

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	LIPLAT [®] 10 mg comprimidos LIPLAT [®] 20 mg comprimidos LIPLAT [®] 40 mg comprimidos
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	LIPLAT [®] 10 mg comprimidos: Pravastatina (DCI).....10 mg Excipientes (ver 6.1) csp.....1 comprimido LIPLAT [®] 20 mg comprimidos: Pravastatina (DCI).....20 mg Excipientes (ver 6.1) csp.....1 comprimido LIPLAT [®] 40 mg comprimidos: Pravastatina (DCI).....40 mg Excipientes (ver 6.1) csp.....1 comprimido
3. FORMA FARMACÉUTICA	LIPLAT [®] 20 mg: comprimidos ranurados. LIPLAT [®] 10 mg y LIPLAT [®] 40 mg: comprimidos
4. DATOS CLÍNICOS	4.1 Indicaciones terapéuticas Hiperlipidemia: Reducción de los niveles elevados de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta, cuando la respuesta obtenida con la dieta u otras medidas no farmacológicas es inadecuada. Prevención de Cardiopatía coronaria: LIPLAT[®] está indicado, junto con la dieta, en la prevención del infarto agudo de miocardio en pacientes varones, con hipercolesterolemia grave o moderada, sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, mayores de 45 años y con al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado (tabaquismo, diabetes mellitus, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, mínimas alteraciones electrocardiográficas, hipertensión o niveles bajos de colesterol-HDL). Cardiopatía coronaria: En pacientes con enfermedad coronaria documentada e hipercolesterolemia grave o moderada, LIPLAT[®] está indicado junto con la dieta para retardar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica y para la prevención del infarto de miocardio. En pacientes con infarto de miocardio previo o angina de pecho inestable y niveles promedio (normales) o elevados de colesterol, LIPLAT[®] está indicado para reducir el riesgo de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, muerte por cardiopatía coronaria, episodios coronarios recurrentes (incluyendo infarto de miocardio), la necesidad de procedimientos de revascularización del miocardio, la necesidad de hospitalización, así como para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y de accidente isquémico transitorio (AIT). 4.2 Posología y forma de administración Antes de iniciar el tratamiento con LIPLAT[®] el paciente debe someterse a una dieta estándar reductora del colesterol, que deberá mantenerse durante el tratamiento. La respuesta terapéutica se evidencia en una semana y la respuesta máxima se alcanza habitualmente transcurridas 4 semanas. Esta respuesta se mantuvo durante amplios periodos de tratamiento. La administración de la dosis por la noche parece ser más eficaz que por la mañana. Hiperlipidemia: El rango de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día. En los pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada, la dosis de 10 mg al día suele ser suficiente para reducir los niveles de C-total y LDL-colesterol. Si fuera necesario ajustar la posología, debe realizarse a intervalos superiores a cuatro semanas, hasta alcanzar una dosis máxima de 40 mg administrados una vez al día. Cardiopatía Coronaria: Los pacientes con cardiopatía coronaria pueden tratarse con una dosis inicial de 20 mg una vez al día. En caso necesario, deberá ajustarse la dosis tal como se especificó anteriormente (ver hiperlipidemia). Si el colesterol sérico es marcadamente elevado y/o existen factores de riesgo asociados, el tratamiento puede iniciarse con una dosis de 40 mg al día. Uso pediátrico: No hay suficientes datos clínicos para recomendar la administración de pravastatina en pacientes menores de 18 años. Uso en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal: En pacientes con hipercolesterolemia primaria y alteración significativa de la función renal o hepática, así como en ancianos, se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al día tomada al acostarse. Tratamiento concomitante: El efecto hipolipemiente de LIPLAT[®] sobre el colesterol total y el colesterol-LDL, aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p.e. colestiramina). En este caso, LIPLAT[®] debe administrarse una hora antes o cuatro horas después de la resina. La biodisponibilidad de pravastatina no se ve alterada por la administración concomitante de ácido nicotínico, probucol y gemfibrozilo. (ver 4.4). Los pacientes en tratamiento con medicamentos inmunosupresores como ciclosporina, que reciben concomitantemente pravastatina, (ver 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo), deben iniciar la terapia con 10 mg de pravastatina una vez al día y la titulación, a dosis más elevadas, debe hacerse con precaución. La mayoría de los pacientes tratados con esta combinación recibieron una dosis máxima de 20 mg/día de pravastatina. LIPLAT[®] puede tomarse sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. 4.3 Contraindicaciones Hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia (ver 4.6). 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo LIPLAT[®] no está indicado cuando la hipercolesterolemia se debe a una hiperalfalipoproteinemia (colesterol-HDL elevado) o en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica. No se ha evaluado la eficacia de pravastatina en pacientes con elevaciones combinadas de colesterol total y triglicéridos (>500 mg/dl), ni en pacientes con lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) elevadas como anomalía lipídica primaria. Función hepática: Durante el tratamiento con pravastatina se han observado incrementos de los enzimas hepáticos de hasta tres veces el límite superior de la normalidad. En la mayoría de los pacientes tratados en ensayos clínicos con pravastatina, estos valores elevados descendieron a niveles pretratamiento a pesar de continuar la terapia con la misma dosis.

