

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pravastatine Sandoz 20 mg comprimés

Pravastatine Sandoz 40 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de pravastatine sodique.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 9,5 mg de lactose et 0,4 mmol (8,9 mg) de sodium.

Chaque comprimé contient 40 mg de pravastatine sodique.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 19,0 mg de lactose et 0,8 mmol (17,8 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ovales, de couleur brun clair, marbrés, munis d'une barre de cassure sur les deux faces et portant l'inscription en creux P 20 ou P 40 gravée sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement de l'hypercholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte, en traitement adjuvant au régime, lorsque la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (par ex. exercice, réduction du poids) est inadéquate.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients atteints d'hypercholestérolémie modérée ou sévère et présentant un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en traitement adjuvant au régime (voir rubrique 5.1).

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients avec antécédent d'infarctus du myocarde (IM) ou d'angor instable et présentant des taux normaux ou augmentés de cholestérol, en traitement adjuvant à la correction d'autres facteurs de risque (voir rubrique 5.1).

Après une transplantation

Réduction de l'hyperlipidémie post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur après transplantation d'organe (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de commencer les comprimés de pravastatine, il convient d'exclure les causes secondaires d'hypercholestérolémie et les patients doivent être placés sous régime hypolipémiant standard qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

La pravastatine s'administre par voie orale une fois par jour, de préférence le soir, avec ou sans nourriture.

Hypercholestérolémie

La fourchette des doses recommandée de pravastatine sodique est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique s'observe dans la semaine et le plein effet d'une dose donnée se manifeste dans les quatre semaines; dès lors, il convient de réaliser des déterminations périodiques des lipides et d'ajuster la dose en conséquence. La dose maximale journalière est de 40 mg de pravastatine sodique.

Prévention cardiovasculaire

Dans toutes les études préventives de morbidité et de mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée a été de 40 mg de pravastatine sodique par jour.

Posologie après transplantation

Après transplantation d'organe, on recommande une dose initiale de 20 mg de pravastatine sodique par jour chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.5).

En fonction de la réponse des paramètres lipidiques, la dose peut être adaptée jusqu'à 40 mg de pravastatine sodique sous surveillance médicale étroite (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 8 à 18 ans) atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote

La fourchette des doses recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour entre 8 et 13 ans, des doses supérieures à 20 mg n'ayant pas été étudiées dans cette population; la dose est de 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans (pour les enfants et les adolescentes en âge de procréer, voir rubrique 4.6; pour les résultats de l'étude, voir rubrique 5.1). Aucune donnée clinique n'est disponible chez les enfants de moins de 8 ans.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez ces patients à moins qu'il n'y ait des facteurs de risque prédisposants (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique

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

Traitement concomitant

Les effets hypolipémiants de la pravastatine sodique sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont augmentés lorsque le produit est combiné à une résine qui lie les acides biliaires (par ex. colestyramine, colestipol). Les comprimés de pravastatine doivent être administrés soit une heure avant la résine, soit au moins quatre heures après (voir rubrique 4.5).

Chez les patients qui prennent de la ciclosporine avec ou sans autres médicaments immunosuppresseurs, le traitement doit être instauré à 20 mg de pravastatine sodique une fois par jour et l'augmentation de la posologie à 40 mg de pravastatine sodique doit se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique active, notamment des élévations persistantes inexplicables des transaminases sériques dépassant 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) (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 des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le traitement n'est pas indiqué lorsque l'hypercholestérolémie est due à un taux élevé de HDL-cholestérol.

Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'association de pravastatine et de fibrates n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Chez les enfants prépubères, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être soigneusement évalué par les médecins avant de débiter le traitement.

Insuffisance hépatique

Comme c'est le cas avec d'autres hypolipémiants, des augmentations modérées des taux des transaminases hépatiques ont été observées. Dans la majorité des cas, les taux des transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur initiale sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement.

Une attention particulière doit être accordée aux patients qui développent une augmentation des taux de transaminases, et le traitement doit être arrêté si les augmentations de l'alanine

aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) dépassent trois fois la limite supérieure de la normale et si elles persistent.

