

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Placir 10 mg comprimidos
Placir 20 mg comprimidos
Placir 40 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Placir 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém 10 mg de pravastatina sódica.

Placir 20 mg comprimidos
Cada comprimido contém 20 mg de pravastatina sódica.

Placir 40 mg comprimidos
Cada comprimido contém 40 mg de pravastatina sódica.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Placir 10 mg comprimidos, cada comprimido contém:

Lactose - 91,25 mg (sob a forma de lactose anidra)

Placir 20 mg comprimidos, cada comprimido contém:

Lactose - 182,50 mg (sob a forma de lactose anidra)

Placir 40 mg comprimidos, cada comprimido contém:

Lactose - 365,00 mg (sob a forma de lactose anidra)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, oblongos, convexos e ranhurados.

O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

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 (por exemplo, exercício, redução do peso).

Prevenção primária

Redução da mortalidade e morbidade 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 morbidade 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 correção de outros fatores 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

Posologia

Antes de iniciar o tratamento com Placir, 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.

Placir 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 a 40 mg, uma vez ao dia. A resposta terapêutica é observada no prazo de uma semana e o efeito completo de uma dose administrada ocorre no prazo de quatro semanas, pelo que devem ser realizadas determinações lipídicas periodicamente e a dose ajustada em conformidade. A dose diária máxima é de 40 mg.

Prevenção cardiovascular

Em todos os ensaios preventivos de morbidade 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 e adolescentes (8-18 anos) com hipercolesterolemia familiar heterozigótica

O intervalo de doses recomendado é de 10 a 20 mg, uma vez por dia, para idades entre 8 e 13 anos de idade, uma vez que doses superiores a 20 mg ainda não foram estudadas nesta população e 10 a 40 mg diários para idades entre 14 e 18 anos de idade (para crianças e adolescentes em risco de engravidar, ver secção 4.6; para resultados do estudo, ver secção 5.1). Não existem dados clínicos em crianças com menos de 8 anos de idade.

Doentes idosos

Não é necessário nenhum ajuste da dose nestes doentes, exceto se houver fatores de risco predisponentes (ver secção 4.4).

Compromisso renal ou hepático

Recomenda-se uma dose diária inicial de 10 mg em doentes com compromisso renal moderado ou grave, ou compromisso hepático significativo. A posologia deve ser

ajustada de acordo com a resposta dos parâmetros lipídicos e sob vigilância clínica cuidadosa.

Terapêutica concomitante

Os efeitos redutores lipídicos de Placir no colesterol total e no colesterol-LDL (C-LDL) são potenciados quando associado a uma resina sequestradora dos ácidos biliares (por exemplo colestiramina, colestipol). Placir 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 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doença hepática ativa, incluindo elevações persistentes não explicáveis da transaminase sérica que excedam 3 vezes 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.

O benefício/risco do tratamento nas crianças antes da puberdade deverá ser cuidadosamente avaliado pelos médicos antes de se iniciar o tratamento.

Afeções 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.

Têm sido raras as notificações pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em doentes a tomar estatinas, incluindo pravastatina. Se ocorrerem lesões graves no fígado com sintomas clínicos e/ou hiperbilirrubinemia ou icterícia durante o tratamento com pravastatina, deve interromper prontamente a terapêutica. Se não for descoberta uma etiologia alternativa, não recomeça a pravastatina.

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

Afeções 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 fazer tratamento com estatinas, e que apresente sintomas musculares não explicáveis, tais como dor ou sensibilidade, fraqueza muscular ou câibras musculares. Nestes casos, os níveis de creatinaquinase (CK) devem ser medidos (ver abaixo). A terapêutica com estatinas deve ser temporariamente interrompida quando os níveis de CK são $> 5 \times$ 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 $40 \times$ 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 dose e potencial para interações farmacológicas. Embora a nível muscular não haja contra-indicação à prescrição de uma estatina, certos fatores 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).

Foram notificados casos muito raros de uma miopatia necrosante imunomediada (IMNM - immune-mediated necrotizing myopathy) durante ou após o tratamento com algumas estatinas. A IMNM é caracterizada clinicamente por fraqueza muscular proximal e elevação da creatinina quinase sérica, que persistem apesar da interrupção do tratamento com estatinas.

