

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE  
PRAVACOL (pravastatina sódica) 10 mg, 20 mg, 40 mg comprimidos**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

**PRAVACOL**

Pravastatina sódica

Uso oral

**APRESENTAÇÃO**

PRAVACOL (pravastatina sódica) 10 mg é apresentado em embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos e PRAVACOL (pravastatina sódica) 20 mg e 40 mg é apresentado em embalagem contendo 30 comprimidos.

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (a partir de 8 anos)**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de PRAVACOL 10mg e 20 mg contém 10 mg e 20 mg de pravastatina sódica, respectivamente.

Ingredientes inativos: lactose, celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de PRAVACOL 40 mg contém 40 mg de pravastatina sódica.

Ingredientes inativos: povidona, lactose, óxido de magnésio, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e mistura laca verde LB-451.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

PRAVACOL (pravastatina sódica) pertence à classe dos inibidores da HMG-CoA redutase, que reduzem a biossíntese do colesterol. Esses agentes são inibidores competitivos da 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima que catalisa a etapa inicial limitante da velocidade de biossíntese do colesterol (conversão da HMG-CoA em mevalonato).

**Mecanismo de ação**

PRAVACOL induz a redução de lipídios de duas maneiras. Primeiro, como consequência da atividade inibitória reversível sobre a atividade da HMG-CoA redutase, a pravastatina produz reduções modestas nos reservatórios intracelulares de colesterol. Isto resulta em aumento do número de receptores LDL na superfície das células, em aumento do catabolismo mediado por receptores e do clearance do LDL circulante. Segundo: a pravastatina sódica inibe a produção de LDL por inibição da síntese hepática de VLDL, precursor do LDL.

Estudos *in vitro* e em animais mostraram que a pravastatina sódica, inibidor hidrofílico da HMG-CoA redutase, é tecido-seletiva de tal forma que a atividade inibitória é mais alta nos tecidos onde as taxas de síntese de colesterol são mais elevadas, como o fígado e o íleo. Diferentemente de outros inibidores da HMG-CoA redutase, PRAVACOL tem menor efeito sobre a síntese do colesterol em outros tecidos.

Em estudos com animais, a pravastatina sódica não foi detectada no fluido cérebro-espinhal.

Estudos clínicos e patológicos mostraram que níveis elevados de colesterol total (C-total), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e apolipoproteína B (complexo transportador de LDL através da membrana) favorecem o aparecimento de aterosclerose. Da mesma forma, níveis diminuídos de colesterol -HDL (HDL-C) e seu complexo de transporte, a apolipoproteína A, estão associados com o desenvolvimento da aterosclerose. Investigações epidemiológicas estabeleceram que a morbidade e a mortalidade cardiovascular variam diretamente com o nível do C-total e do LDL-C, e inversamente com o nível de HDL-C. Em estudos clínicos multicêntricos, estas interferências farmacológicas e/ou não farmacológicas, que diminuíram o C-total e o LDL-C e aumentaram o HDL-C, reduziram a taxa de ocorrências cardiovasculares (infarto do miocárdio fatal e não-fatal) e aumentaram a chance de sobrevivida. Em voluntários normais e em pacientes com hipercolesterolemia, o tratamento com PRAVACOL reduziu os níveis de C-total e LDL-C, de apolipoproteína B, VLDL-C e triglicérides (TG), enquanto aumentou as taxas de HDL-C e de apolipoproteína A. A pravastatina sódica não prejudica o nível de lipoproteína A ou fibrinogênio, os quais são indicadores bioquímicos de risco de doença arterial coronariana conhecidamente independentes.

Em estudos controlados com pacientes portadores de hipercolesterolemia moderada, com ou sem doença cardiovascular aterosclerótica, a monoterapia com a pravastatina sódica reduziu a progressão da aterosclerose e os eventos cardiovasculares (por exemplo: infarto do miocárdio fatal ou não-fatal) ou morte.

### **Farmacocinética**

PRAVACOL (pravastatina sódica) é administrado oralmente na forma ativa. É rapidamente absorvido, e os picos dos níveis plasmáticos são atingidos 1 a 1,5 horas após a ingestão. Os efeitos redutores do colesterol do fármaco não são afetados pela presença ou não de alimentos.

A pravastatina sódica sofre extensa extração na primeira passagem pelo fígado, que é o principal local de ação do fármaco, de síntese de colesterol e do clearance de LDL-C.

Estudos *in vitro* demonstraram que a pravastatina sódica é transportada para dentro dos hepatócitos e sofre retenção substancialmente menor em outras células. As concentrações plasmáticas de pravastatina sódica são diretamente proporcionais à dose administrada. Aproximadamente 50% da droga circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

Os valores médios de C<sub>max</sub> e AUC da pravastatina em pacientes pediátricos agrupados segundo a idade e sexo foram similares aqueles observados em adultos após uma dose oral de 20 mg.

A meia-vida de eliminação plasmática (T<sub>1/2</sub>) da pravastatina (por via oral) está entre 1,5 a 2 horas. Aproximadamente 20% da dose oral radiomarcada é excretada na urina e 70% nas fezes. Aproximadamente 47% do clearance corporal total dá-se por excreção renal e 53% por vias não-renais (i.e., excreção biliar e biotransformação).

Pode ocorrer acúmulo da droga e/ou metabólitos em pacientes com insuficiência renal ou hepática, embora exista o potencial para excreção compensatória pela via alternativa dada a duplicidade das vias de eliminação. O principal produto de degradação da pravastatina é o metabólito isomérico 3-alfa-hidróxi. Esse metabólito tem de um décimo a catorze avos da atividade inibitória sobre a HMG-CoA redutase, em relação ao composto de origem.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

A pravastatina é altamente eficaz na redução do C-total, LDL-C, TG em pacientes com formas de hipercolesterolemia heterozigótica familiar, combinada familiar e não-familiar (não-FH) e dislipidemia mista. A resposta terapêutica é evidenciada em uma semana e a

resposta máxima normalmente é conseguida dentro de 4 semanas. O efeito é mantido durante períodos extensos de terapia.

Uma única dose diária administrada à noite é tão efetiva quanto a mesma dose total diária administrada duas vezes ao dia.

Em estudos multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo, de pacientes com hipercolesterolemia primária, o tratamento com a pravastatina diminuiu significativamente as proporções entre C-total, LDL-C e C -Total/HDL-C e LDL-C/HDL-C, diminuiu o VLDL-C e os níveis de TG plasmáticos, e aumentou os de HDL-C. Se administrada uma ou duas vezes por dia, uma clara relação dose-resposta (i.e., redutora de lipídios) aparece por volta de 1 a 2 semanas após o início do tratamento.

**Estudo Primário de Hipercolesterolemia Dose-Resposta de PRAVACOL\*  
Administração única ao dia ao deitar**

| Dose  | C-total | LDL-C | HDL-C | TG   |
|-------|---------|-------|-------|------|
| 5 mg  | -14%    | -19%  | 5%    | -14% |
| 10 mg | -16%    | -22%  | 7%    | -15% |
| 20 mg | -24%    | -32%  | 2%    | -11% |
| 40 mg | -25%    | -34%  | 12%   | -24% |

\* Alteração percentual a partir da linha basal após 8 semanas

Em uma análise conjunta de dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, placebo controlados em pacientes com hipercolesterolemia primária, o tratamento com pravastatina a uma dose diária de 80 mg aumentou o HDL-C e diminuiu significativamente o C- total, LDL-C e TG a partir dos valores basais após 6 semanas. Os resultados de eficácia dos estudos individuais foram consistentes com os dados agrupados. As alterações percentuais médias a partir dos valores basais após 6 semanas de tratamento foram: C-total (-27%), LDL-C (-37%), HDL-C (+3%) e TG (-19%).

Progressão da doença aterosclerótica e eventos cardiovasculares

A monoterapia com pravastatina foi eficaz na redução da progressão da aterosclerose e dos índices de eventos cardiovasculares em dois estudos controlados com pacientes apresentando hipercolesterolemia moderada e doença cardiovascular aterosclerótica.

O ESTUDO DA LIMITAÇÃO DA ATEROSCLEROSE NAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS PELA PRAVASTATINA (PLAC I) teve duração de três anos e foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, que incluiu 408 pacientes com hipercolesterolemia moderada (taxa basal média de LDL-C = 163 mg/dL, C-total = 231 mg/dL) e doença da artéria coronária. A monoterapia com a pravastatina resultou em velocidade significativamente reduzida de estreitamento do lúmen da artéria coronária, como demonstrou a angiografia quantitativa.

Em análise prospectivamente planejada dos eventos clínicos 90 dias após o início da terapia para possibilitar o efeito redutor máximo de lipídios, o tratamento com a pravastatina resultou em redução de 74% do índice de infartos do miocárdio (fatais e não-fatais; p=0,006) e de 62% do objetivo combinado de infarto do miocárdio não-fatal e mortes por todas as causas (p=0,02). Considerando-se a duração total do estudo, o índice de infarto do miocárdio fatal e não-fatal foi reduzido em 60% (p=0,0498).

O ESTUDO DA LIMITAÇÃO DA ATEROSCLEROSE NAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS COM A PRAVASTATINA (PLAC II) foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo,

que incluiu 151 pacientes com hipercolesterolemia moderada (taxa basal média de LDL-C=164 mg/dl; C-total = 234 mg/dL) e com aterosclerose da coronária e carótida.

A pravastatina reduziu significativamente a velocidade de progressão da aterosclerose na artéria carótida comum, como demonstrado através de ultra-som Modo-B. Uma redução de 80% do índice de infartos do miocárdio (fatais e não-fatais;  $p=0,018$ ) e de 61% do objetivo combinado de infarto do miocárdio não-fatal e mortes por todas as causas ( $p=0,049$ ) também foram observadas entre os pacientes tratados com a pravastatina.

Na análise dos eventos clínicos cardiovasculares somados dos estudos PLAC I e II, o tratamento com a pravastatina foi associado com uma redução de 67% da taxa de infartos do miocárdio (fatais e não-fatais;  $p=0,003$ ) e de 55% do objetivo combinado de infarto do miocárdio não-fatal e mortes por todas as causas ( $p=0,009$ ).

#### Prevenção da doença arterial coronariana

PRAVACOL (pravastatina sódica) é eficaz na redução do risco de doença arterial coronariana (DAC), morte por infarto do miocárdio fatal e morte súbita além de infarto do miocárdio não-fatal e aumento da sobrevida em pacientes hipercolesterolêmicos sem infarto do miocárdio prévio.

O estudo realizado na região oeste da Escócia (*WOS – West of Scotland Study*) foi randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 6.595 pacientes do sexo masculino (com 45 a 66 anos) apresentando hipercolesterolemia moderada a grave (LDL-C = 156 – 254 mg/dL [4 – 6,6 mmol/L]), sem infarto do miocárdio prévio. Os pacientes foram tratados com os cuidados-padrão, incluindo recomendações sobre a dieta, e com a pravastatina ( $n=3.302$ ) ou placebo ( $n=3.293$ ) por um período médio de 4,8 anos. O estudo foi planejado para avaliar o efeito da pravastatina sobre a doença arterial coronariana (DAC) fatal ou não-fatal. A pravastatina reduziu de forma significativa o risco de morte por doença arterial coronariana e o infarto do miocárdio não-fatal em 31% ( $p=0,0001$ ). O efeito sobre estas taxas cumulativas de eventos cardiovasculares foi evidente desde o início, com 6 meses de tratamento. Esta redução foi similar e significativa em toda a faixa de níveis de colesterol LDL e para todos os grupos de idade estudados. Observou-se redução significativa de 32% ( $p=0,03$ ) no total de mortes cardiovasculares. Quando ajustado em relação aos fatores basais de risco, foi observado também redução de 24% ( $p=0,039$ ) da mortalidade global entre os pacientes tratados com pravastatina. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento de mortalidade não-cardiovascular, incluindo morte por câncer. A pravastatina também diminuiu o risco dos procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia de implante coronariano ou angioplastia coronariana) em 37% ( $p=0,009$ ) e a necessidade de angiografia coronariana em 31% ( $p=0,007$ ).

#### Doença Cardiovascular

PRAVACOL é efetivo na redução do risco total de mortalidade, morte por doença arterial coronariana, eventos coronários recorrentes (incluindo infarto do miocárdio), frequência de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios (AIT), necessidade de procedimentos de revascularização do miocárdio, e necessidade de hospitalização em pacientes com histórico de infarto do miocárdio ou angina pectoris instável.

No estudo LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHEMIC DISEASE (LIPID), o efeito da pravastatina foi determinado em 9.014 homens e mulheres com níveis plasmáticos de colesterol normais a elevados (C-total basal =155-271mg/dL [4,0-7,0 mmol/L]; C-total médio = 219 mg/dL [5,66 mmol/L]), e que haviam sofrido infarto do miocárdio ou haviam sido hospitalizados devido a angina pectoris instável nos 3-36 meses precedentes.

Pacientes com ampla variação de valores basais de triglicérides foram incluídos ( $\leq 443$  mg/dL [5,0 mmol/L]) e a inclusão não foi restringida pelos valores basais de colesterol HDL. Em condições basais, 82% dos pacientes receberam aspirina e 76% receberam medicação anti-hipertensiva. Os pacientes participaram deste estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo por uma média de 5,6 anos. O tratamento com pravastatina reduziu significativamente o risco de morte por doença arterial coronariana em 24% ( $p=0,0004$ ). O risco de eventos coronários (morte por doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio não-fatal) foi significativamente reduzido em 24% ( $p<0,0001$ ) nos pacientes tratados com pravastatina. O risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal foi reduzido em 29% ( $p=0,0001$ ). A pravastatina reduziu o risco de mortalidade total em 23% ( $p<0,0001$ ) e de mortalidade cardiovascular em 25% ( $p<0,0001$ ). O risco de submissão a procedimentos de revascularização do miocárdio (cirurgia de implante coronariano ou angioplastia coronariana) foi significativamente reduzido em 20% ( $p<0,0001$ ) nos pacientes tratados com pravastatina. A pravastatina também reduziu significativamente o risco de acidente vascular cerebral em 19% ( $p=0,0477$ ).

O tratamento com a pravastatina reduziu significativamente o número de dias de hospitalização por 100 pessoas-anos de acompanhamento em 15% ( $p<0,001$ ). O efeito da pravastatina na redução dos eventos da doença arterial coronariana foi consistente independente de idade, sexo ou condição diabética. Entre os pacientes com histórico de infarto do miocárdio, a pravastatina reduziu significativamente o risco para a mortalidade total e para o infarto do miocárdio fatal ou não fatal (redução do risco para mortalidade total = 21%,  $p=0,0016$ ; redução do risco para infarto do miocárdio fatal ou não fatal = 25%,  $p=0,0008$ ). Entre os pacientes com histórico de hospitalização devido a angina pectoris instável, a pravastatina reduziu significativamente o risco para a mortalidade total e para o infarto do miocárdio fatal ou não fatal (redução do risco para mortalidade total = 26%,  $p=0,0035$ , redução do risco para infarto do miocárdio fatal ou não-fatal=37%,  $p=0,0003$ ).

No estudo Cholesterol and Recurrent Events (CARE) o efeito da pravastatina sobre a morte por doença arterial coronariana e sobre o infarto do miocárdio não fatal foi determinado em 4159 homens e mulheres com níveis plasmáticos de colesterol médios (valor basal médio C-total=209 mg/dL), e que sofreram infarto do miocárdio nos 3 – 20 meses precedentes. Os pacientes participaram por uma média de 4,9 anos deste estudo duplo-cego, controlado por placebo. O tratamento com a pravastatina reduziu significativamente a taxa de um evento cardíaco recorrente (morte por doença arterial coronariana ou infarto do miocárdio não fatal) em 24% ( $p=0,003$ ). A redução no risco desse objetivo combinado foi significativa tanto para homens como mulheres. O risco de submissão a procedimentos de revascularização do miocárdio ou angioplastia coronariana foi significativamente reduzido em 27% ( $p<0,001$ ) nos pacientes tratados com pravastatina. A pravastatina também reduziu significativamente o risco de acidente vascular cerebral em 32% ( $p=0,032$ ), e acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT) combinados em 26% ( $p=0,025$ ).

*Transplante de órgãos sólidos:* a segurança e a eficácia do tratamento com a pravastatina em pacientes recebendo terapia imunodepressora após transplante cardíaco e renal foram determinadas em dois estudos controlados prospectivos randomizados. Os pacientes foram tratados concomitantemente com pravastatina (20-40 mg) ou sem pravastatina, e um regime imunodepressor padrão de ciclosporina e prednisona. Pacientes cardio-transplantados também receberam azatioprina como parte do regime imunodepressor. O tratamento com a pravastatina reduziu significativamente a taxa de rejeição cardíaca com comprometimento hemodinâmico em um ano ( $p=0,005$ ), aumentando a sobrevida em um ano ( $p=0,025$ ), e diminuiu o risco de vasculopatia coronária no transplante como determinado pela angiografia e autópsia ( $p=0,049$ ). Em pacientes que sofreram transplante renal, a pravastatina reduziu significativamente a incidência de episódios de rejeição aguda comprovados por biópsia ( $p=0,01$ ), a incidência de episódios de rejeição múltiplos ( $p<0,05$ ), e o uso de injeções de

metilprednisolona (p=0,01) e OKT3 (p=0,02). Os níveis de lipídios plasmáticos foram alterados favoravelmente pelo tratamento com pravastatina. A pravastatina foi bem tolerada, sem aumento significativo na creatinina fosfoquinase ou nas transaminases hepáticas. Além disso, não foram relatados casos de miosite ou rabdomiólise.

Uso Pediátrico: um estudo duplo cego placebo controlado em 214 pacientes pediátricos com hipercolesterolemia heterozigótica familiar foi conduzido por 2 anos. As crianças (8 - 13 anos) foram randomizadas para o placebo ou para 20 mg de pravastatina e os adolescentes (14 a 18 anos) foram randomizados para o placebo ou 40 mg de pravastatina. Houve uma redução percentual média no LDL-C de -22,9% e também no C-total (-17,2%) a partir da análise conjunta dos dados, similar à eficácia demonstrada em adultos recebendo 20 mg de pravastatina. Reduções também foram observadas na apolipoproteína B. Em pacientes recebendo pravastatina não houve diferenças observadas em nenhum dos parâmetros endócrinos monitorados (ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol ou testosterona) em relação ao placebo. Não houve diferenças no desenvolvimento, alterações do volume testicular ou escala Tanner em relação ao placebo.

## **INDICAÇÕES**

A terapia com PRAVACOL (pravastatina sódica) deve ser considerada um dos componentes numa intervenção multifatorial nos indivíduos com risco aumentado de doença vascular aterosclerótica devido a hipercolesterolemia. PRAVACOL (pravastatina sódica) deve ser usado associado a uma dieta restrita em gorduras saturadas e colesterol quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas de forma isolada mostrarem-se inadequadas.

### Prevenção da doença arterial coronariana

Em pacientes com hipercolesterolemia sem doença arterial coronariana clinicamente evidente, PRAVACOL (pravastatina sódica) é indicado como um adjunto à dieta para reduzir o risco de infarto do miocárdio fatal e não-fatal. Também é indicado como adjunto nos procedimentos de revascularização do miocárdio, quando necessário, assim como na melhora da sobrevida destes pacientes através da redução de mortes cardiovasculares.

### Doença arterial coronariana

Em pacientes com histórico de infarto do miocárdio ou angina pectoris instável, PRAVACOL é indicado para reduzir o risco de mortalidade total, morte por doença arterial coronariana, evento coronariano recorrente (incluindo infarto do miocárdio), necessidade de procedimentos de revascularização e necessidade de hospitalização.

### Doença Cerebrovascular

Em pacientes com histórico de doença arterial coronariana (isto é, infarto do miocárdio ou angina pectoris instável) PRAVACOL é indicado para reduzir o risco de acidente vascular cerebral ou ataques isquêmicos transitórios (AITs).

### Hipercolesterolemia e Dislipidemia

PRAVACOL (pravastatina sódica) é indicado para a redução dos níveis de colesterol LDL, colesterol total, apolipoproteína B e triglicérides que se encontram elevados e aumentar o colesterol HDL em pacientes com hipercolesterolemia primária e dislipidemia mista (Frederickson Tipo IIa, IIb, III e IV). Antes de se iniciar a terapia com PRAVACOL (pravastatina sódica), causas secundárias de hipercolesterolemia (p.ex.: obesidade, diabetes mellitus insuficientemente controlada, hipotireoidismo, síndrome nefrótica, desproteinemias, doença obstrutiva do fígado, terapia com outros fármacos, alcoolismo)

deverão ser excluídas, e deverá ser realizado um perfil lipídico para medir C-total, HDL-C e TG.

Em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos de idade: PRAVACOL é indicado como um adjunto à dieta e à mudança no estilo de vida no tratamento da hipercolesterolemia heterozigótica familiar.

*Progressão da doença aterosclerótica e eventos clínicos cardiovasculares*

Em pacientes hipercolesterolêmicos com doença aterosclerótica cardiovascular, PRAVACOL (pravastatina sódica) está indicado como adjunto à dieta para reduzir a velocidade de progressão da aterosclerose e para reduzir a incidência de eventos cardiovasculares clínicos.

*Transplante cardíaco e renal:* em pacientes recebendo terapia imunodepressora após transplante de órgãos sólidos, PRAVACOL é indicado para aumentar a sobrevida em pacientes cardio-transplantados e para reduzir o risco de rejeição aguda em pacientes com transplante renal.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

- *Hipersensibilidade a qualquer componente da medicação;*
- *Doença ativa do fígado ou elevações persistentes, não explicadas, nos testes de função hepática;*
- *Gravidez e lactação: a aterosclerose é um processo crônico e a descontinuação de drogas redutoras de lipídios durante a gravidez teria baixo impacto sobre o resultado da terapia a longo prazo da hipercolesterolemia primária. O colesterol e outros produtos da biossíntese do colesterol são componentes essenciais para o desenvolvimento do feto (incluindo a síntese de esteróides e membranas celulares). Sabendo-se que os inibidores da HMG-CoA redutase diminuem a síntese de colesterol, e possivelmente de outras substâncias biologicamente ativas derivadas do colesterol, estes podem causar dano ao feto quando administrados a mulheres grávidas. Assim, os inibidores da HMG-CoA redutase são contra-indicados durante a gravidez e a lactação.*
- *Mulheres com potencial para engravidar: PRAVACOL (pravastatina sódica) deverá ser administrado a mulheres em idade de engravidar somente quando a probabilidade de concepção for quase nula, devendo as pacientes serem informadas sobre os riscos potenciais. Se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este tipo de produto, a terapia deverá ser descontinuada e a paciente deverá ser novamente alertada quanto ao risco potencial para o feto.*

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos de PRAVACOL são de uso oral. Manter o frasco bem fechado, protegendo-o da luz e umidade.

## **POSOLOGIA**

O paciente deverá ser submetido a uma dieta redutora de colesterol antes de iniciar o tratamento com PRAVACOL (pravastatina sódica), que deverá ser mantida durante o tratamento.

Para adultos e adolescentes (14 anos e mais velhos), a dose inicial recomendada é 40 mg uma vez ao dia. Para adultos, se dose de 40 mg não alcançar os níveis de colesterol desejados, uma dose diária de 80 mg pode ser considerada. A administração única diária à noite pareceu ser ligeiramente mais efetiva que a administração única diária pela manhã. PRAVACOL pode ser tomado independentemente das refeições.

A dose recomendada em crianças (8 a 13 anos de idade) é de 20 mg uma vez ao dia.

Para pacientes com disfunção hepática ou renal, uma dose inicial mais baixa deve ser considerada.

A dose recomendada varia de 10 a 80mg, administrados uma vez ao dia. PRAVACOL pode ser administrado em doses divididas.

Em pacientes recebendo ciclosporina, com ou sem outras drogas imunossupressoras, concomitantemente com a pravastatina, a terapia deve ser iniciada com 10 mg/dia e a titulação para aumentos de dose deve ser realizada com cautela. A maioria dos pacientes tratados com esta combinação recebeu dose máxima de pravastatina correspondente a 20 mg/dia.

### **Terapia concomitante**

Os efeitos redutores de lipídios do PRAVACOL (pravastatina sódica) sobre o colesterol total e o colesterol LDL são intensificados quando combinados com uma resina seqüestrante de ácidos biliares. Quando se administra a resina (ex.: colestiramina, colestipol) em terapia combinada com a pravastatina, esta última deverá ser administrada uma hora antes ou mais ou pelo menos quatro horas após a resina.

## **ADVERTÊNCIAS**

### **Gerais**

Os inibidores da HMG-CoA redutase foram associados com anormalidades bioquímicas da função hepática. Como com outros agentes redutores de lipídios, incluindo as resinas seqüestrantes de sais biliares não absorvíveis, ocorre aumento das enzimas hepáticas, mas este aumento não atinge três vezes o limite superior normal durante a terapia com a pravastatina. Na maioria dos pacientes tratados com a pravastatina nos estudos clínicos, esses valores aumentados voltam para os níveis de pré-tratamento, mesmo mantendo-se a terapia na mesma dose.

É recomendado que testes da função hepática sejam realizados antes do início da terapia, após a elevação da dose ou quando clinicamente indicada.

Se os aumentos da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) igualarem-se ou excederem em três vezes o limite superior normal, e forem persistentes, a terapia deverá ser interrompida.

Precaução maior deve ser tomada quando a pravastatina é administrada a pacientes com histórico de doença hepática ou de grande ingestão alcóolica.

### **Musculatura esquelética**

Mialgia, miopatia e rabdomiólise foram relatados com o uso de inibidores da HMG-CoA redutase. Casos de mialgia não complicada foram raramente relatados em pacientes



tratados com a pravastatina, tendo uma incidência similar à do placebo. Miopatia, definida como dor ou fraqueza musculares associadas com aumentos dos valores de creatinina fosfoquinase (CPK) acima de 10 vezes o limite superior normal foi relatada como possivelmente relacionada ao uso da pravastatina em menos de 0,1% dos pacientes nos estudos clínicos.

Rabdomiólise com disfunção renal secundária à mioglobínúria também tem sido relatada devido à pravastatina, embora muito raramente. Contudo, a miopatia deverá ser considerada em quaisquer pacientes com mialgia difusa, amolecimento ou enfraquecimento musculares e/ou acentuada elevação da CPK. Pacientes deverão ser alertados para relatar imediatamente dor, amolecimento ou enfraquecimento musculares inexplicáveis.

A terapia com pravastatina deverá ser interrompida se ocorrerem aumentos acentuados dos níveis de CPK ou se houver suspeita de diagnóstico de miopatia.

O risco de miopatia durante o tratamento com outros inibidores da HMG-CoA redutase é maior com a terapia concomitante com fibratos, ciclosporina, eritromicina ou niacina. O uso isolado de fibratos é ocasionalmente associado com miopatia. Em um ensaio clínico de tamanho limitado, com terapia combinada com a pravastatina (40 mg/dia) e o genfibrozil (1.200 mg/dia), não foi relatada miopatia, embora tenha sido observada tendência para elevações de CPK e sintomas músculo-esqueléticos. Em geral, o uso combinado de pravastatina e fibratos deverá ser evitado. A miopatia não foi observada nos estudos clínicos envolvendo um total de 100 pacientes pós-transplantados (24 renais e 76 cardíacos) tratados concomitantemente com pravastatina (10-40 mg) e ciclosporina por até 2 anos, sendo que alguns foram submetidos também à terapia com outros imunossupressores. Além disso, não houve relatos de miopatia nos estudos clínicos envolvendo pequeno número de pacientes tratados com pravastatina juntamente com a niacina.

#### **Hipercolesterolemia homozigótica familiar**

A pravastatina não foi avaliada em pacientes com hipercolesterolemia homozigótica familiar, de incidência rara. Nestes pacientes, inibidores da HMG-COA redutase podem ser menos eficazes.

#### **Categoria de risco na gestação: X**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

**Este medicamento causa má formação ao bebê durante a gravidez.**

#### **Lactação**

Mães em tratamento com PRAVACOL (pravastatina sódica) não deverão amamentar.

### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

#### **Uso pediátrico**

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes de 8 a 18 anos foram estabelecidas em um estudo adequado e bem controlado. Os estudos clínicos são insuficientes para a recomendação do uso em crianças menores que 8 anos de idade.

#### **Uso geriátrico**

PRAVACOL é seguro e bem tolerado pelos pacientes idosos sem comprometimento renal ou hepático (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**). Não há evidência clínica que sugira que a variação de dose deva ser diferente nesses pacientes.

Entre 6.593 pacientes que receberam pravastatina em dois estudos placebo-controlado em prevenção secundária (CARE e LIPID), nenhuma diferença global na eficácia ou segurança foi observada entre pacientes mais idosos (65 anos ou mais, n=2.439) e pacientes mais jovens.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Colestiramina/Colestipol:** Quando a pravastatina foi administrada uma hora antes ou quatro horas após a colestiramina ou uma hora antes do colestipol e uma refeição normal, não houve diminuição clinicamente significativa da biodisponibilidade ou do efeito terapêutico da pravastatina. A administração concomitante resultou em redução aproximada de 40 a 50% da AUC média da pravastatina.

**Ciclosporina:** alguns investigadores mediram os níveis plasmáticos de ciclosporina em pacientes sob tratamento com a pravastatina (até 20 mg), e, até o presente momento, estes resultados não indicam aumentos clinicamente significativos nestes valores. Em estudo de dose única, os níveis plasmáticos da pravastatina estavam aumentados em pacientes cardíacos transplantados recebendo ciclosporina.

**Varfarina:** os parâmetros de biodisponibilidade no estado de equilíbrio para a pravastatina não foram alterados após administração concomitante com varfarina. A pravastatina não alterou a ligação da varfarina às proteínas plasmáticas. Doses crônicas das duas drogas não produziram qualquer alteração na ação anticoagulante da varfarina (i.e., nenhum aumento de tempo médio de protrombina foi observado após seis dias de terapia concomitante) com 40 mg diários de pravastatina.

**Outras drogas:** ao contrário da maioria dos inibidores da HMG-CoA redutase, a pravastatina **não** é significativamente metabolizada pelo citocromo P450 3A4. Por essa razão, os níveis plasmáticos da pravastatina *in vivo* não são elevados quando o citocromo P450 3A4 é inibido por agentes como o itraconazol, diltiazem ou verapamil.

Nos estudos de interação com ácido acetilsalicílico, antiácidos (uma hora antes de PRAVACOL), cimetidina, genfibrozil, ácido nicotínico ou probucol não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na biodisponibilidade com a administração de PRAVACOL.

Durante o estudo clínico, não foram relatadas interações medicamentosas perceptíveis quando PRAVACOL foi administrado com diuréticos, anti-hipertensivos, digitálicos, inibidores da enzima conversora, bloqueadores do canal de cálcio, betabloqueadores ou nitroglicerina.

## REAÇÕES ADVERSAS

*PRAVACOL é geralmente bem tolerado. Eventos adversos, ambos clínicos e laboratoriais, são geralmente leves e transitórios. Em todos estudos clínicos (controlados e não controlados), aproximadamente 2% dos pacientes foram retirados do tratamento devido a experiências adversas atribuídas ao PRAVACOL.*

*A segurança e tolerabilidade da pravastatina a uma dose de 80 mg em dois estudos controlados, com uma exposição média de 7,6 meses foi similar à pravastatina em doses mais baixas.*

## **Estudos a Curto Prazo**

No quadro seguinte, estão discriminadas todos eventos adversos clínicos (independentemente da etiologia), relatadas por mais de 2% dos pacientes nos estudos controlados com placebo de até quatro meses de duração:

**Eventos Adversos Clínicos Relatados por Pacientes Tratados com a Pravastatina –  
Porcentagem da População Total Tratada**

|   | <b>PRAVACOL<br/>(N=900)%</b> | <b>Placebo<br/>(n=411) %</b> |
|---|------------------------------|------------------------------|
| <b>Gastrointestinais</b>                |                              |                              |
| Náuseas/vômitos                         | 7,3                          | 7,1                          |
| Diarréia                                | 6,2                          | 5,6                          |
| Constipação                             | 4                            | 7,1                          |
| Dor abdominal                           | 5,4                          | 6,9                          |
| Flatulência                             | 3,3                          | 3,6                          |
| <b>Musculatura<br/>esquelética</b>      |                              |                              |
| Dor músculo esquelética<br>(localizada) | 10                           | 9                            |
| mialgia                                 | 2,7                          | 1                            |
| <b>Respiratórios</b>                    |                              |                              |
| Resfriado comum                         | 7                            | 6,3                          |
| Rinite                                  | 4                            | 4,1                          |
| <b>Sistema nervoso</b>                  |                              |                              |
| Dor de cabeça                           | 6,2                          | 3,9                          |
| Vertigem                                | 3,3                          | 3,2                          |
| <b>Gerais</b>                           |                              |                              |
| Fadiga                                  | 3,8                          | 3,4                          |
| Dor no peito (não-<br>cardíaca)         | 3,7                          | 1,9                          |
| <b>Dermatológicas</b>                   |                              |                              |
| Erupções cutâneas                       | 4,0*                         | 1,1                          |
| <b>Cardiovasculares</b>                 |                              |                              |
| Dor no peito                            | 4                            | 3,4                          |

\*Diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo.

**Estudos de Morbidade e Mortalidade a longo prazo**

Em sete estudos randomizados, duplo-cego, placebo controlado envolvendo mais de 21.400 pacientes tratados com pravastatina (N= 10.764) ou placebo (N=10.719), a segurança e a tolerabilidade no grupo da pravastatina foi comparável ao grupo placebo. Mais de 19.000 pacientes foram acompanhados por uma média de 4,8 – 5,9 anos, enquanto pacientes que continuaram foram acompanhados por dois anos ou mais. Coletivamente, estes sete estudos representam 47.613 pacientes expostos a pravastatina neste período. Experiências adversas a droga relacionadas como prováveis, possíveis ou incertas no tratamento, ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados com pravastatina em sete estudos de morbidade/mortalidade a longo prazo mostrados na tabela abaixo:

**Incidência de Experiências Adversas a Droga Relatadas por Pacientes Tratados com Pravastatina e Placebo em Estudos de Morbidade e Mortalidade a Longo Prazo**

|   | <b>Pravastatina<br/>N=10,764<br/>(%)</b> | <b>Placebo<br/>N=10,719<br/>(%)</b> |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>CARDIOVASCULARES</b>   |  |                                     |
| Angina Pectoris   | 3,1                                      | 3,4                                 |
| <b>DERMATOLÓGICAS</b>   |  |                                     |
| Erupções Cutâneas   | 2,1                                      | 2,2                                 |
| <b>GASTROINTESTINAIS</b>  |  |                                     |
| Dispepsia/Azia  | 3,5                                      | 3,7                                 |
| Dor abdominal   | 2,4                                      | 2,5                                 |
| Náusea/vômitos  | 1,6                                      | 1,6                                 |
| Flatulência   | 1,2                                      | 1,1                                 |
| Constipação   | 1,2                                      | 1,3                                 |
| <b>GERAIS</b>   |  |                                     |
| Fadiga  | 3,4                                      | 3,3                                 |
| Dor no peito  | 2,6                                      | 2,6                                 |
| <b>MUSCULATURA<br/>ESQUELÉTICA</b>                                      |  |                                     |
| Dor Músculo esquelética   | 6  | 5,8                                 |
| (inclusive artralgia)   |  |                                     |
| Cãimbra muscular  | 2  | 1,8                                 |
| Mialgia   | 1,4                                      | 1,4                                 |
| <b>SISTEMA NERVOSO</b>  |  |                                     |
| Vertigem  | 2,2                                      | 2,1                                 |
| Dor de cabeça   | 1,9                                      | 1,8                                 |
| Distúrbios do sono  | 1  | 0,9                                 |
| Depressão   | 1  | 1                                   |
| Ansiedade/nervosismo  | 1  | 1,2                                 |
| <b>RENAL/GENITOURINÁRIO</b>   |  | 0,8                                 |
| Anormalidades na micção<br>(inclusive disúria, freqüência,<br>noctúria) | 1  |                                     |
| <b>RESPIRATÓRIO</b>   |  |                                     |
| Dispnea   | 1,6                                      | 1,6                                 |
| Infecção respiratória superior  | 1,3                                      | 1,3                                 |
| Tosse   | 1  | 1                                   |
| <b>SENTIDOS ESPECIAIS</b>   |  |                                     |
| Distúrbios de visão<br>(inclusive visão embaçada,<br>diplopia)          | 1,6                                      | 1,3                                 |

Além disso, as seguintes experiências adversas à droga ocorreram com uma incidência geral em <1.0% nos estudos clínicos combinados e têm também sido relatados com outras drogas desta classe.

Estas experiências adversas à droga ocorreram com uma freqüência similar em ambos grupos de tratamento. Os números entre parênteses se referem à incidência (%) em pacientes tratados com pravastatina e placebo, respectivamente:

Dermatológicas : prurido (0.9 vs. 1.0), dermatite (0.4 vs. 0.5), pele ressecada (0.2 vs. 0.1), anormalidades no couro cabeludo/cabelo inclusive alopecia (0.1 vs. 0.1), urticária (0.1 vs. 0.1);

Endócrinas /Metabólicas: disfunção sexual (0.7 vs. 0.7), mudanças na libido (0.3 vs. 0.3);

Gastrointestinais: diminuição do apetite (0.3 vs. 0.3);

Gerais: febre (0.2 vs. 0.2), rubor (0.1 vs. 0.1);

Imunológicas : alergia (0.1 vs. 0.1), edema de cabeça/pescoço (0.1 vs. 0.1);

Musculoesquelético: fraqueza muscular (0.1 vs. <0.1);

Sistema nervoso: parestesia (0.9 vs. 0.9), vertigem (0.4 vs. 0.4), insônia (0.3 vs. 0.2), memória prejudicada (0.3 vs. 0.3), tremor (0.1 vs. 0.1), neuropatia, inclusive neuropatia periférica (0.1 vs. 0.1);

Sentidos: opacidade do cristalino (0.5 vs. 0.4), distúrbios do paladar (0.1 vs. 0.1).

*Estes eventos também foram relatados durante experiência pós-comercialização com Pravacol.*

#### **Experiência durante a pós-comercialização**

*Além dos eventos listados acima, os seguintes eventos adversos têm sido relatados muito raramente durante a experiência pós-comercialização mundial: angioedema, icterícia (inclusive colestática), hepatite e necrose hepática fulminante, síndrome tipo lúpus eritematoso, pancreatite e trombocitopenia. Uma associação causal com Pravacol não foi estabelecida para estes eventos.*

#### **Cristalino**

*Em 820 pacientes tratados por períodos de um ano ou mais, não houve evidências de que a pravastatina está associada à formação de catarata.*

#### **SUPERDOSE**

A experiência sobre superdose de pravastatina é limitada. Se ocorrer superdose, tratar sintomaticamente, monitorando anormalidades em testes laboratoriais e tomar medidas de suporte, conforme necessário.

#### **ARMAZENAGEM**

Este medicamento deve ser protegido da umidade e da luz, em local com temperatura ambiente, de preferência entre 15°C e 30°C.

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **REFERÊNCIAS**

1. Efficacy and safety of SQ31000 administered once daily in patients with hypercholesterolemia: A dose response study. Protocol 27201-42. Pan, H. Y. PIC Accession 877670059.
2. Supplemental Marketing Authorization Application: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease [LIPID] Trial. Part I [Summary of Dossier], Volume 1; Part 4 [Clinical Documentation], Volume 1. June 18, 1998
3. Supplemental Dossier: Expert Report on the Clinical Documentation: Use of Pravastatin for the Treatment of Hyperlipidemia following Solid Organ Transplantation. van Gelder, T., University Hospital-Rotterdam, The Netherlands, March 8, 1998.
4. Protocol 27201-2, Efficacy & Safety of SQ 31000 in Patients with Hypercholesterolemia: A dose response study. Dennick, L. G. PIC-Accession: 866981874.
5. Supplemental Marketing Authorization Application: Pravastatin in Secondary Prevention of Coronary Events and Reduction of Risk of Stroke and Transient Ischemic Attack. (Cholesterol and Recurrent Events [CARE] Study. Part I [Summary of Dossier], Volume 1; Part 4 [Clinical Documentation], Volumes 1-5. June 12, 1997.)
6. B-MS International Registration Dossier: Pravastatin-Regression/Progression (May 2, 1994).
7. Effect of pravastatin on c-reactive protein. Application Summary Final Report Date: 03 Dec. 1999.
8. Long-Term Efficacy and Safety of Pravastatin in Children with Familial Hypercholesterolemia. Protocol CV123- 207. Clinical Study Report. Dr. J.J.P. Kastelein. Report date: 15 April 2002. Accession: 930001564.
9. Integrated Summary of Efficacy for Pravastatin 80mg, Vol. 70.46 Tables: 4.1.1A, 4.1.2.1, 4.1.2.2 and 4.1.2.3 from pp. 55,58,59, and 60. Accession: 920010316.

**\*\*\*nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**

**\*\*\*VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS-1.0180.0101

Farm. Bioq. Responsável: Dra. Tathiane Aoqui de Souza  
CRF-SP nº 26.655

Importado por, Embalado por, Distribuído por:  
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.  
Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP  
CNPJ 56.998.982/0001-07 – Indústria Brasileira

Fabricado por:

Pravacol 10mg e 20mg comprimidos

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.

Rua Carlos Gomes, 924 – Santo Amaro – São Paulo – SP

CNPJ 56.998.982/0001-07 – Indústria Brasileira

Pravacol 40mg comprimidos

Bristol-Myers Squibb Manufacturing Company

Mayaguez - Porto Rico

\*\*\*Serviço de Atendimento ao Consumidor

\*\*\*0800 727 6160

\*\*\*[sac.brz@bms.com](mailto:sac.brz@bms.com)

\*\*\*[www.bristol.com.br](http://www.bristol.com.br)

04/05/09