De rares cas d'insuffisance hépatique avec des issues fatales ou non fatales ont été rapportés depuis l'autorisation de mise sur le marché avec l'utilisation de statines, y compris la pravastatine. En cas de développement de symptômes cliniques de dommages hépatiques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère pendant le traitement par la pravastatine, le traitement devra être immédiatement interrompu. Si aucune autre étiologie ne peut être confirmée, le traitement par la pravastatine ne devra pas être poursuivi.

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre de la pravastatine à des patients avec antécédents de maladie hépatique ou de consommation importante d'alcool.

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors de traitement prolongé (voir rubrique 4.8). Les caractéristiques présentes peuvent comporter une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si on soupçonne qu'un patient a développé une pneumopathie interstitielle, le traitement par statine doit être arrêté.

Diabète sucré

Certaines données suggèrent 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 niveau d'hyperglycémie pour lequel un traitement formel du diabète est approprié. La réduction du risque vasculaire obtenue avec les statines l'emporte toutefois sur ce risque qui, dès 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 surveillés tant sur le plan clinique que biochimique, conformément aux directives nationales.

Affections musculaires

Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines), l'utilisation de la pravastatine a été associée à l'apparition d'une myalgie, d'une myopathie et, très rarement, d'une rhabdomyolyse. Une myopathie doit être envisagée chez tout patient traité par statine qui consulte pour des symptômes musculaires inexpliqués tels que douleur ou sensibilité à la palpation, faiblesse musculaire ou crampes musculaires. Dans ces cas, on mesurera les taux de créatine kinase (CK) (voir plus loin).

Le traitement par statine doit être temporairement interrompu lorsque les taux de CK sont plus de 5 fois supérieures à la LSN ou lorsqu'il existe des symptômes cliniques sévères. Dans de très rares cas (environ 1 cas sur 100 000 années-patients), il se produit une rhabdomyolyse, avec ou sans insuffisance rénale secondaire. La rhabdomyolyse est une affection aiguë potentiellement fatale du muscle squelettique, qui peut se développer à tout moment pendant le traitement et qui est caractérisée par une destruction musculaire massive associée à une augmentation importante de la CK (habituellement > 30 ou 40 fois la LSN), entraînant une myoglobinurie.

Le risque de myopathie pendant le traitement à base de statines semble dépendre de l'exposition à ces substances et peut dès lors varier selon les médicaments (en raison des

différences de propriétés en matière de lipophilie et de pharmacocinétique), y compris leur posologie et leurs interactions médicamenteuses potentielles. Bien qu'il n'y ait pas de contre-indication musculaire à la prescription d'une statine, certains facteurs prédisposants, y compris l'âge (plus de 65 ans), l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale, peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire et justifient dès lors une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance clinique particulière. Un dosage de la CK est indiqué avant de commencer un traitement par statine chez ces patients (voir plus loin).

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

L'administration concomitante de médicaments présentant des interactions avec les statines, comme la ciclosporine, la clarithromycine et d'autres antibiotiques macrolides ou la niacine, augmente le risque et la sévérité des troubles musculaires sous statine. L'utilisation de fibrates en monothérapie est occasionnellement associée à une myopathie. De manière générale, l'utilisation concomitante d'une statine et de fibrates doit être évitée. Une augmentation de l'incidence de la myopathie a également été décrite chez des patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du métabolisme du cytochrome P450. Cela peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (voir rubrique 4.5). Lorsqu'ils sont associés à un traitement par statine, les symptômes musculaires disparaissent habituellement après l'arrêt du traitement par statine.

Les statines, y compris la pravastatine, ne doivent pas être utilisées en même temps que les formulations systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement par l'acide fusidique. Chez les patients pour lesquels l'utilisation de l'acide fusidique par voie systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine devra être arrêté pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique.

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (dont certains fatals) chez des patients recevant de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il est conseillé aux patients de solliciter immédiatement un avis médical s'ils développent des signes de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statines peut être réintroduit sept jours après la dernière administration d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles où la prolongation du traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire (ex. : pour le traitement d'infections sévères), la nécessité d'une administration concomitante de pravastatine et d'acide fusidique devra être envisagée uniquement au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

Des cas de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, ont été rapportés avec l'administration concomitante de pravastatine et de colchicine. En conséquence, une prudence adéquate est requise en cas de prescription concomitante de pravastatine et de colchicine (voir rubrique 4.5).