O risco e a gravidade das afeções musculares durante a terapêutica com estatinas são aumentados pela administração concomitante de medicamentos que interagem, tais como a ciclosporina, a claritromicina, a eritromicina e outros macrólidos ou a niacina. 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 efetuada 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.

As estatinas, incluindo a pravastatina, não devem ser co-administradas com formulações sistémicas de ácido fusídico ou no espaço de 7 dias após a interrupção do tratamento com ácido fusídico. Em doentes onde o uso de ácido fusídico sistémico é considerado essencial, o tratamento com estatinas deve ser interrompido durante a duração do tratamento com ácido fusídico. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo algumas fatalidades) em doentes a tomar ácido fusídico e estatinas em combinação

(ver secção 4.5). O doente deve ser aconselhado a procurar aconselhamento médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas de fraqueza muscular, dor ou sensibilidade.

O tratamento com estatinas pode ser reintroduzido sete dias após a última dose de ácido fusídico.

Em circunstâncias excepcionais, em que é necessário ácido fusídico sistémico prolongado, por exemplo, para o tratamento de infecções graves, a necessidade de co-administração de pravastatina e ácido fusídico deve apenas ser considerada caso a caso e sob supervisão médica apertada.

Têm sido notificados casos de miopatia, incluindo rabdomiólise, com pravastatina coadministrada com colquicina. Deve-se ter precaução quando se prescreve pravastatina com colquicina (ver secção 4.5).

Medição da creatina-quinase (CK) 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 estatinas em doentes com fatores predisponentes especiais, assim como em doentes que desenvolvem sintomas musculares durante a terapêutica com estatinas, 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 fatores 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 fatores predisponentes, tais como compromisso renal, hipotireoidismo, antecedentes de toxicidade muscular com uma estatina ou fibrato, história pessoal ou familiar de afeções 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 fatores 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 detetar um aumento do nível da CK acentuado ($>5 \times \text{LSN}$), a terapêutica com a 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 na ordem de $5 \times \text{LSN}$. Se os sintomas se resolverem e os níveis da CK voltarem ao normal, pode então ser considerada a reintrodução da terapêutica com a estatina na dose mais baixa, com

monitorização clínica cuidadosa. Se suspeitar de uma doença muscular hereditária nestes doentes não se recomenda o reinício da terapêutica com estatinas.

Doença pulmonar intersticial

Foram notificados casos raros de doença pulmonar intersticial com algumas estatinas, especialmente com tratamentos de longa duração (ver secção 4.8). Os sintomas observados incluem dispneia, tosse não produtiva e deterioração do estado de saúde em geral (fadiga, perda de peso e febre). Se houver suspeita de desenvolvimento de doença pulmonar intersticial, a terapêutica com estatina deve ser interrompida.

Diabetes mellitus

Algumas evidências sugerem que as estatinas como classe farmacológica podem elevar a glicemia e em alguns doentes, com elevado risco de ocorrência futura de diabetes, podem induzir um nível de hiperglicemia em que o tratamento formal de diabetes é adequado. Este risco é, no entanto, suplantado pela redução do risco vascular das estatinas e, portanto, não deve ser uma condição para interromper a terapêutica. Os doentes em risco (glicemia em jejum entre 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², triglicéridos aumentados, hipertensão) devem ser monitorizados tanto clínica como bioquimicamente, de acordo com as orientações nacionais.

Este medicamento contém lactose.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Placir contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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 (por exemplo, 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).

Antagonistas da vitamina K

Tal como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, o início de tratamento ou o aumento da dose de pravastatina em doentes tratados concomitantemente com antagonistas da vitamina K (p.ex. varfarina ou outro anticoagulante cumarínico) pode resultar num aumento da Razão Normalizada Internacional (INR). Descontinuação ou a diminuição da dose de pravastatina pode resultar numa diminuição do INR. Nestas situações, é necessária monitorização apropriada do INR.

Macrólidos

Quando utilizados concomitantemente, os macrólidos têm o potencial de aumentar a exposição às estatinas. A pravastatina deve ser utilizada com cautela com antibióticos macrólidos (por exemplo eritromicina, claritromicina, roxitromicina) devido ao risco potencial aumentado de miopatias.