Se recomienda realizar controles periódicos de la función hepática, especialmente aquellos pacientes que presentan un incremento de los niveles de transaminasas. Si se presentan elevaciones de alanin-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST), que excedan tres veces el límite superior de la normalidad y éstos se mantienen, deberá suspenderse el tratamiento. Pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o con gran ingesta de alcohol.

Efectos musculares: El tratamiento con pravastatina, al igual que el resto de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiolisis. La posibilidad de miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares. En estos casos, se deben determinar los niveles de creatinín-kinasa (CK) (ver a continuación). El tratamiento con pravastatina debe interrumpirse cuando los niveles de CK se encuentren 5 veces por encima del límite superior de la normalidad o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiolisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 100.000 pacientes/año). La rabdomiolisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente fatal que puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento y, que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobinuria. Determinados factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, en presencia de estos factores debe realizarse una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía por lo que deberá evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. La coadministración de pravastatina y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución. Como ciclosporina puede aumentar los niveles plasmáticos de pravastatina, se recomienda realizar una estrecha supervisión médica de los pacientes que reciben esta combinación (ver 4.2 y 4.5).

Cuando los síntomas musculares se asocian al tratamiento con estatinas, normalmente se resuelven después de la interrupción del tratamiento.

Determinación de la creatinín-kinasa e interpretación:

En pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de la creatinín-kinasa (CK) o de los niveles de otras enzimas musculares. Sin embargo, se recomienda la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en pacientes que presenten factores de predisposición especiales y en pacientes que desarrollen síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas, tal y como se describe a continuación. Los niveles de CK no se deben determinar después de realizar ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de CK ya que esto dificulta la interpretación del resultado.

Antes del inicio del tratamiento: se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias, historia de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato o abuso de alcohol. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También se debe valorar la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos que presenten otros factores de predisposición. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse y los resultados se deben volver a determinar a los 5-7 días posteriores; si continúan elevados no deberá iniciarse el tratamiento. Los niveles basales de CK también pueden servir de referencia en caso de un incremento posterior durante el tratamiento con estatinas.

Si se inicia el tratamiento en pacientes que presentan alguno de los factores de predisposición, debe realizarse una vigilancia clínica del paciente.

Durante el tratamiento: debe aconsejarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK. Si se detecta un nivel de CK significativamente elevado (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con estatinas se debe interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos y causan malestar continuo, incluso si los niveles de CK no se encuentran significativamente elevados (más de 5 veces los valores normales). Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina a la dosis más baja y bajo una estrecha vigilancia del paciente. Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en dicho paciente, no se recomienda reiniciar el tratamiento con estatinas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica: Pravastatina no ha sido evaluada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

Uso pediátrico: No se recomienda la administración de pravastatina en pacientes menores de 18 años (ver 4.2).

Uso en ancianos: En pacientes ancianos se recomienda administrar una dosis inicial menor (ver 4.2).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado efectos clínicos significativos en estudios de interacciones.

Colestiramina/Colestipol: Cuando pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de colestiramina, o una hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico. La administración concomitante originó un descenso de aproximadamente el 40% a 50% de la biodisponibilidad de pravastatina.

Ciclosporina: la administración concomitante de pravastatina y ciclosporina produce un incremento de la exposición sistémica a pravastatina (hasta 4 veces) sin aumento de la vida media de eliminación. Pravastatina no tiene efecto sobre la exposición sistémica a ciclosporina. Se recomienda una estrecha vigilancia médica de los pacientes que precisan ambos fármacos (ver 4.2 y 4.4).

Fibratos: el uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a la aparición de miopatía. Se ha descrito un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden excluir con pravastatina debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (ver 4.4).

Warfarina: La administración concomitante de pravastatina y warfarina no modificó los parámetros de biodisponibilidad en estado de equilibrio de pravastatina. La administración de dosis repetidas de los dos medicamentos no originó cambios sobre la acción anticoagulante de warfarina (p.e. no se observó incremento del tiempo medio de protrombina tras 6 días de terapia concomitante).

Otros fármacos: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando se administró LIPLAT® en estudios de interacción de pravastatina con aspirina, antiácidos, cimetidina, gemfibrozilo, ácido nicotínico, probucol, fenitoina y quinidina.

En los estudios clínicos en los que LIPLAT® se utilizó de forma concomitante con diuréticos, antihipertensivos, digitálicos, IECAs, antagonistas del calcio, beta-bloqueantes o nitroglicerina, no se observaron signos de interacciones adversas clínicamente significativas.

En estudios clínicos se ha demostrado específicamente la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas entre pravastatina y otros fármacos que se metabolizan a través del sistema del citocromo P450 tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo, fluconazol, eritromicina y claritromicina.

4.6 Embarazo y Lactancia

Embarazo: No se ha establecido la seguridad de pravastatina en mujeres embarazadas. LIPLAT® sólo debe administrarse a mujeres en edad fértil siempre y cuando existan garantías de que no quedarán embarazadas. Si la paciente queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con LIPLAT® y de nuevo se le advertirá sobre el posible riesgo para el feto.

La arteriosclerosis es un proceso crónico y la interrupción del tratamiento con medicamentos hipolipemiantes durante el embarazo, no tendrá prácticamente consecuencias sobre la terapia a largo plazo de la hipercolesterolemia primaria. El colesterol y otros productos de la biosíntesis del colesterol, son componentes esenciales para el desarrollo fetal (incluyendo la síntesis de esteroides y membranas celulares). Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas, ya que disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente también la síntesis de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol. Por consiguiente, los medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados durante el embarazo.

Lactancia: En la leche materna se excreta una cantidad insignificante de pravastatina. Si la madre está en tratamiento con LIPLAT®, deberá interrumpir la lactancia, debido a las posibles reacciones adversas que pudieran aparecer en los niños lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria

LIPLAT®, a las dosis terapéuticas recomendadas, no afecta la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Generalmente LIPLAT es bien tolerado. Las reacciones adversas clínicas son habitualmente leves y transitorias. Pravastatina no se relacionó con la formación de cataratas, ni en pacientes tratados durante un año o más en ensayos clínicos, ni en estudios a largo plazo realizados en animales.

En tres amplios estudios controlados frente a placebo, WOS (West of Scotland), CARE (Cholesterol and Recurrent Events Study) y LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), que incluyeron un total de 19.768 pacientes tratados con pravastatina (N=9895) o placebo (N=9873), el perfil de seguridad y tolerancia en el grupo de pravastatina fue comparable al del grupo placebo durante seguimientos de 4,8-5,9 años.

A continuación se enumeran los eventos que presentaron un pequeño incremento en su incidencia en estudios controlados frente a placebo:

Trastornos del sistema nervioso:

frecuentes: cefalea

Trastornos gastrointestinales:

poco frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos del tejido de la piel y subcutáneos:

frecuentes: rash

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

frecuentes: mialgia

poco frecuentes: dolor musculoesquelético, incluyendo artralgia, calambres musculares

Trastornos generales:

frecuentes: dolor torácico no cardíaco

poco frecuentes: fatiga

En los tres ensayos mencionados, las elevaciones de CK por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad ocurrieron con una incidencia del 1,6% tanto de los pacientes tratados con pravastatina como con placebo.

Durante la experiencia post comercialización, muy raramente se han comunicado:

Trastornos del sistema inmunitario:

muy raros: reacciones de hipersensibilidad acompañadas por uno o varios de los siguientes trastornos: anafilaxis, angioedema, síndrome de tipo lupus eritematoso, fotosensibilidad, trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, test ANA positivo, aumento de la velocidad de sedimentación glomerular, vasculitis, dermatomiositis.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos:

muy raros: miopatía, rabdomiolisis con insuficiencia renal secundaria a mioglobulinuria.

Trastornos del sistema nervioso:

muy raros: neuropatía periférica, parestesia

Pravastatina se ha administrado concomitantemente con colestiramina, colestipol, ácido nicotínico y probucol. No se han descrito reacciones adversas debidas a la terapia conjunta, o adicionales a las descritas para cada fármaco por separado.

4.9 Sobredosificación

Existe experiencia limitada con la sobredosificación por pravastatina. Hasta la fecha se han descrito dos casos; ambos fueron asintomáticos y no asociados con valores anormales en las pruebas de laboratorio. En el caso de sobredosis accidental los pacientes deben ser tratados sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: BO4A.

Pravastatina sódica es un inhibidor competitivo de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol.

Pravastatina produce un efecto hipolipemiante por dos vías. Primero, ejerce pequeñas reducciones en los depósitos intracelulares de colesterol, como consecuencia de su inhibición reversible de la actividad de la enzima HMG-CoA reductasa; esto ocasiona un incremento del número de receptores-LDL en la superficie celular y un aumento del catabolismo mediado por receptores y aclaramiento del colesterol-LDL circulante. Segundo, pravastatina inhibe la producción de LDL mediante inhibición de la síntesis hepática de VLDL, precursora del LDL. Estudios in vitro y en animales, han demostrado que pravastatina, un inhibidor hidrofílico de la HMG-CoA reductasa, presenta selectividad tisular en tanto que la actividad inhibitoria es mayor en aquellos tejidos como el hígado o íleon, con mayor capacidad de síntesis de colesterol. A diferencia de otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, LIPLAT® ejerce un efecto menor sobre la síntesis de colesterol en otros tejidos. En los estudios realizados en animales no se detectó pravastatina en el

líquido cefalorraquídeo.

En pacientes con hipercolesterolemia y sin evidencia clínica de cardiopatía coronaria, la monoterapia con pravastatina ha demostrado reducir el riesgo de infarto de miocardio; disminuir la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio y disminuir la mortalidad total, reduciendo el riesgo de mortalidad cardiovascular sin incrementar la mortalidad de origen no cardiovascular.

Ensayos clínicos

En estudios multicéntricos, doble ciego, placebo-controlados, realizados en pacientes con hipercolesterolemia primaria, tratados con pravastatina con un rango de dosis diaria de 10-40 mg, disminuyeron significativamente el colesterol-total, el colesterol-LDL y las relaciones entre colesterol-total/colesterol-HDL y colesterol-LDL/colesterol-HDL, los niveles de colesterol-VLDL y triglicéridos en plasma y aumentó el colesterol-HDL. Cuando se administró pravastatina una o dos veces al día durante un período de una a dos semanas tras el inicio del tratamiento, se observó una clara relación dosis-respuesta hipolipemiente.

En ensayos clínicos controlados, la monoterapia con pravastatina ha demostrado retardar la progresión de la enfermedad arteriosclerótica y eventos cardiovasculares (ej.: infarto de miocardio fatal y no fatal) o muerte, en pacientes con hipercolesterolemia moderada con o sin enfermedad cardiovascular arteriosclerótica.

El estudio de Pravastatina sobre la Limitación de la Arteriosclerosis en las Arterias Coronarias (PLAC I) de tres años de duración, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, se realizó en 408 pacientes con hipercolesterolemia moderada (niveles basales de C-LDL= 163 mg/dl, C-Total= 231 mg/dl) y enfermedad coronaria. La administración de pravastatina en monoterapia redujo significativamente los cambios producidos sobre la estenosis del lumen de las arterias coronarias, determinados mediante angiografía coronaria cuantitativa.

El estudio de Pravastatina sobre la Limitación de la Arteriosclerosis en las Arterias Carótidas (PLAC II) de tres años de duración, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, en 151 pacientes con hipercolesterolemia moderada (niveles basales de C-LDL=164mg/dl, C-Total= 234 mg/dl) y arteriosclerosis en la arteria carótida y coronaria, y demostró que la administración de pravastatina retarda significativamente la progresión de la arteriosclerosis en la arteria carótida común medida por ultrasonografía bidimensional con Doppler.

El estudio WOSCOPS (West of Scotland Study), randomizado, doble ciego, controlado frente a placebo, incluyó 6595 pacientes varones (45-66 años) con hipercolesterolemia moderada a grave (C-LDL= 156-254 mg/dl), sin infarto de miocardio previo. Pravastatina redujo significativamente el riesgo de muerte por enfermedad coronaria e infarto de miocardio no fatal en un 31% ($p=0,0001$). El efecto sobre estos eventos cardiovasculares acumulados fue evidente tras los 6 primeros meses de tratamiento. Se observó una reducción significativa del 32% ($p=0,03$) en el total de muertes cardiovasculares. Cuando se ajustó a los factores de riesgo basales, también se observó una reducción del 24% ($p=0,039$) en todas las causas de mortalidad. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento en la mortalidad no cardiovascular, incluyendo la muerte por cáncer. Pravastatina también disminuyó la necesidad de someterse a procedimientos de revascularización del miocardio (cirugía de *by pass* coronaria o angioplastia coronaria) en un 37% ($p=0,009$) y angiografía coronaria en un 31% ($p=0,007$).

El efecto sobre estos eventos comenzó a manifestarse al sexto mes de tratamiento con pravastatina, se mantuvo a lo largo de todo el estudio y se confirmó en el seguimiento adicional realizado durante los seis meses posteriores a la finalización de dicho estudio.

En pacientes con infarto de miocardio previo y niveles promedio (normales) de colesterol sérico, LIPLAT[®] es efectivo en la reducción del riesgo de eventos coronarios fatales además de infarto de miocardio no fatal, y de la frecuencia de accidente cerebrovascular.

En el estudio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) se valoró el efecto de pravastatina en enfermedades coronarias mortales e infarto de miocardio no fatal, en 4159 hombres y mujeres con niveles promedio (normales) de colesterol sérico (Colesterol Total basal= 209 mg/dl), que habían sufrido un infarto de miocardio en los 3-20 meses previos. Los pacientes participaron en este estudio doble-cego, controlado frente a placebo durante una media de 4,9 años. El tratamiento con pravastatina redujo significativamente la frecuencia de eventos coronarios recurrentes (tanto cardiopatía coronaria mortal e infarto de miocardio no fatal) en un 24 % ($p=0,003$). La reducción del riesgo para esta variable combinada de punto final fue significativa tanto en hombres como en mujeres. En los pacientes tratados con pravastatina, se redujo significativamente, en un 27% ($p<0,001$), el riesgo de someterse a procedimientos de revascularización (cirugía de derivación coronaria (*bypass*) o angioplastia coronaria transluminal percutánea). Asimismo, pravastatina redujo el riesgo de accidente cerebrovascular en un 32% ($p=0,032$), y de la combinación de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) en un 26% ($p=0,025$).

El estudio LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) evaluó el efecto de pravastatina en 9014 hombres y mujeres con niveles de colesterol sérico de normales a elevados, C-Total basal= 155-271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l]; C-Total medio = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]; y que habían sufrido infarto de miocardio o habían sido hospitalizados debido a una angina de pecho inestable en los 3-36 meses anteriores. Se incluyeron pacientes con un amplio rango de niveles basales de triglicéridos (≤ 443 mg/dl [5,0 mmol/l]), no restringiéndose la inclusión de pacientes por los niveles basales de colesterol HDL. El 82% de los pacientes estaban tratados con aspirina y el 76%, con medicación antihipertensiva. Los pacientes incluidos en este estudio multicéntrico, doble-cego, controlado con placebo participaron durante al menos 5,6 años (media=5,9 años).

El tratamiento con pravastatina redujo significativamente el riesgo de muerte por cardiopatía coronaria en un 24% ($p=0,0004$); el riesgo de episodios coronarios (muerte por cardiopatía coronaria o infarto de miocardio no mortal) se redujo significativamente en un 24% ($p<0,0001$); el riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal se redujo en un 29% ($p<0,0001$). Pravastatina redujo tanto el riesgo de mortalidad total en un 23% ($p<0,0001$) como el de mortalidad cardiovascular en un 25% ($p<0,0001$). También se redujo significativamente la necesidad de procedimientos de revascularización del miocardio (*by-pass* arterio-coronario o angioplastia coronaria transluminal percutánea) en un 20% ($p<0,0001$); el riesgo de accidente cerebrovascular en un 19% ($p=0,0477$); el número de días de hospitalización por cada 100 pacientes/años en tratamiento, en un 15% ($p<0,001$). El efecto de pravastatina en la reducción de muerte por cardiopatía coronaria fue consistente, independientemente de la edad, el sexo o la presencia o no de diabetes. Entre los pacientes incluidos por infarto de miocardio, pravastatina redujo significativamente el riesgo de mortalidad total y de infarto de miocardio fatal o no fatal (reducción del riesgo de mortalidad total =21%, $p=0,0016$; reducción del riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal=25%, $p=0,0008$). Entre los pacientes incluidos por angina inestable, pravastatina redujo significativamente el riesgo de mortalidad total y de infarto de miocardio fatal o no fatal (reducción del riesgo de mortalidad total=26%, $p=0,0035$; reducción del riesgo de infarto de miocardio fatal o no fatal=37%, $p=0,0003$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Pravastatina se administra por vía oral en su forma activa. Se absorbe rápidamente, con niveles plasmáticos máximos alcanzados tras 1 a 1,5 horas después de su administración. Aunque la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la biodisponibilidad sistémica, el efecto hipolipemiente del fármaco es similar tanto si se administra con la ingesta o sin ella. Pravastatina experimenta un importante efecto de primer paso hepático, que es su principal lugar de acción y órgano fundamental en la biosíntesis de colesterol y aclaramiento de colesterol-LDL. Los estudios *in vitro* han demostrado que pravastatina es transportada al interior de los hepatocitos, con una captación por otras células sustancialmente inferior. Las concentraciones plasmáticas de pravastatina son directamente proporcionales a la dosis administrada, no habiéndose demostrado acumulación del fármaco. Aproximadamente el 50% del fármaco circulante, está unido a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación plasmática (oral), es de 1.5 a 2 horas. Aproximadamente,

el 20% de la dosis oral radiomarcada se excreta en orina y el 70% en heces.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática puede producirse acumulación de fármaco y/o metabolitos, aunque debido a la doble vía de eliminación existe la posibilidad de una excreción compensatoria por vía alternativa. El principal producto de degradación de pravastatina es el metabolito 3- α -hidroxi isómero. Este metabolito tiene de 1/10 a 1/40 de la actividad inhibitoria de HMG-CoA reductasa del fármaco precursor.

Pravastatina no se metaboliza de manera significativa por el sistema del citocromo P450 y no es sustrato ni inhibidor de la glicoproteína-P.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Pravastatina no ha demostrado potencial carcinogénico en el ratón. Sin embargo, en un estudio, de dos años de duración, en ratas macho tratadas con una dosis oral de 100 mg/kg/día de pravastatina (125 veces la dosis máxima en humanos), se observaron incrementos significativos en la incidencia de carcinoma hepatocelular. Esta alteración no se observó en ratas macho a las que se administró una dosis de 40 mg/kg/día o inferior (50 veces la dosis recomendada en humanos), o en ratas hembra a cualquier nivel de dosis.

En estudios toxicológicos realizados *in vitro*, no hubo evidencia de mutaciones a nivel cromosómico o genético.

No se han observado efectos teratogénicos en estudios realizados en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada comprimido ranurado de LIPLAT[®] 10 mg contiene: lactosa, povidona, óxido de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo E-172, croscarmelosa sódica, estearato magnésico.

Cada comprimido ranurado de LIPLAT[®] 20 mg contiene: lactosa, povidona, óxido de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo E-172, croscarmelosa sódica, estearato magnésico.

Cada comprimido de LIPLAT[®] 40 mg contiene: lactosa, povidona, óxido de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo E-172, croscarmelosa sódica, estearato magnésico.

6.2 Incompatibilidades farmacéuticas

No se han descrito.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener a temperatura inferior a 30°C. Proteger de la humedad y de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Los comprimidos de LIPLAT[®] 10 mg se envasan en blister constituido por una cara de aluminio y la otra de un complejo PVC/PE/PVDC. Cada envase contiene 28 comprimidos.

Los comprimidos de LIPLAT[®] 20 mg se envasan en blister constituido por una cara de aluminio y la otra de un complejo PVC/PE/PVDC. Cada envase contiene 28 comprimidos.

Los comprimidos de LIPLAT[®] 40 mg se envasan en blister constituido por una cara de aluminio y la otra de un complejo PVC/PE/PVDC. Cada envase contiene 28 comprimidos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna en especial.

7. CONDICIONES DE DISPERSACIÓN

Con receta médica. Incluido en el Sistema Nacional de Salud TLD.

8. PRECIO DE VENTA AL PÚBLICO

LIPLAT 10. Pravastatina sódica 10 mg. 28 comprimidos. P.V.P. (IVA 4%) 23,89 €

LIPLAT 20. Pravastatina sódica 20 mg. 28 comprimidos. P.V.P. (IVA 4%) 34,02 €

LIPLAT 40. Pravastatina sódica 40 mg. 28 comprimidos. P.V.P. (IVA 4%) 60,94 €

CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA DEL MEDICAMENTO ANTES DE PRESCRIBIR.

LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

9. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A.

Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221 - 08041 Barcelona

10. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LIPLAT[®] 10 mg: 59.029

LIPLAT[®] 20 mg: 59.030

LIPLAT[®] 40 mg: 62.375

11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

LIPLAT[®] 10 mg: Octubre 1996

LIPLAT[®] 20 mg: Octubre 1996

LIPLAT[®] 40 mg: Enero 1999

12. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2003