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

Dosage de la créatine kinase (CK) et interprétation

Un monitoring de routine des taux de créatine kinase (CK) ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques sous traitement par statine. Cependant, le dosage des taux de CK est recommandé avant de commencer le traitement par statines chez les patients présentant certains facteurs prédisposants, et chez les patients développant des symptômes musculaires pendant le traitement par statines, comme indiqué ci-dessous. Si les taux de CK sont significativement augmentés au départ (> 5 fois la LSN), les taux de CK doivent être à nouveau mesurés environ 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats. Lors de leur mesure, les taux de CK doivent être interprétés dans le contexte d'autres facteurs potentiels qui peuvent provoquer une lésion musculaire transitoire, par exemple un exercice intense ou un traumatisme musculaire.

Avant l'instauration du traitement

La prudence s'impose chez les patients présentant des facteurs prédisposants tels qu'insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibraté, histoire personnelle ou familiale de troubles musculaires héréditaires ou consommation excessive d'alcool. Dans ces cas, les taux de CK doivent être mesurés avant l'instauration du traitement. Un dosage de la CK doit aussi être envisagé avant de commencer le traitement chez les personnes âgées de plus de 70 ans, particulièrement en présence d'autres facteurs prédisposants dans cette population. Si les taux de CK sont significativement élevés (> 5 fois la LSN) au départ, le traitement ne doit pas être instauré et les résultats doivent être remesurés après 5 à 7 jours. Les taux initiaux de CK peuvent aussi être utiles comme référence dans l'éventualité d'une augmentation ultérieure pendant le traitement par statine.

Pendant le traitement

Il faut conseiller aux patients de signaler rapidement toute douleur, sensibilité, faiblesse ou crampes musculaires inexplicables. Dans ces cas, il y a lieu de mesurer les taux de CK. Si les taux de CK détectés sont très élevés (> 5 fois la LSN), il faut arrêter le traitement par statine. Un arrêt du traitement doit également être envisagé si les symptômes musculaires sont sévères et induisent une gêne quotidienne, même si l'augmentation de la CK reste ≤ 5 fois la LSN. Si les symptômes disparaissent et que les taux de CK se normalisent, on peut envisager de réintroduire le traitement par statine à la dose la plus faible et en surveillant le patient de près. Si on soupçonne une maladie musculaire héréditaire chez un tel patient, il n'est pas recommandé de réinstaurer le traitement par statine.

Mises en garde spéciales concernant les excipients

Pravastatine Sandoz contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, une déficience totale en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Fibrates

L'utilisation de fibrates en monothérapie est occasionnellement associée à une myopathie. Une augmentation du risque d'effets indésirables en rapport avec les muscles, y compris de rhabdomyolyse, a été rapportée lorsque des fibrates étaient administrés en même temps que d'autres statines. Ces effets indésirables ne peuvent être exclus avec la pravastatine; dès lors, il convient d'une manière générale d'éviter l'utilisation combinée de pravastatine et de fibrates (par ex. gemfibrozil, fénofibrate) (voir rubrique 4.4). Si cette association est jugée nécessaire, un monitoring soigneux des paramètres cliniques et de la CK est nécessaire chez les patients mis sous ce régime thérapeutique.

Colestyramine / Colestipol

Une administration concomitante s'est traduite par une diminution d'environ 40 à 50% de la biodisponibilité de la pravastatine. Il n'y a pas eu de réduction cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique lorsque la pravastatine a été administrée une heure avant ou quatre heures après la colestyramine ou une heure avant le colestipol (voir rubrique 4.2).

Acide fusidique

Le risque de myopathie – y compris de rhabdomyolyse – peut être augmenté en conséquence de l'administration concomitante d'acide fusidique par voie systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) n'est pas encore connu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été rapportés chez des patients ayant reçu cette association.

Si le traitement à base d'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par pravastatine devra être arrêté pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. **Voir également rubrique 4.4.**

Ciclosporine

L'administration concomitante de pravastatine et de ciclosporine se traduit par une augmentation d'environ 4 fois de l'exposition systémique à la pravastatine. Cependant, l'augmentation de l'exposition à la pravastatine peut être plus importante chez certains patients. Un monitoring clinique et biochimique des patients qui reçoivent cette combinaison est recommandé (voir rubrique 4.2).