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

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 ação anticoagulante da varfarina.

Ácido fusídico

O risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, pode ser aumentado pela administração concomitante de ácido fusídico sistémico com estatinas. O mecanismo desta interacção (farmacodinâmica ou farmacocinética, ou ambos) é ainda desconhecido. Houve relatos de rabdomiólise (incluindo alguns fatais) em pacientes que receberam esta combinação.

Se for necessário tratamento com ácido fusídico sistémico, o tratamento com pravastatina deve ser descontinuado durante todo o tratamento com ácido fusídico (ver também secção 4.4).

Colquicina

Precaução de uso: Devido ao aumento do risco de miopatia/rabdomiólise, é aconselhado a monitorização clínica e biológica, especialmente quando se inicia a associação de pravastatina e colquicina.

Ácido nicotínico

O risco de toxicidade muscular é aumentado quando estatinas são administradas concomitantemente com ácido nicotínico. Num estudo de doentes chineses que tomaram a associação de ácido nicotínico com laropirant concomitantemente com sinvastatina apresentaram maior incidência de miopatia e rabdomiólise em comparação com os caucasianos.

Rifampicina

Num estudo de interação em que a pravastatina foi administrada em conjunto com a rifampicina, foi observado um aumento de quase 3 vezes da AUC e Cmax da pravastatina. Deste modo, deve ser tida precaução quando se combina pravastatina com rifampicina, se ambos forem administrados ao mesmo tempo. Não deve ser expectável interação se a administração for separada por pelo menos duas horas.

Lenalidomida

Existe um risco aumentado de rabdomiólise quando estatinas são combinadas com a lenalidomida. Uma monitorização clínica e biológica reforçada é particularmente necessária durante as primeiras semanas de tratamento.

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 interação farmacocinética significativa com a pravastatina tem sido especificamente demonstrada para vários medicamentos, em particular aqueles que são substratos/inibidores do CYP3A4, por exemplo diltiazem, verapamilo, itraconazol, cetoconazol, inibidores da protease, sumo de toranja, e inibidores do CYP2C9 (por exemplo fluconazol).

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

Outros medicamentos

Em estudos de interação 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 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A pravastatina é contraindicada durante a gravidez e só deve ser administrada a mulheres em risco de engravidar quando seja improvável estas conceberem e tenham sido informadas do risco potencial. Recomenda-se precaução especial em jovens adolescentes com probabilidade de engravidar de forma a assegurar uma correta compreensão do risco potencial associado à terapêutica com pravastatina durante a gravidez. Se uma doente planear engravidar ou engravidar, o médico tem de ser informado imediatamente e a pravastatina deve ser interrompida devido ao risco potencial para o feto (ver secção 4.3).

Amamentação

É excretada uma pequena quantidade de pravastatina no leite materno, pelo que a pravastatina é contraindicada durante a amamentação (ver secção 4.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Placir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, ao conduzir ou operar máquinas deve ter-se em consideração que podem ocorrer tonturas e distúrbios na visão 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Ensaio clínico

A pravastatina foi estudada na dose de 40 mg em sete ensaios aleatorizados 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 reações 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): tonturas, cefaleias, distúrbios do sono, insónia.

Afeções oculares

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): alterações da visão (incluindo visão turva e diplopia).

Doenças gastrointestinais

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): dispepsia/azia, dor abdominal, náuseas/vômitos, obstipação, diarreia, flatulência.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): prurido, erupção cutânea, urticária, alterações do couro cabeludo/cabelo (incluindo alopecia).

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): alteração da micção (incluindo disúria, frequência, noctúria).

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): disfunção sexual.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): fadiga.

Acontecimentos de interesse clínico especial

Musculosqueléticos

Em ensaios clínicos foram relatados efeitos musculoesqueléticos, por exemplo dor musculoesquelética, incluindo artralgia, câibra muscular, mialgia, fraqueza muscular e níveis de CK elevados. Nos ensaios clínicos "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", "West of Scotland Coronary Prevention Study" (WOSCOPS) e "Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease" (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 x LSN e >10 x LSN foi similar ao placebo (1,6% pravastatina vs 1,6% placebo e 1,0% pravastatina vs 1,0% placebo, respetivamente) (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 x LSN) em frequência similar (< 1,2%) em ambos os grupos de tratamento.

