interrompido temporariamente quando os níveis de CK são $> 5 \times$ LSN, ou quando há sintomas clínicos graves. Muito raramente (cerca de 1 caso em mais de 100.000 doentes-ano), ocorre rhabdomiólise, com ou sem insuficiência renal secundária. A rhabdomiólise é uma condição aguda potencialmente fatal do músculo esquelético que pode desenvolver em qualquer momento durante o tratamento, e é caracterizada por destruição maciça do músculo associada ao grande aumento de CQ (geralmente > 30 ou $40 \times$ LSN) conduzindo a mioglobinúria. O risco de miopatia com estatinas pode ser dependente da exposição e, por consequência pode variar com fármacos individuais (devido a lipofilicidade e diferenças farmacocinéticas), incluindo a sua dosagem e potencial para interações medicamentosas. Embora não haja nenhuma contraindicação muscular para a prescrição de uma estatina, certos fatores de predisposição podem aumentar o risco de toxicidade muscular e, portanto, justificar uma avaliação cuidadosa do benefício/risco e acompanhamento especial clínico. Medição da CQ é indicada antes de iniciar a terapia com estatina nestes pacientes (vide a seguir). O risco e a gravidade de distúrbios musculares durante o tratamento com estatinas é maior quando há administração concomitante de medicamentos que possam causar interações medicamentosas.

O uso de fibratos em monoterapia está ocasionalmente associado a miopatia. O uso combinado de uma estatina e fibratos devem ser evitados. A coadministração de estatinas e ácido nicotínico deve ser usada com cautela. Um aumento na incidência de miopatia também foi descrita em pacientes recebendo outras estatinas em combinação com inibidores do Citocromo P450. Isto pode resultar em interações farmacocinéticas que não foram documentados para a pravastatina (vide “**Interações medicamentosas**”). Quando associada à terapia com estatina, sintomas musculares geralmente desaparecem após a descontinuação da terapia com estatina.

Medição da creatina quinase e interpretação:

A monitorização rotineira da creatina quinase (CQ) ou dos níveis de outras enzimas musculares não é recomendada em pacientes assintomáticos em uso de estatinas. No entanto, a medição de CQ é recomendada antes de iniciar o tratamento com estatinas em pacientes com predisposição especial, e em pacientes que desenvolvam sintomas musculares durante a terapia com estatinas, como descrito a seguir. Se os níveis de CQ estiverem significativamente elevados no início do estudo ($> 5 \times$ LSN), CQ deve ser novamente medido cerca de 5 a 7 dias depois para confirmar os resultados. Quando medido, os níveis de CQ devem ser interpretados dentro do contexto de outros fatores potenciais que pode causar lesão muscular transitória, como exercício físico intenso ou trauma muscular.

Antes do início do tratamento: o cuidado deve ser em pacientes com fatores predisponentes tais como insuficiência renal, hipotireoidismo, história prévia de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de alterações musculares hereditárias, ou abuso de álcool. Nestes casos, níveis de CQ devem ser medidos antes do início da terapia. Medição da CQ também deve ser considerada antes de iniciar o tratamento em pessoas com mais de 70 anos de idade, especialmente na presença de outros fatores predisponentes nessa população. Se os níveis de CQ estiverem significativamente elevados ($> 5 \times$ LSN) na linha de base, o tratamento não deve ser iniciado e os resultados devem ser reavaliados após 5-7 dias. A linha de base dos níveis de CQ pode ser útil como uma referência no caso de um aumento posterior durante a terapia com estatina.

Durante o tratamento: os doentes devem ser aconselhados a relatar prontamente dores musculares inexplicáveis, sensibilidade, fraqueza ou câibras. Nestes casos, os níveis de CQ devem ser medidos. Se detectada uma elevação nos níveis de CQ ($> 5 \times$ LSN), a terapia com estatina deve ser interrompida.

A descontinuação do tratamento também deve ser considerada se os sintomas musculares forem graves e causarem desconforto diário, mesmo se o aumento de CQ permanecer $\leq 5 \times$ LSN. Se os sintomas desaparecerem e os níveis de CQ voltarem ao normal, a reintrodução da terapia com estatinas pode ser considerada com a dose mais baixa e com uma monitorização cuidadosa. Se houver suspeita de uma doença muscular hereditária em tais pacientes, reiniciar o tratamento com estatinas não é recomendado.

Doença intersticial pulmonar

Os casos excepcionais de doença intersticial pulmonar têm sido relatados com algumas estatinas, especialmente com a terapia de longo prazo (vide “**Reações adversas**”). As características podem incluir dispneia, tosse não produtiva e deterioração da saúde geral (fadiga, perda de peso e febre). Se há suspeita de um paciente que desenvolveu doença intersticial pulmonar, terapia com estatinas deve ser interrompida.

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas, em alguns pacientes, com alto risco de diabetes no futuro, podem produzir hiperglicemia, onde cuidados formais de diabetes são apropriados. Esse risco, no entanto, é compensado pela redução no risco vascular com o uso de estatinas e, portanto, não deve ser uma razão para a interrupção do tratamento. Pacientes em situação de risco (glicemia de jejum 5,6-6,9 mmol/L, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, aumento de triglicérides, hipertensão) devem ser monitorados clínica e laboratorialmente de acordo com as diretrizes nacionais.

Uso em crianças

Em crianças antes da puberdade, o risco/benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado por médicos antes do início do tratamento.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Pravastatina tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

No entanto, quando conduzir um veículo ou utilizar máquinas, deve se atentar que podem ocorrer tonturas durante o tratamento.

Gravidez e lactação

A pravastatina é contraindicada durante a gravidez e deve ser administrada a mulheres em idade fértil somente quando estes pacientes não são susceptíveis de conceber e tiver sido informada do risco potencial. Especial cuidado é recomendado em adolescentes mulheres com potencial de engravidar para garantir a compreensão adequada do potencial risco associada com terapia de pravastatina durante a gravidez. Se uma paciente tiver planos para engravidar ou fique grávida, o médico tem de ser informado imediatamente e a pravastatina deve ser descontinuada pelo potencial risco para o feto.

Uma pequena quantidade de pravastatina é excretada no leite materno. Sendo assim, pravastatina é contraindicada durante a amamentação (vide “**Contraindicações**”).

Categoria de risco na gravidez: X. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em estudos realizados, foram observados os seguintes dados sobre interações medicamentosas de pravastatina com outros medicamentos:

- fibratos: o uso de fibratos em monoterapia está ocasionalmente associado a miopatia. Um aumento do risco de eventos adversos relacionados com os músculos, incluindo rbdomiólise, tem sido relatados quando os fibratos são coadministrados com outras estatinas. Esses eventos adversos com pravastatina não podem ser excluídos; por conseguinte, o uso combinado de pravastatina e fibratos (por ex genfibrozila, fenofibrato) deve ser evitado (vide “**Advertência e precaução**”). Se esta combinação é considerada necessária, cuidados clínicos e monitoramento da CQ (níveis de creatinoquinase) de pacientes em tal regime são requeridos.

- colestiramina / colestipol: a administração concomitante resultou na diminuição de aproximadamente 40 a 50% na biodisponibilidade da pravastatina. Não houve diminuição clinicamente significativa da biodisponibilidade ou do efeito terapêutico da pravastatina, quando administrada uma hora antes ou quatro horas após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol. (vide “**Posologia e modo de usar**”).

- ciclosporina: a administração concomitante de pravastatina e ciclosporina conduz a um aumento de aproximadamente 4 vezes na exposição sistêmica à pravastatina. Em alguns pacientes, no entanto, o aumento da exposição à pravastatina pode ser maior.

Acompanhamento clínico e bioquímico dos pacientes que recebem esta combinação é recomendado (vide “**Posologia e modo de usar**”).

- varfarina e outros anticoagulantes orais: os parâmetros de biodisponibilidade no estado de equilíbrio para pravastatina não foram alterados após a administração com a varfarina. A administração crônica dos dois produtos não produziu qualquer alteração na ação anticoagulante da varfarina.

- Produtos metabolizados pelo citocromo P450: a pravastatina não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450. É por isso que os produtos que são metabolizados, ou inibem o sistema citocromo P450 podem ser adicionados a um regime estável de pravastatina sem causar alterações significativas nos níveis do plasma de pravastatina, como tem sido observado com outras estatinas. A ausência de uma interação farmacocinética significativa com a pravastatina tem sido especificamente demonstrada para vários produtos, particularmente aqueles que são substratos / inibidores do CYP3A4, por exemplo, diltiazem, verapamil, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, suco de *grapefruit* e inibidores do CYP2C9 (por exemplo fluconazol).

Em um dos dois estudos de interação com pravastatina e eritromicina um aumento estatisticamente significativo foi observado em pravastatina AUC (70%) e $C_{\text{máx}}$ (121%). Em um estudo semelhante com claritromicina, um aumento estatisticamente significativo na AUC (110%) e $C_{\text{máx}}$ (127%) foi observado. Embora essas mudanças sejam menores, devem ser tomadas precauções na associação de pravastatina com eritromicina ou claritromicina.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

pravastatina sódica 10 mg: comprimido mosqueados de coloração amarelo escuro a amarelo, circulares, biconvexo, gravados com “P1” em uma das faces e lisa na outra.

pravastatina sódica 20 mg: comprimido mosqueados de coloração amarelo escuro a amarelo, circulares, biconvexo, gravados com “P2” em uma das faces e lisa na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de pravastatina sódica são de uso oral e devem ser tomados com um pouco de água e independentemente das refeições e preferencialmente à noite.

Antes de iniciar o uso da pravastatina, causas secundárias de hipercolesterolemia devem ser excluídas e os pacientes devem ser colocados em uma dieta padrão de redução de lipídios que deve continuar durante o tratamento.

Hipercolesterolemia: a faixa de dose recomendada é de 10-40 mg uma vez por dia. A resposta terapêutica é observada após uma semana e o efeito completo de uma dose administrada ocorre dentro de quatro semanas, portanto, as monitorizações periódicas de lipídios devem ser realizadas e a dose ajustada em conformidade. A dose máxima diária é de 40 mg.

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

Posologia após transplante: após transplante de órgão, uma dose inicial de 20 mg por dia é recomendada em pacientes que recebem terapia imunossupressora (vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”). Dependendo da resposta dos parâmetros lipídicos, a dose pode ser ajustada até 40 mg sob vigilância médica (vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Crianças e adolescentes (8-18 anos de idade) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica: O intervalo de dose recomendado é de 10-20 mg uma vez por dia para pacientes entre 8 e 13 anos de idade, uma vez que doses superiores a 20 mg não foram estudadas nessa população; e 10-40mg diariamente para pacientes entre 14 e 18 anos de idade (para crianças e adolescentes do sexo feminino em idade fértil, vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Pacientes idosos: não é necessário ajuste da dose nestes pacientes a não ser que existam fatores de risco predisponentes (vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Insuficiência renal ou hepática: uma dose inicial de 10 mg por dia é recomendada em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou insuficiência hepática significativa. A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta dos parâmetros lipídicos e sob supervisão médica.

Terapia concomitante: os efeitos da pravastatina na diminuição do colesterol total e LDL colesterol são reforçados quando combinada com uma resina de ligação de ácidos biliares (por exemplo, colestiramina, colestipol). A pravastatina deve ser administrada uma hora antes, ou pelo menos, quatro horas após a resina (vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

Para os pacientes que tomam ciclosporina com ou sem outros medicamentos imunossupressores, o tratamento deve começar com 20 mg de pravastatina uma vez por dia e titulação de 40 mg deve ser realizada com precaução (vide “**O que devo saber antes de usar este medicamento?**”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A pravastatina foi estudada na dose de 40 mg em sete estudos controlados com placebo, duplo cegos, randomizados, envolvendo mais de 21.000 pacientes tratados com pravastatina (n = 10.764) ou placebo (n = 10.719), representando mais de 47.000 pacientes ano de exposição à pravastatina. Mais de 19.000 pacientes foram acompanhados por uma média de 4,8 a 5,9 anos. As seguintes reações adversas foram relatadas; nenhum deles ocorreu a uma taxa maior que 0,3% no grupo da pravastatina, em comparação com o grupo placebo.

Sistema nervoso:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): tontura, cefaleia, distúrbios do sono, insônia.

Olhos:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): alterações na visão (incluindo visão turva e diplopia)

Sistema gastrointestinal:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): dispepsia/ azia, dor abdominal, náusea/ vômito, constipação, diarreia, flatulência

Pele e tecido subcutâneo:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): prurido, *rash*, urticária, anormalidades do couro cabeludo/ cabelo (incluindo alopecia)

Sistema renal e urinário:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): micção anormal (incluindo disúria, alteração na frequência, noctúria)

Sistema reprodutivo e mamas:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): disfunção sexual

Desordens gerais:

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): fadiga

Eventos de interesse clínico especial

Musculoesquelético

Efeitos no músculo esquelético, por exemplo, dor musculoesquelética incluindo artralgia, câibras musculares, mialgia, fraqueza muscular e níveis de creatinoquinase (CQ) elevados foram relatados em estudos clínicos. A taxa de mialgia (1,4% pravastatina vs 1,4% placebo) e fraqueza muscular (0,1% pravastatina vs $< 0,1\%$ placebo) e a incidência de

nível de CK > 3 x limite máximo normal e > 10 x limite máximo normal nos estudos CARE, WOSCOPS e LIPID foi semelhante ao placebo (1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo, respectivamente).

Efeitos hepáticos:

Elevações das transaminases séricas foram relatadas. Nos três estudos a longo prazo, controlados por placebo CARE, WOSCOPS e LIPID, anormalidades de ALT e AST (> 3 x limite máximo normal) ocorreram em frequência similar (≤ 1,2%) em ambos os grupos de tratamento.

Pós-comercialização

Além dos descritos anteriormente, os seguintes eventos adversos foram relatados durante a experiência pós-comercialização da pravastatina:

Sistema nervoso

Reação muito rara (< 1/10.000): polineuropatia periférica, em particular, se usado por um longo período de tempo, parestesia.

Sistema imune

Reação muito rara (< 1/10.000): reações de hipersensibilidade (anafilaxia, angioedema, síndrome do tipo lúpus eritematoso).

Sistema gastrointestinal:

Reação muito rara (< 1/10.000): pancreatite.

Desordens hepatobiliares:

Reação muito rara (< 1/10.000): icterícia, hepatite, necrose hepática fulminante.

Sistema osteomuscular e tecido conjuntivo:

Reação muito rara (< 1/10.000): rabdomiólise, o que pode estar associado à insuficiência renal aguda secundária e mioglobínúria, miopatia.

Casos isolados de desordens dos tendões, por vezes complicados por ruptura

Efeitos de classe:

Os seguintes eventos adversos foram relatados com algumas estatinas:

- Pesadelos;
- Perda de memória;
- Depressão;
- Casos excepcionais de doença intersticial pulmonar, especialmente com a terapia de longo prazo;
- Diabetes mellitus: Frequência vai depender da presença ou ausência de fatores de risco (glicose no sangue em jejum ≥ 5,6 mmol/L, com IMC > 30 kg/m², triglicérides elevado, histórico de hipertensão).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até a data, houveram experiências limitadas com a sobredosagem de pravastatina. Não existe tratamento específico em caso de overdose. Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser tratado sintomaticamente e as medidas de suporte instituídas, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.2352.0129

Farm. Resp.: Adriana M. C. Cardoso
CRF - RJ N° 6750

Fabricado por: Sun Pharmaceutical Industries Limited
Village Ganguwala, Paonta Sahib,
District Sirmour, Himachal Pradesh,
173025, Índia

Importado e Registrado por: Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
Av. Eugênio Borges, 1.060
Arsenal - Rio de Janeiro
CNPJ: 73.663.650/0001-90
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC): 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



PRAV_VPRO_01
05/2016

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/07/2016	N/A	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Adequação à RDC N°47/09.	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL/AL X 30 20 MG COM CT BL AL/AL X 30