

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pravastatin AB 20 mg comprimés
Pravastatin AB 40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé de Pravastatin AB 20 mg contient 20 mg de pravastatine sodique.
Excipients à effet notoire : 134,02 mg de lactose monohydraté et 1,05 mg de sodium par comprimé.

Chaque comprimé de Pravastatin AB 40 mg contient 40 mg de pravastatine sodique.
Excipients à effet notoire : 268,05 mg de lactose monohydraté et 2,1 mg de sodium par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Pravastatin AB 20 mg comprimés

Comprimés jaunes, en forme capsulaire, biconvexes, tachetés, non enrobés, à côtés dentelés à double intersection, portant l'inscription «Y» d'un côté et «61» de l'autre. La taille est de 11,1 mm x 5,6 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Pravastatin AB 40 mg comprimés

Comprimés jaunes, en forme capsulaire, biconvexes, tachetés, non enrobés, à côtés dentelés à double intersection, portant l'inscription «Z» d'un côté et «18» de l'autre. La taille est de 14,1 mm x 7 mm. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par ex., exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime (voir rubrique 5.1).

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque (voir rubrique 5.1).

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de débiter un traitement par Pravastatin AB, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

Pravastatin AB est administrée par voie orale en une prise par jour, de préférence le soir pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie

La dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique est observée après une semaine après le début du traitement et l'effet maximum d'une dose donnée après quatre semaines. De ce fait, des bilans lipidiques périodiques doivent être pratiqués et la posologie ajustée en conséquence. La dose journalière maximale est de 40 mg.

Prévention cardiovasculaire

Dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée était de 40 mg par jour.

Posologie après transplantation

A la suite d'une transplantation d'organe, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.5) est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous surveillance médicale étroite (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique (de 8 à 18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La dose recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour pour les patients de 8 à 13 ans, des doses supérieures à 20 mg n'ayant pas été étudiées dans cette population et de 10 à 40 mg une fois par jour pour les adolescents de 14 à 18 ans (pour les adolescentes en âge de procréer, voir rubrique 4.6; pour les résultats de l'étude, voir rubrique 5.1). Il n'existe pas de données cliniques pour les enfants de moins de 8 ans.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils ne présentent des facteurs de risque prédisposants (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique

Une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave ou d'insuffisance hépatique significative. La posologie doit être ajustée sous surveillance médicale en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques.

Traitements concomitants

Les effets hypolipidémisants de Pravastatin AB sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol (LDL-C) sont renforcés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., colestyramine, coléstipol). Pravastatin AB doit être administrée soit une heure avant soit au moins quatre heures après la résine (voir rubrique 4.5).

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine sodique une fois par jour et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la pravastatine sodique ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexpliquées des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (>3 ULN) (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La pravastatine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le traitement n'est pas adapté quand l'hypercholestérolémie est liée à un HDL-cholestérol élevé.

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'association de la pravastatine et des fibrates n'est pas recommandée.

Chez les enfants avant la puberté, le bénéfice/risque du traitement devra être soigneusement évalué par les médecins avant initiation du traitement.

Affections hépatiques

Comme avec les autres traitements hypolipidémiants, une élévation modérée des taux de transaminases hépatiques a été observée. Dans la majorité des cas, les taux de transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur initiale sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une élévation des taux de transaminases et le traitement doit être interrompu si l'élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) est supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale et persiste.

Après la commercialisation, de rares cas d'insuffisance hépatique fatale et non fatale ont été rapportés chez des patients prenant des statines, y compris de la pravastatine. Si une atteinte hépatique sévère s'accompagnant de symptômes cliniques et/ou d'une hyperbilirubinémie ou d'un ictère se déclare pendant le traitement par pravastatine, le traitement doit être arrêté sans délai. Si aucune autre étiologie ne peut être déterminée, le traitement par pravastatine ne doit pas être réinstauré.

Il convient d'être prudent quand la pravastatine est administrée à des patients ayant un antécédent d'affection hépatique ou de consommation importante d'alcool.

Affections musculaires

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), la pravastatine a été associée à la survenue de myalgies, myopathie et très rarement de rhabdomyolyses. Une myopathie doit être envisagée chez tout patient traité par une statine présentant des symptômes musculaires inexpliqués tels que douleur ou sensibilité musculaire, faiblesse musculaire ou crampes musculaires. Dans de tels cas, un dosage de créatine kinase (CK) devra être pratiqué (voir ci-dessous).

Le traitement par statine doit être temporairement interrompu si le taux de CK est >5 ULN ou s'il existe des signes cliniques graves. Très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 100 000 patient-années), une rhabdomyolyse peut survenir, associée ou non à une insuffisance rénale secondaire. Une rhabdomyolyse est une atteinte aiguë des muscles striés potentiellement mortelle qui peut apparaître de façon imprévisible durant le traitement et qui se caractérise par une destruction musculaire massive associée à une élévation majeure du taux de CK (en général >30 ou 40 ULN) conduisant à une myoglobinurie.

Le risque de myopathie avec les statines semble être exposition dépendant et peut ainsi varier entre les différentes substances actives (caractères lipophiles et profils pharmacocinétiques différents) y compris en fonction de leur dosage et de leur potentiel d'interactions médicamenteuses. Bien qu'il n'y ait pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine, certains facteurs prédisposants comme l'âge avancé (>65 ans), une hypothyroïdie non contrôlée, et une insuffisance rénale peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire et en conséquence justifient une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et une surveillance clinique particulière. Un dosage des CK est indiqué avant l'initiation du traitement par statine chez ces patients (voir ci-dessous).

De très rares cas de myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) ont été signalés pendant ou après le traitement par certaines statines. La myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM) est caractérisée cliniquement par une faiblesse musculaire proximale et une élévation de la créatine kinase sérique, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine.

Au cours d'un traitement par statine, le risque et la gravité des troubles musculaires sont augmentés par l'association à des médicaments interagissant avec elle, comme la cyclosporine, la clarithromycine et les autres macrolides ou la niacine. L'utilisation des fibrates seuls est occasionnellement associée à une myopathie. L'utilisation combinée d'une statine et des fibrates doit généralement être évitée. Une augmentation de l'incidence d'une myopathie a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (voir rubrique 4.5). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement par statine.

Les statines, y compris la pravastatine, ne doivent pas être administrées en association avec des formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par acide fusidique. Lorsque l'administration systémique d'acide fusidique est jugée essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5).

Le patient doit être invité à consulter immédiatement un médecin s'il développe le moindre symptôme de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaire.

Le traitement par statine peut être réinstauré sept jours après la dernière administration d'acide fusidique. Dans certaines situations exceptionnelles requérant l'administration prolongée d'acide fusidique sous forme systémique, p. ex. pour le traitement d'infections sévères, la nécessité d'associer pravastatine et l'acide fusidique ne doit être envisagée qu'au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Des cas de myopathie, en particulier de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'une administration concomitante de pravastatine et de colchicine. La prudence s'impose lors de la prescription simultanée de pravastatine et de colchicine (voir rubrique 4.5).

Mesure et interprétation de la CK

Un contrôle de routine des taux de CK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Toutefois, le dosage de CK est recommandé avant l'initiation d'un traitement par statine chez les patients ayant des facteurs prédisposants et chez les patients présentant des symptômes musculaires durant leur traitement par statine, comme décrit ci-après. Si le taux basal de CK est significativement augmenté (>5 ULN), une nouvelle mesure devra être effectuée environ 5 à 7 jours plus tard pour confirmer le résultat. Lors de la mesure, le taux de CK doit être interprété en tenant compte d'autres facteurs potentiels pouvant causer un dommage musculaire provisoire tel qu'un effort musculaire intense ou un traumatisme musculaire.

Avant l'initiation du traitement

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposants tels qu'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, des antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, un antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou un abus d'alcool. Dans ces situations, un dosage de CK doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de CK doit également être envisagé avant traitement chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en particulier lorsqu'il existe d'autres facteurs prédisposants. Si le taux basal de CK est significativement augmenté (>5 ULN), le traitement ne doit pas être initié et une nouvelle mesure devra être effectuée 5 à 7 jours plus tard. L'intérêt du taux basal de CK est de disposer d'une référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement par statine.

Pendant le traitement

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler rapidement toute apparition inexpliquée de douleur ou sensibilité musculaire, de faiblesse musculaire ou de crampes. Dans ces situations, un dosage de CK devra être effectué. Si une augmentation sensible (>5 ULN) du taux de CK est détectée, le traitement par statine doit être interrompu. Un arrêt du traitement doit également être envisagé si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, même si le taux de CK reste ≤ 5 ULN. Si les symptômes disparaissent et si le taux de CK redevient normal, on peut alors réintroduire le traitement par statine, à la dose la plus faible et sous surveillance étroite. Si une maladie musculaire génétique est suspectée, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). Pravastatin AB doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés avec certaines statines, surtout en cas de traitement prolongé (voir rubrique 4.8). Le tableau clinique peut comporter une dyspnée, une toux non productive et une dégradation de l'état général (fatigue, amaigrissement et fièvre). Le traitement par statines doit être interrompu en cas de suspicion de pneumopathie interstitielle.

Diabète

Certaines données semblent indiquer que les statines, en tant que classe, augmentent la glycémie et que, chez certains patients à haut risque de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un taux d'hyperglycémie pour lequel un traitement formel du diabète est approprié. La réduction du risque vasculaire avec les statines l'emporte toutefois sur ce risque qui, des lors, ne devrait pas être une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (glycémie à jeun de 5,6 à 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglycérides augmentés, hypertension) doivent être monitorés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

Lactose

Ce produit contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Fibrates

L'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des myopathies. Une augmentation du risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, a été décrite lorsque les fibrates sont associés avec d'autres statines. Ces effets indésirables ne pouvant être exclus avec la pravastatine, l'utilisation concomitante de la pravastatine et des fibrates (par ex. le gemfibrozil, le fénofibrate) doit généralement être évitée (voir rubrique 4.4). Si cette association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et des CPK des patients sous un tel traitement est nécessaire.

Colestyramine/Coléstipol

L'administration concomitante conduit à une diminution d'environ 40 à 50% de la biodisponibilité de la pravastatine. Aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique n'a été observée quand la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la colestyramine ou une heure avant le coléstipol (voir rubrique 4.2).

Ciclosporine

Une administration concomitante de pravastatine et de ciclosporine conduit à une augmentation d'un facteur 4 environ de l'exposition systémique à la pravastatine. Toutefois, chez certains patients, l'augmentation de l'exposition à la pravastatine peut être plus importante. Une surveillance clinique et biochimique des patients recevant cette association est recommandée (voir rubrique 4.2).

Antagonistes de la vitamine K

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration d'un traitement par pravastatine ou l'augmentation des doses de pravastatine chez les patients traités conjointement par un antagoniste de la vitamine K (par ex : warfarine ou autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR (International Normalised Ratio). Un arrêt ou une réduction de la dose de pravastatine peut entraîner une diminution de l'INR. En pareils cas, une surveillance adéquate de l'INR est nécessaire.

Macrolides

En cas d'administration concomitante (ou simultanée), les macrolides peuvent augmenter l'exposition aux statines. La pravastatine doit donc être utilisée avec prudence en association avec les antibiotiques de la famille des macrolides (p. ex. érythromycine, clarithromycine, roxithromycine) en raison d'un potentiel risque accru de myopathies.

Dans l'une des deux études d'interaction médicamenteuses entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (70%) et du $C_{\max}$ (121%) a été constatée. Dans une étude similaire portant sur la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110%) et du $C_{\max}$ (127%) de la pravastatine a été observée. Bien que ces variations soient mineures, il convient de se montrer prudent lors de l'association de la pravastatine à l'érythromycine ou la clarithromycine.

Warfarine et autres anticoagulants oraux

Les paramètres de biodisponibilité de la pravastatine à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés après administration de warfarine. L'administration chronique des deux produits n'a pas modifié l'action anticoagulante de la warfarine.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique sous forme systémique et de statines. Le mécanisme qui sous-tend cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) n'est pas connu à ce jour. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été signalés chez des patients recevant cette association.

Si l'administration systémique d'acide fusidique s'avère nécessaire, le traitement par pravastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.4).

Colchicine

Précautions d'emploi: En raison d'un risque accru de myopathie/rhabdomyolyse, un suivi clinique et biologique est recommandé, particulièrement à l'instauration de l'association de pravastatine et de colchicine.

Acide nicotinique

Le risque de toxicité musculaire est augmenté lors de l'administration concomitante de statines et d'acide nicotinique. Dans une étude, une incidence plus élevée de myopathie et de rhabdomyolyse a été signalée chez des patients chinois qui prenaient de l'acide nicotinique et du laropirant en association avec de la simvastatine par rapport aux sujets caucasiens.

Rifampicine

Dans une étude d'interaction, dans laquelle la pravastatine était administrée associée à la rifampicine, une augmentation proche du triplement de l'AUC et du $C_{\max}$ de la pravastatine a été observée. Des lors, la prudence s'impose en cas d'association de pravastatine et de rifampicine, lorsque les deux molécules sont administrées en même temps. Aucune interaction ne doit être attendue si les deux agents sont administrés à au moins deux heures d'intervalle.

Lénalidomide

Le risque de rhabdomyolyse est augmenté lors de l'association de statines et de lénalidomide. Un suivi clinique et biologique renforcé s'impose, surtout pendant les premières semaines de traitement.

Produits métabolisés par le cytochrome P450

La pravastatine n'est pas métabolisée à un degré cliniquement significatif par le système du cytochrome P450. C'est pourquoi les produits métabolisés ou inhibiteurs du cytochrome P450, peuvent être ajoutés à un traitement équilibré par pravastatine sans induire de variation importante de la concentration plasmatique de pravastatine, contrairement à ce qui est observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée avec plusieurs produits, notamment ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par ex., le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par ex., le fluconazole).

Autres produits

Dans des études d'interaction, aucune différence significative en termes de biodisponibilité n'a été observée quand la pravastatine était administrée avec l'acide acétylsalicylique, les anti-acides (pris une heure avant la pravastatine), l'acide nicotinique ou le probucol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être administrée aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Une attention particulière est recommandée chez les adolescentes en âge de procréer pour s'assurer de leur bonne compréhension du risque potentiel d'un traitement par pravastatine pendant la grossesse. Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et l'administration de la pravastatine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Une faible quantité de pravastatine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de pravastatine pendant l'allaitement est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La pravastatine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte la possible survenue de vertiges et de troubles visuels pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont classées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (impossible d'estimer avec les données disponibles). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Essais cliniques: La pravastatine a été étudiée à la dose de 40 mg au cours de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo portant sur plus de 21.000 patients traités par pravastatine (n = 10.764) ou placebo (n = 10.719), représentant plus de 47.000 patient années d'exposition à la pravastatine. Plus de 19.000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés; aucun d'entre eux n'a été observé à une fréquence supérieure de 0,3% dans le groupe traité par pravastatine, comparativement au groupe sous placebo.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : étourdissement, céphalées, troubles du sommeil, insomnies

Affections oculaires

Peu fréquent : troubles de la vision (notamment vision trouble et diplopie)

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : dyspepsie/pyrosis, douleur abdominale, nausées/vomissements, constipation, diarrhées, flatulence

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, éruptions cutanées, urticaire, problèmes capillaires et du cuir chevelu (y compris alopecie)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : miction anormale notamment dysurie, fréquence, nycturie)

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquents : troubles sexuels

Troubles généraux

Peu fréquent : fatigue

Événements présentant un intérêt clinique particulier

Muscles squelettiques : Des effets sur les muscles squelettiques, par ex., des douleurs musculosquelettiques, y compris des arthralgies, des crampes musculaires, des myalgies, une faiblesse musculaire et des taux de CK élevés ont été rapportés dans les études cliniques. Le pourcentage de myalgies (1,4% sous pravastatine contre 1,4% sous placebo), de faiblesse musculaire (0,1% sous pravastatine contre <0,1% sous placebo) et l'incidence des taux de CK >3 x ULN et >10 x ULN (1,6% sous pravastatine contre 1,6% sous placebo et 1,0% sous pravastatine contre 1,0% sous placebo, respectivement) dans le cadre des études CARE, WOSCOPS et LIPID était similaire au placebo (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques : Des élévations des transaminases sériques ont été rapportées. Dans les trois études à long terme, contrôlées contre placebo, CARE, WOSCOPS et LIPID, la fréquence des anomalies marquées des taux d'ALAT et d'ASAT (>3 ULN) était similaire dans les deux groupes de traitement (≤1,2%).

Depuis la mise sur le marché

En plus des événements cités ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de la pravastatine :

Affections du système nerveux

Très rare : poly neuropathie périphérique, en particulier en cas d'utilisation prolongée, paresthésie.

Fréquence indéterminée : Myasthénie

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée : Myasthénie oculaire

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité: anaphylaxie, angioœdème, syndrome pseudo lupique érythémateux

Affections gastro-intestinales

Très rare : pancréatite

Affections hépatobiliaires

Très rare : ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante

Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique fatale ou non fatale

Affections musculosquelettiques et systémiques

Très rare: rhabdomyolyse, laquelle peut s'associer à une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie, myopathie (voir rubrique 4.4) ; myosite, polymyosite.

Peu fréquent : problèmes tendineux, en particulier tendinite, parfois compliqués par une rupture.

Fréquence indéterminée : déchirure musculaire

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : réaction de photosensibilité

Très rare : dermatomyosite

Fréquence indéterminée : éruption comprise éruption lichénoïde

Effets de classe

- Cauchemars
- Perte de mémoire
- Dépression
- Des cas exceptionnels de maladie pulmonaire interstitielle, en particulier avec le traitement à long terme (voir section 4.4).
- Diabète: La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun à 5,6 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglycérides augmentés, histoire d'hypertension).

Affections musculosquelettiques

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir la rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

On dispose à ce jour d'une expérience limitée concernant le surdosage de pravastatine. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents modificateurs des lipides, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, e, code ATC : C10AA03

Mécanisme d'action

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme agissant dans les premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, et produit son effet hypolipidémiant de deux façons. En premier lieu, de par son inhibition compétitive réversible et spécifique de la HMG-CoA réductase, elle induit une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire. Cela induit une augmentation du nombre des récepteurs de LDL à la surface des cellules ainsi qu'un catabolisme via ces récepteurs et une clairance du LDL-cholestérol circulant renforcés.

En second lieu, la pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique du VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol.

Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine sodique abaisse les valeurs des paramètres lipidiques suivantes : cholestérol total, LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides ; le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A sont quant à eux augmentés.

Efficacité et sécurité clinique

Prévention primaire

L'étude 'West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)' est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans présentant une hypercholestérolémie modérée à grave (LDL-C : 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par la pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime.

Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants:

- Réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal (réduction du risque relatif [RRR] de 31%; $p = 0,0001$ avec un risque absolu de 7,9% dans le groupe placebo et de 5,5% dans le groupe des patients traités par pravastatine); les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement ;
- Réduction du nombre total de décès d'origine cardiovasculaires (RRR de 32%; $p = 0,03$) ;
- En prenant en compte les facteurs de risque, un RRR de 24% ($p = 0,039$) de la mortalité totale a également été observée chez les patients traités par pravastatine ;
- Réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie coronaire) de 37% ($p = 0,009$) et à une coronarographie de 31% ($p = 0,007$).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 8 semaines de régime, dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Prévention secondaire

L'étude 'Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)' est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg une fois par jour) à celui d'un placebo chez 9014 patients âgés de 31 à 75 ans pendant une durée moyenne de 5,6 années et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0 - 7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24% ($p = 0,0004$, avec un risque absolu de 6,4% dans le groupe placebo, et de 5,3% dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24% ($p < 0,0001$) et le risque relatif d'IDM fatal ou non de 29% ($p < 0,0001$).

Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré :

- Une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23% ($p < 0,0001$) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25% ($p < 0,0001$) ;
- Une réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20% ($p < 0,0001$) ;
- Une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19% ($p = 0,048$).

L'étude 'Cholesterol and Recurrent Events (CARE)', est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg une fois par jour) à ceux d'un placebo sur les

décès d'origine coronaire et sur les IDM non fatals sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen <240 mg/dl) et ayant déjà fait un IDM dans les 3 à 20 mois précédents.

Le traitement par la pravastatine a significativement réduit :

- Le taux de récurrences d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%) ;
- Le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27% ($p < 0,001$).

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de 32% ($p = 0,032$) et le risque combiné d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) de 27% ($p = 0,02$).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans les études CARE et LIPID.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou supérieur à 5 mmol/l (4,45 g/l) après 4 ou 8 semaines de régime, dans les études CARE et LIPID respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Dans les études CARE et LIPID, environ 80% des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique dans le cadre de leur traitement.

Transplantation cardiaque et rénale

L'efficacité de la pravastatine chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite :

- d'une transplantation cardiaque a été évaluée au cours d'une étude prospective randomisée, contrôlée ($n = 97$). Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20-40 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine, prednisone et azathioprine. Le traitement par pravastatine a significativement réduit le taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique à un an, a amélioré la survie à un an ($p = 0,025$), et réduit le risque d'anomalie vasculaire coronaire du greffon déterminée par angiographie et à l'autopsie ($p = 0,049$) ;
- d'une transplantation rénale a été évaluée au cours d'une étude prospective non contrôlée, non randomisée ($n = 48$) sur durée de 4 mois. Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine et prednisone. Chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la pravastatine a significativement réduit à la fois l'incidence des épisodes de rejets multiples et l'incidence des épisodes de rejet aigu confirmés par biopsie, et le recours aux injections répétées de prednisolone et de Muromonab-CD3.

Population pédiatrique (8-18 ans)

Une étude en double aveugle contre placebo chez 214 patients pédiatriques ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été conduite sur 2 ans. Les enfants (8-13 ans) ont été randomisés sous placebo ($n = 63$) ou 20 mg de pravastatine par jour ($n = 65$) et les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) ont été randomisés sous placebo ($n = 45$) ou 40 mg de pravastatine par jour ($n = 41$).

L'inclusion dans cette étude nécessitait un parent ayant un diagnostic clinique ou moléculaire d'hypercholestérolémie familiale. La valeur moyenne basale de LDL-cholestérol était de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) et de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) dans le groupe pravastatine (entre 151 et 405 mg/dl [3,9 - 10,5 mmol/l]) et placebo (entre 154 et 375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). Lors de l'analyse des données regroupées des enfants et des adolescents, il a été montré une réduction moyenne significative de LDL-C de -22,9% ainsi que du Cholestérol total (-17,2%), similaire à l'efficacité démontrée chez les adultes sous 20 mg de pravastatine.

Les effets du traitement par pravastatine étaient similaires dans les deux groupes d'âges. Le LDL-C moyen obtenu était de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (entre 67 et 363 mg/dl [1,7 - 9,4 mmol/l]) dans le groupe pravastatine comparé à 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (entre 105 et 438 mg/dl [2,7 - 11,3 mmol/l]) dans le groupe placebo.

Chez les sujets recevant la pravastatine, il n'y a pas eu de différence observée sur aucun des paramètres endocriniens surveillés [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

L'efficacité à long terme d'un traitement par la pravastatine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pravastatine est administrée par voie orale sous forme active. Elle est rapidement absorbée; les pics sériques sont atteints 1 à 1,5 heures après l'ingestion. En moyenne, 34% de la dose administrée par voie orale sont absorbés, avec une biodisponibilité absolue de 17%.

La présence d'aliments dans le tube digestif entraîne une réduction de la biodisponibilité, mais l'effet hypolipédémiant de la pravastatine est identique, qu'elle soit prise pendant ou en dehors des repas.

Après absorption, 66% de la pravastatine subit un effet de premier passage hépatique, principal site de son action ainsi que de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-cholestérol. Des études *in vitro* ont démontré que la pravastatine est transportée dans les hépatocytes, avec une entrée nettement moindre dans les autres cellules.

Compte tenu de cet effet important de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de la pravastatine n'ont qu'une valeur prédictive limitée de l'effet hypolipédémiant.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution

Environ 50% de la pravastatine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution est d'environ 0,5 l/kg.

Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination

La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 et ne semble pas non plus être un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P mais plutôt un substrat d'autres protéines de transport.

Après administration par voie orale, 20% de la dose initiale sont éliminés dans l'urine et 70% dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine prise oralement est de 1,5 à 2 heures.

Après administration intraveineuse, 47% de la dose est éliminée par excrétion rénale et 53% par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal produit de dégradation de la pravastatine est le métabolite isomérique 3 α -hydroxy. L'activité inhibitrice de ce métabolite sur la HMG-CoA réductase est de 1/10 à 1/40 de celle du composé mère.

La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/h/kg et la clairance rénale est de 0,38 l/h/kg, ce qui indique une sécrétion tubulaire.

Populations à risque

Sujets pédiatriques : le C_{max} moyen de la pravastatine et les valeurs d'AUC pour des sujets pédiatriques de tout âge et sexe rassemblés ont été similaires aux valeurs observées chez les adultes après une dose orale de

20 mg.

Insuffisance hépatique : Chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites est accrue d'environ 50% comparativement à un patient ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : Aucune modification significative n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Toutefois, une insuffisance rénale grave ou modérée peut entraîner une multiplication par deux de l'exposition systémique à la pravastatine et ses métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

D'après les études conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité en administration répétée et des fonctions de reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études en administration répétée indiquent que la pravastatine peut induire une hépatotoxicité et une myopathie à des degrés variables ; en général, des effets mesurables sur ces tissus ne sont apparus qu'à des doses au moins 50 fois supérieures à la dose maximale chez l'homme en mg/kg.

Les études *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité n'ont pas mis en évidence de risque mutagène.

Chez la souris, une étude de carcinogénicité sur deux ans avec la pravastatine, a démontré aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (≥ 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et chez les femelles, et des adénomes pulmonaires chez les femelles uniquement. Chez le rat, une étude de carcinogénicité sur 2 ans à la dose de 100 mg/kg/jour ($=125$ fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), a démontré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le mâle uniquement.

Après administration à des rats juvéniles (entre l'âge de 4 et de 80 jours) de pravastatine à des doses allant de 5 à 45 mg/kg/jour, un amincissement du corps calleux a été observé à des niveaux d'exposition sériques ≥ 1 fois (ASC) la dose maximale de 40 mg utilisée chez l'enfant et l'adolescent. Pour des niveaux d'exposition ≥ 2 fois (ASC) à la dose de 40 mg utilisée chez l'homme, des changements neurocomportementaux ont été observés (majoration du réflexe de tressaillement et augmentation du taux d'erreurs lors du test du Morris Water Maze qui évalue la mémoire spatiale). Aucun amincissement du corps calleux n'a été observé chez les rats recevant de la pravastatine (≥ 250 mg/kg/jour) à compter du 35^e jour après la naissance et pendant 3 mois, suggérant une sensibilité accrue chez les jeunes rats. La cause ainsi que l'importance de l'amincissement du corps calleux et des effets neurocomportementaux chez les jeunes rats sont inconnus.

Une altération du sperme et une fertilité réduite ont été observées chez les rats mâles recevant des doses équivalentes à 335 fois (ASC) la dose utilisée chez l'homme. La dose sans effet observé sur le système reproducteur a été de 1 (mâle) et 2 (femelle) fois (ASC) la dose de 40 mg utilisée chez l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Oxyde de magnésium lourd
Croscarmellose sodique
Oxyde de fer jaune (E172)
Povidone K30

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquettes thermoformées en polyamide/aluminium/PVC/aluminium de 20, 28, 30, 60 et 98 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pravastatin AB 20 mg : BE598471

Pravastatin AB 40 mg : BE598480

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du texte : 06/2024

Date de l'approbation du texte : 06/2024