Pós-comercialização

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

Doenças do sistema nervoso

Muito raras (<1/10 000), incluindo notificações isoladas: polineuropatia periférica, em particular se utilizada por um período de tempo prolongado, parestesia.

Doenças do sistema imunitário

Muito raras (<1/10 000), incluindo notificações isoladas: reações de hipersensibilidade: anafilaxia, angioedema, síndrome do tipo lúpus eritematoso.

Doenças gastrointestinais:

Muito raras (<1/10 000), incluindo notificações isoladas: pancreatite.

Afeções hepatobiliares

Muito raras (<1/10 000), incluindo notificações isoladas: icterícia, hepatite, necrose hepática fulminante.

Desconhecidas: insuficiência hepática fatal e não fatal

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito raras (<1/10 000), incluindo notificações isoladas: rabdomiólise, que pode ser associada com insuficiência renal aguda secundária a mioglobinúria, miopatia (ver secção 4.4) miosite, polimiosite.

Casos isolados de afeções dos tendões, especificamente tendinites, por vezes complicados por rutura.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Angioedema, Raras: reações de fotossensibilidade

Muito raras: dermatomiosite.

Desconhecidas: erupção cutânea liquenoide

Efeitos de classe:

- Pesadelos;
- Perda de memória;
- Depressão;
- Casos raros de doença pulmonar intersticial, especialmente com terapêutica de longa duração (ver secção 4.4).
- Diabetes mellitus: a frequência dependerá da presença ou ausência de fatores de risco (glicemia em jejum $\geq 5,6$ mmol/L, IMC >30 Kg/m², triglicéridos aumentados, história de hipertensão)

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequência desconhecida: Miopatia necrosante imunomediada (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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: 3.7 - Aparelho Cardiovascular. Antidislipidémicos.

Código ATC: C10AA03.

Mecanismos de ação

A pravastatina é um inibidor competitivo da redutase 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), a enzima que catalisa 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 recetores-LDL na superfície da célula e na potenciação do catabolismo mediado por recetor 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 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 (CLDL: 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 EM 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 fatores 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 efetuar 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 estudo 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 9 014 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% ($p < 0,001$);
- 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 estudo 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 4 159 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 a 8 semanas, nos estudos CARE e LIPID, respetivamente, 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 como parte do seu regime.

Transplante cardíaco e renal

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

- transplante cardíaco foi determinada num estudo prospetivo, 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 prospetivo, 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.

Crianças e adolescentes (8-18 anos de idade)

Um estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, foi realizado em 214 doentes pediátricos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica durante 2 anos. As crianças (8-13 anos) foram aleatorizadas para receber placebo (n=63) ou 20 mg diários de pravastatina (n=65) e os adolescentes (14-18 anos) foram aleatorizados para receber placebo (n=45) ou 40 mg diários de pravastatina (n=41).

Para a inclusão neste estudo era necessário que um dos progenitores tivesse diagnóstico clínico ou molecular de hipercolesterolemia familiar. O valor médio basal de colesterol LDL foi 239 mg/dl (6,2 mmol/l) e 237 mg/dl (6,1 mmol/l) para a pravastatina (intervalo 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) e para o placebo (intervalo 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Na análise dos dados dos grupos de crianças e adolescentes observou-se uma redução percentual média significativa do colesterol LDL de -22,9% e também do colesterol total (-17,2%), da análise dos dados para as crianças e adolescentes, semelhante à eficácia demonstrada em adultos com 20 mg de pravastatina.

Os efeitos do tratamento com a pravastatina foram semelhantes nos dois grupos etários. O colesterol LDL médio alcançado foi 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (intervalo: 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) no grupo da pravastatina em comparação com 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (intervalo: 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) no grupo do placebo. Nos indivíduos a receber pravastatina não foram observadas diferenças em qualquer dos parâmetros endócrinos monitorizados [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (sexo feminino) ou testosterona (sexo masculino)] em relação ao placebo. Não foram observadas diferenças no desenvolvimento, alterações no volume testicular ou diferenças no índice de Tanner em relação ao placebo. O poder deste estudo para detetar uma diferença entre os dois grupos de tratamento foi baixo.