Antagonistes de la vitamine K

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG CoA réductase, l'instauration du traitement ou l'ajustement à la hausse de la posologie de la pravastatine, chez les patients traités en concomitance avec des antagonistes de la vitamine K (ex. : la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique), peut entraîner une augmentation de l'INR (International Normalised Ratio). L'arrêt ou l'ajustement à la baisse de la posologie de la pravastatine peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, un contrôle approprié de l'INR est nécessaire.

Produits métabolisés par le cytochrome P450

La pravastatine n'est pas métabolisée dans des proportions cliniquement significatives par le système du cytochrome P450. C'est pour cette raison que les produits qui sont métabolisés

par le système du cytochrome P450 ou qui sont des inhibiteurs de ce système peuvent être ajoutés à un schéma stable de pravastatine sans induire de modifications significatives des taux plasmatiques de pravastatine, comme on l'a observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée pour plusieurs produits, en particulier ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par ex. le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de la protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par ex. le fluconazole).

Macrolides

En cas d'utilisation concomitante de macrolides et de statines, les macrolides ont le potentiel d'augmenter l'exposition aux statines. La pravastatine devrait être utilisée avec prudence avec les antibiotiques macrolides (ex. : érythromycine, clarithromycine, roxithromycine), dans la mesure où il existe un risque potentiellement accru de myopathie.

Dans l'une des deux études d'interaction réalisées avec la pravastatine et l'érythromycine, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'AUC de la pravastatine (70%) et de sa C_{max} (121%). Dans une étude similaire avec la clarithromycine, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110%) et de la C_{max} (127%). Bien que ces modifications aient été mineures, la prudence s'impose lorsqu'on associe la pravastatine à l'érythromycine ou à la clarithromycine.

Warfarine et autres anticoagulants

Les paramètres de biodisponibilité de la pravastatine à l'état d'équilibre n'ont pas été altérés suite à une utilisation en concomitance avec de la warfarine. L'utilisation des deux médicaments à long terme n'a pas entraîné de changements de l'effet anticoagulant de la warfarine.

Colchicine

Il est recommandé de faire preuve de prudence pendant l'utilisation du traitement : compte tenu du risque accru de myopathie/rhabdomyolyse, un suivi clinique et biologique est recommandé, notamment pendant l'instauration d'un traitement à base de pravastatine et de colchicine.

Acide nicotinique

Avec l'utilisation concomitante de statines et d'acide nicotinique, le risque de toxicité musculaire est accru. Au cours d'un essai clinique, des patients chinois ont présenté une incidence de myopathie et de rhabdomyolyse plus importante que les patients caucasiens, suite à l'utilisation concomitante d'acide nicotinique et de laropirant avec de la simvastatine.

Rifampicine

Dans le cadre d'une étude d'interaction utilisant de la pravastatine et de la rifampicine, une multiplication de l'ASC et de la C_{max} de la pravastatine par trois a été observée. Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence avec l'administration concomitante de pravastatine et de rifampicine.

Aucune interaction n'est attendue si l'administration de ces deux médicaments se fait à un intervalle d'au moins deux heures.

Lénalidomide

Il existe un risque accru de rhabdomyolyse lorsque des statines sont associées à du lénalidomide. Par conséquent, un suivi clinique et biologique est requis, notamment pendant les premières semaines de traitement.

Autres produits

Dans les études d'interactions, on n'a pas observé de différences statistiquement significatives de biodisponibilité lorsque la pravastatine a été administrée avec de l'acide acétylsalicylique, des antiacides (administrés une heure avant la pravastatine), de l'acide nicotinique ou du probucol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et ne doit être administrée aux femmes en âge de procréer que si une conception est improbable et que ces patientes ont été informées du risque potentiel. Une prudence particulière est recommandée chez les adolescentes en âge de procréer, afin d'assurer une compréhension correcte du risque potentiel associé à un traitement par pravastatine pendant la grossesse.

Si une patiente prévoit de devenir enceinte ou le devient, le médecin doit en être informé immédiatement et la pravastatine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel. Pour cette raison, le traitement par pravastatine est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

Des effets sur la fertilité masculine ont été observés dans des études non cliniques pour des expositions largement supérieures à l'exposition thérapeutique humaine maximale. La pertinence de cette observation pour l'utilisation clinique n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

La pravastatine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lorsqu'on conduit des véhicules ou qu'on utilise des machines, le risque de survenue d'étourdissements et de troubles visuels pendant le traitement devra être pris en compte.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont classées de la manière suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Essais cliniques

Les comprimés de pravastatine ont été étudiés à la dose de 40 mg dans sept études randomisées en double aveugle contre placebo portant sur plus de 21 000 patients traités par pravastatine (n=10 764) ou par placebo (n=10 719), représentant plus de 47 000 années-patients d'exposition à la pravastatine. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une période médiane de 4,8 à 5,9 ans.

Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées; aucune d'entre elles ne s'est produite à une fréquence supérieure à 0,3% dans le groupe pravastatine par rapport au groupe placebo.

Affections du système nerveux:

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

Affections oculaires:

Peu fréquent: troubles visuels (incluant vision trouble et diplopie)

Affections gastro-intestinales:

Peu fréquent: dyspepsie/pyrosis, douleurs abdominales, nausées/vomissements, constipation, diarrhée, flatulence

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Peu fréquent: prurit, éruption, urticaire, anomalies du cuir chevelu/des cheveux (y compris alopecie)

Affections du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: miction anormale (incluant dysurie, fréquence, nycturie)

Affections des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: dysfonction sexuelle

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Peu fréquent: fatigue

Evénements présentant un intérêt clinique particulier

Muscle squelettique

Des effets sur le muscle squelettique, par ex. des douleurs musculo-squelettiques, notamment arthralgie, crampes musculaires, myalgie, faiblesse musculaire et taux élevés de CK, ont été rapportés dans les études cliniques. Le taux de myalgies (1,4% sous pravastatine vs 1,4% sous placebo) et de faiblesse musculaire (0,1% sous pravastatine vs < 0,1% sous placebo) et l'incidence des taux de CK > 3 x LSN et > 10 x LSN dans CARE, WOSCOPS et LIPID étaient similaires aux valeurs enregistrées dans le groupe placebo (1,6% sous pravastatine vs 1,6% sous placebo et 1,0% sous pravastatine vs 1,0% sous placebo, respectivement) (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques

On a rapporté des augmentations des transaminases sériques. Dans les trois études cliniques à long terme, contrôlées par placebo, l'étude CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*), l'étude WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) et l'étude LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), des anomalies importantes ont été

observées à une fréquence similaire ($\leq 1,2\%$) au niveau des ALAT et ASAT ($> 3 \times \text{LSN}$) dans les deux groupes de traitement.

Après la mise sur le marché

En plus de ce qui précède, les effets indésirables suivants ont été rapportés pendant l'expérience acquise avec la pravastatine depuis sa mise sur le marché:

Affections du système immunitaire:

Très rare: réactions d'hypersensibilité: anaphylaxie, angio-œdème, syndrome de type lupus érythémateux

Affections du système nerveux:

Très rare: polyneuropathie périphérique, en particulier en cas d'utilisation prolongée, paresthésies,

Fréquence indéterminée: Myasthénie

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée: Myasthénie oculaire

Affections gastro-intestinales:

Très rare: pancréatite

Affections hépatobiliaires:

Très rare: ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante

Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique entraînant ou non le décès du patient

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : réaction de photosensibilité

Très rare : dermatomyosite

Fréquence indéterminée : rash – y compris rash lichénoïde

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Peu fréquent : troubles tendineux, notamment des tendinites, parfois compliquées avec des ruptures.

Très rare: rhabdomyolyse, qui peut être associée à une insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobinurie, myopathie (voir rubrique 4.4), myosite, polymyosite.

Fréquence indéterminée: myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir rubrique 4.4), déchirure musculaire.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines:

- Cauchemars
- Perte de mémoire
- Dépression
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors de traitement prolongé (voir rubrique 4.4)
- Diabète: la fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, triglycérides augmentés, antécédents d'hypertension).

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 l'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 n'a jusqu'à présent qu'une expérience limitée en ce qui concerne un surdosage de pravastatine. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être traité de manière symptomatique et il faut, si nécessaire, prendre des mesures de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hypocholestérolémiants et hypertriglycéridémiants, inhibiteurs de la HMG-CoA réductase; code ATC: C10AA03

Mécanisme d'action

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) réductase, l'enzyme catalysant l'étape précoce, limitant la vitesse, de la biosynthèse du cholestérol, et génère des effets hypolipémiants de deux manières. Tout d'abord, par une inhibition compétitive réversible et spécifique de la HMG-CoA réductase, elle induit une réduction modeste de la synthèse du cholestérol intracellulaire. Cette action induit une augmentation du nombre de récepteurs des LDL à la surface des cellules et une augmentation du catabolisme médié par les récepteurs et de la clairance du LDL-cholestérol circulant.

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

Chez des sujets en bonne santé et des patients souffrant d'hypercholestérolémie, la pravastatine sodique abaisse les valeurs lipidiques suivantes: cholestérol total, cholestérol LDL, apolipoprotéine B, cholestérol VLDL et triglycérides, tandis que le cholestérol HDL et l'apolipoprotéine A augmentent.

Efficacité clinique

Prévention primaire

L'étude WOSCOPS (*West of Scotland Coronary Prevention Study*) était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, impliquant 6 595 patients de sexe masculin, âgés de 45 à 64 ans, souffrant d'hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) et n'ayant pas d'antécédent d'infarctus myocardique, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans par une dose quotidienne de 40 mg de pravastatine ou un placebo, en plus du régime. Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré:

- une diminution du risque de mortalité coronarienne et du taux d'infarctus myocardiques non fatals (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 de patients traités par pravastatine); les effets sur ces taux d'événements cardiovasculaires cumulés ont été observés dès 6 mois après l'instauration du traitement ;
- une diminution du nombre total de décès par événement cardiovasculaire (RRR 32%; $p = 0,03$)
- si on tient compte des facteurs de risque, on a également observé un RRR de 24% ($p = 0,039$) au niveau de la mortalité totale chez les patients traités par pravastatine;
- une diminution du risque relatif de revascularisation myocardique (pontage coronarien ou angioplastie coronaire) chez 37% ($p = 0,009$) et d'angiographie coronaire chez 31% des patients ($p = 0,007$).

On ne connaît pas le bénéfice du traitement sur les critères indiqués ci-dessus chez les patients de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

Etant donné l'absence de données relatives aux patients souffrant d'hypercholestérolémie associée à des taux de triglycérides supérieurs à 6 mmol/l (5,3 g/l) après un régime de 8 semaines, dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'a pas été établi dans cette population de patients.

Prévention secondaire

L'étude LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) était une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo comparant pendant une durée moyenne de 5,6 ans les effets de la pravastatine (40 mg une fois par jour) à un placebo chez 9 014 patients âgés de 31 à 75 ans et présentant des taux sériques élevés de cholestérol (cholestérol total initial: 155 à 271 mg/dl [4,0 à 7,0 mmol/l], cholestérol total moyen de 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) et des taux de triglycérides variables allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l], ainsi que des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable au cours des 3 à 36 mois précédents. Le traitement par pravastatine a entraîné une réduction significative de 24% ($p = 0,0004$, avec un risque absolu de 6,4% dans le groupe placebo et de 5,3% dans le groupe de patients traités par pravastatine) du risque relatif de mortalité cardiovasculaire, de 24% ($p < 0,0001$) du risque relatif d'événement coronarien (décès cardiovasculaire ou IM non fatal) et de 29% ($p < 0,0001$) du risque relatif d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal. Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré:

- une diminution du risque relatif de mortalité totale de 23% ($p < 0,0001$) et de mortalité cardiovasculaire de 25% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif de devoir subir des procédures de revascularisation myocardique (pontage coronarien ou angioplastie percutanée transluminale coronarienne) de 20% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19% ($p < 0,048$).

L'étude CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, dans laquelle les chercheurs ont comparé les effets de la pravastatine (40 mg une fois par jour) sur la mortalité par coronaropathies et sur l'infarctus myocardique non fatal pendant une durée moyenne de 4,9 ans chez 4 159 patients âgés de 21 à 75 ans, ayant des taux de cholestérol total normaux (cholestérol total moyen initial < 240 mg/dl) et n'ayant pas eu d'infarctus myocardique au cours des 3 à 20 mois précédant le début de l'étude. Le traitement par pravastatine a significativement réduit:

- le taux d'événements coronariens récurrents (décès par maladie coronarienne ou IDM non fatal) de 24% (p = 0,003; placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- le risque relatif de devoir subir des procédures de revascularisation (pontage coronarien ou angioplastie percutanée transluminale coronarienne) de 27% (p < 0,001).

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

On ne connaît pas le bénéfice du traitement sur les critères mentionnés ci-dessus chez les patients de plus de 75 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans les études CARE et LIPID.

Etant donné l'absence de données relatives aux patients souffrant d'hypercholestérolémie associée à des taux de triglycérides supérieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou à 5 mmol/l (4,45 g/l) après un régime de 4 ou 8 semaines dans les études CARE et LIPID, respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'a pas été établi dans cette population de patients.

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

Transplantation cardiaque et rénale

L'efficacité de la pravastatine chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur est la suivante:

- Le transplant cardiaque a été évalué dans une étude prospective randomisée et contrôlée (n = 97). Dans cette étude, les patients recevaient ou non de la pravastatine (20-40 mg) associée à un traitement immunosuppresseur standard par ciclosporine, prednisone et azathioprine.

Le traitement par pravastatine a significativement réduit le taux de rejet cardiaque avec compromis hémodynamique à un an, il a amélioré la survie à un an (p = 0,025) et a réduit le risque de vasculopathie coronaire dans le transplant, déterminé par l'angiographie et l'autopsie (p = 0,049).

- Le transplant rénal a été évalué dans une étude prospective non randomisée et non contrôlée (n = 48) d'une durée de 4 mois. Les patients ont reçu ou non de la pravastatine (20 mg) et un traitement immunosuppresseur standard par ciclosporine et prednisone. Après la transplantation rénale, la pravastatine a significativement réduit l'incidence des épisodes de rejet multiples et l'incidence des épisodes de rejet aigu confirmés par biopsie, ainsi que l'utilisation d'injections pulsatiles de prednisolone et de Muromonab-CD3.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 8 à 18 ans)

Une étude en double aveugle contre placebo a été menée sur 2 ans chez 214 patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Les enfants (âgés de 8 à 13 ans) ont été randomisés à un placebo (n = 63) ou à 20 mg par jour de pravastatine (n = 65), alors que les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) étaient randomisés à un placebo (n = 45) ou à 40 mg par jour de pravastatine (n = 41).

L'inclusion dans cette étude nécessitait un parent avec diagnostic clinique ou moléculaire d'hypercholestérolémie familiale. Le taux initial moyen de LDL-C était de 239 mg/dl

(6,2 mmol/l) et de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) dans les groupes pravastatine (extrêmes: 151 à 405 mg/dl [3,9 à 10,5 mmol/l]) et placebo (extrêmes: 154 à 375 mg/dl [4,0 à 9,7 mmol/l]). L'analyse des données poolées a révélé un pourcentage de réduction moyen significatif du LDL-C de -22,9% et du cholestérol total (-17,2%) chez les enfants et les adolescents, similaire à l'efficacité démontrée chez les adultes recevant 20 mg de pravastatine.

Les effets du traitement par pravastatine ont été similaires dans les deux groupes d'âge. Le taux moyen de LDL-C obtenu a été de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (extrêmes: 67 à 363 mg/dl [1,7 à 9,4 mmol/l]) dans le groupe pravastatine contre 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (extrêmes: 105 à 438 mg/dl [2,7 à 11,3 mmol/l]) dans le groupe placebo. Chez les sujets recevant de la pravastatine, on n'a pas observé de différences par rapport au placebo pour aucun des paramètres endocriniens monitorés [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, œstradiol (filles) ou testostérone (garçons)]. On n'a pas observé de différences développementales, de modifications du volume testiculaire ou de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les deux groupes de traitement était faible.

L'efficacité à long terme d'un traitement par pravastatine au cours de 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 s'administre oralement 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 tractus gastro-intestinal induit une diminution de la biodisponibilité, mais l'effet hypocholestérolémiant de la pravastatine est identique, qu'elle soit prise avec ou sans nourriture.

Après absorption, 66% de la pravastatine subissent une extraction de premier passage par le foie, qui est également le principal site de son action et le principal site de synthèse du cholestérol et de clairance du LDL-cholestérol. Des études in vitro ont démontré que la pravastatine est transportée vers les hépatocytes et qu'elle est substantiellement moins captée dans les autres cellules.

Compte tenu de ce premier passage hépatique substantiel, les taux plasmatiques de pravastatine n'ont qu'une valeur limitée pour prédire l'effet hypolipémiant.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution

Environ 50% de la pravastatine circulante sont liés aux protéines plasmatiques.

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

Une petite quantité de pravastatine passe dans le lait maternel humain.

Biotransformation et élimination

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

Après administration 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 orale est de 1,5 à 2 heures.

Après administration intraveineuse, 47% de la dose sont éliminés par excrétion rénale et 53% par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal métabolite de dégradation de la pravastatine est le métabolite 3- α -hydroxy isomérique. Ce métabolite possède un dixième à un quatorzième de l'activité inhibitrice de la HMG-CoA réductase de la substance mère. La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/h/kg, et sa clairance rénale est de 0,38 l/h/kg, ce qui indique une sécrétion tubulaire.

Populations à risque

Population pédiatrique

Chez les sujets pédiatriques, regroupés sur le plan de l'âge et du sexe, les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC de la pravastatine ont été similaires à celles observées chez des adultes après l'administration d'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 augmentée d'environ 50% par rapport aux patients dont la fonction hépatique est normale.

Insuffisance rénale

Aucune modification significative n'a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Toutefois, une insuffisance rénale modérée à sévère peut entraîner un doublement de l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie à doses répétées et de toxicité sur la reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux auxquels on peut s'attendre au vu du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études avec des doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire une hépatotoxicité et une myopathie à des degrés variables; les effets importants sur ces tissus apparaissent généralement à des doses au moins 50 fois supérieures à la dose humaine maximale en mg/kg.

Les études de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucun signe de potentiel mutagène.

Chez la souris, une étude de cancérogenèse de 2 ans, effectuée avec la pravastatine, a montré qu'aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (≥ 310 fois la dose humaine maximale prévue en mg/kg), on notait des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles et des adénomes pulmonaires uniquement chez les souris femelles. Chez le rat, une étude de carcinogénicité de 2 ans démontre, pour une dose de 100mg/kg/jour (125 fois la dose maximale prescrite chez l'homme), une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires uniquement chez les mâles.

Lors de l'administration à de jeunes rats (4 à 80 jours après la naissance) à raison de 5 à 45 mg/kg/jour, un amaigrissement du corps calleux a été observé à des concentrations sériques de pravastatine équivalant à environ 1 fois (ASC) la dose maximale autorisée chez les enfants

et les adolescents, soit 40 mg. À des doses de pravastatine équivalant à environ 2 fois (ASC) la dose chez l'homme, soit 40 mg, des modifications neurocomportementales ont été observées (augmentation du réflexe de sursaut et augmentation des erreurs dans l'apprentissage dans le labyrinthe aquatique). Aucun amincissement du corps calleux n'a été observé chez le rat ayant reçu de la pravastatine (250 mg/kg/jour) pendant 3 mois à partir du 35^e jour suivant la naissance, ce qui permet de supposer qu'il existe une sensibilité accrue chez les rats jeunes. La cause et la signification de l'amincissement du corps calleux et des effets neurocomportementaux chez les jeunes rats sont inconnues.

Une modification des résultats spermatiques et une réduction de la fécondité ont été observées chez les mâles ayant reçu une dose 335 fois (ASC) supérieure à la dose recommandée chez l'homme. La dose sans effets observables (NOEL) pour les critères de reproduction correspondait à 1 (mâle) et 2 (femelle) fois (ASC) la dose de 40 mg recommandée chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Lactose monohydraté
Povidone K-25
Laurylsulfate de sodium
Croscarmellose sodique
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium
Phosphate disodique anhydre
Oxyde de fer (brun, E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés de 20 mg / 40 mg:

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 extérieur

Pravastatine Sandoz 20 mg comprimés:

Plaquettes Alu/Alu en boîtes de 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 et 100 x 1 comprimés.

Pravastatine Sandoz 40 mg comprimés:

Plaquettes Alu/Alu en boîtes de 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 et 100 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et 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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pravastatine Sandoz 20 mg: BE263934

Pravastatine Sandoz 40 mg: BE263943

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

Date de première autorisation : 10 octobre 2003

Date de renouvellement : 9 décembre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2024

Date d'approbation : 04/2024