Não foi estabelecida a eficácia terapêutica com pravastatina a longo prazo na infância para reduzir a morbidade e mortalidade na idade adulta.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A pravastatina é administrada por via oral na forma ativa. É absorvida rapidamente; os níveis séricos máximos são atingidos 1 a 1,5 hora após administração. 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 da pravastatina na redução do colesterol é idêntico, quer seja administrada com ou sem alimentos.

Após a absorção, 66% da pravastatina sofre uma extração de primeira passagem através do fígado, o seu local de ação 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 em substancialmente menor quantidade para outras 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.

Biotransformação 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 semivida 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 atividade inibidora da redutase da HMG-CoA do composto precursor.

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

População pediátrica

Os valores médios de C_{max} e de AUC da pravastatina na pediatria, recolhidos de acordo com as idades e o sexo, foram similares aos valores observados em adultos após uma dose, por via oral, de 20 mg.

Insuficiência 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.

Compromisso 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 ação.

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 mutagênico.

Em murganhos, 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.

Quando doses entre 5 e 45 mg/kg/dia foram administradas a ratos juvenis (desde o dia 4 após o nascimento [DPN] ao dia 80) foi observada uma atrofia do corpo caloso com níveis plasmáticos de pravastatina aproximadamente \geq em 1 vez (AUC) à dose máxima recomendada em crianças e adolescentes (40 mg). Com níveis plasmáticos de pravastatina aproximadamente \geq em 2 vezes (AUC) à dose humana recomendada de 40 mg, foram observadas alterações no comportamento neurológico (aumento da resposta ao alarme sonoro e aumento de erros no teste de aprendizagem Watermaze). Não foi observada atrofia do corpo caloso em ratos com uma dose de pravastatina (≥ 250 mg/kg/dia) administrada a partir do DPN 35 e durante 3 meses, o que sugere que os ratos juvenis são mais sensíveis. São desconhecidas as causas e a importância da atrofia do corpo caloso e dos efeitos neurocomportamentais nos ratos juvenis.

Nos machos foi observada uma alteração dos parâmetros de avaliação esperma e uma redução da fertilidade com exposições 335 vezes a dose humana (AUC). O nível de efeito não observável para o parâmetro de avaliação reprodutivo ocorreu ao tempo 1 (macho) e 2 (fêmea), com uma dose terapêutica humana de 40mg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose anidra
Celulose microcristalina
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio
Talco
Fosfato dissódico anidro.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Placir 10 mg:
2 anos

Placir, 20 mg e 40 mg:
3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Placir, 10 mg e 20 mg
Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz e humidade. Manter no recipiente bem fechado.

Placir, 40 mg
Não necessita de condições especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem de forma a proteger da luz e humidade. Manter no recipiente bem fechado.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Placir é acondicionado em frascos HDPE com 7, 20, 28, 30, 50, 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira Sintra 2710-089 Sintra
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Placir 10 mg comprimidos

N.º de registo: 5338413 - 7 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338421 - 20 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338439 - 28 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338447 - 30 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338454 - 50 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338462 - 60 comprimidos, 10 mg;
N.º de registo: 5338470 - 100 comprimidos, 10 mg;

Placir 20 mg, comprimidos

N.º de registo: 5338504 - 7 comprimidos, 20 mg;
N.º de registo: 5338512 - 20 comprimidos, 20 mg;
N.º de registo: 5339155 - 28 comprimidos, 20 mg;
N.º de registo: 5339163 - 30 comprimidos, 20 mg;
N.º de registo: 5339171 - 50 comprimidos, 20 mg;
N.º de registo: 5339205 - 60 comprimidos, 20 mg;

APROVADO EM 09-04-2021 INFARMED

N.º de registo: 5339213 - 100 comprimidos, 20 mg;

Placir 40 mg, comprimidos

N.º de registo: 5339221 - 7 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339239 - 20 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339247 - 28 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339254 - 30 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339262 - 50 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339270 - 60 comprimidos, 40 mg;

N.º de registo: 5339304 - 100 comprimidos, 40 mg;

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

Data da primeira autorização: 29 de outubro de 2010

Data da última renovação: 18-09-2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO