

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pravastatine Teva 20 mg comprimés  
Pravastatine Teva 40 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de pravastatine sodique.  
Chaque comprimé contient 40 mg de pravastatine sodique.

#### Excipient à effet notable

Comprimés à 20 mg :

Chaque comprimé contient 105,46 mg de lactose

Comprimés à 40 mg :

Chaque comprimé contient 210,90 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

Comprimés à 20 mg :

Comprimé jaune pâle, rond, de forme légèrement convexe, avec une barre de cassure sur les deux côtés.

Comprimés à 40 mg :

Comprimé vert pâle, rond, de forme légèrement convexe, avec une barre de cassure sur les deux côtés.

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 complément d'un régime, si ce régime ou la prise d'autres mesures non médicamenteuses (par ex. exercice physique, perte de poids) s'avèrent insuffisants pour obtenir une réponse correcte.

##### *Prévention primaire*

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère, ainsi qu'un risque accru de premier incident cardiovasculaire : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires, en complément d'un régime adapté (voir rubrique 5.1).

#### *Prévention secondaire*

Chez les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde (IDM) ou d'angor instable, ainsi que des taux normaux ou augmentés de cholestérol : réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires, en complément de mesures visant à corriger d'autres facteurs de risque (voir rubrique 5.1).

#### *Après une transplantation*

Chez les patients transplantés recevant une thérapie immunosuppressive : réduction de l'hyperlipidémie secondaire à une transplantation (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Avant d'initier un traitement par Pravastatine Teva, il faut exclure les causes secondaires d'hypercholestérolémie. Il faut également prescrire aux patients un régime standard de restriction lipidique, à maintenir pendant le traitement.

#### *Hypercholestérolémie*

On recommande une dose unique quotidienne de 10 à 40 mg. Après l'administration de cette dose, l'effet thérapeutique apparaît endéans la semaine, et l'effet optimal survient dans les 4 semaines. Il faut donc effectuer des dosages lipidiques réguliers et adapter la posologie en conséquence. La dose quotidienne maximale est de 40 mg.

#### *Prévention cardiovasculaire*

Toutes les études préventives de morbidité et de mortalité n'ont évalué qu'une dose initiale/d'entretien de 40 mg/jour.

#### *Posologie après transplantation*

Chez les patients recevant une thérapie immunosuppressive, on recommande une dose initiale de 20 mg/jour (voir rubrique 4.5). En fonction des valeurs lipidiques, on peut augmenter la posologie jusqu'à 40 mg, sous contrôle médical strict (voir rubrique 4.5).

#### *Enfants et adolescents (8 – 18 ans) souffrant d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote*

La dose 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; et de 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans (pour les filles et adolescentes en âge de procréer, voir rubrique 4.6; pour les résultats de l'étude voir rubrique 5.1). Il n'y pas de données cliniques relatives aux enfants âgés de moins de 8 ans.

#### *Personnes âgées*

Chez ces patients, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, sauf en cas de facteurs de risque prédisposants (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance hépatique significative, on recommande une dose quotidienne initiale de 10 mg. En fonction des valeurs lipidiques, il faut adapter la posologie sous contrôle médical strict.

### *Thérapie concomitante*

En cas d'administration simultanée de résines échangeuses d'ions (par ex. colestyramine, colestipol), l'effet hypolipidémiant de Pravastatine Teva sur le cholestérol total et sur le LDL-cholestérol (LDL-C) augmente. Il faut administrer Pravastatine Teva 1 heure avant ou minimum 4 heures après la prise de ces résines (voir rubrique 4.5).

Chez les patients sous ciclosporine, associée ou non à d'autres médicaments immunosuppresseurs, il faut débiter le traitement par une dose quotidienne unique de 20 mg de pravastatine. A des doses de 40 mg, il faut également effectuer un dosage, par mesure de prudence (voir rubrique 4.5).

### Mode d'administration

Prendre Pravastatine Teva par voie orale, une fois par jour, de préférence le soir, avec ou sans les repas.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie hépatique active, incluant des augmentations inexpliquées et persistantes des transaminases sériques, supérieures à 3 X les limites de la normale (ULN : Upper Limit of Normal) (voir rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie homozygote familiale, on n'a pas étudié les effets de la pravastatine. Si l'hypercholestérolémie est attribuée à une augmentation du HDL-Cholestérol, il ne faut pas administrer ce traitement.

Comme c'est le cas pour tout autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, on déconseille une association de la pravastatine aux fibrates.

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

### *Troubles hépatiques*

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments hypolipidémiants, on observe une élévation discrète des taux de transaminases hépatiques. Dans la plupart des cas, ces valeurs reviennent à l'état initial, sans devoir nécessairement interrompre le traitement. Il faut accorder une attention particulière aux patients présentant une augmentation des taux de transaminases. Si les valeurs d'alanine-aminotransférase (ALT) et d'aspartate-aminotransférase (AST) augmentent et restent supérieures à plus de 3 X les limites de la normale, il faut arrêter le traitement.

Des cas d'insuffisance hépatique (dont certains ayant entraîné le décès) ont été rapportés, après la mise sur le marché, chez les patients traités par les statines dont la pravastatine. Le traitement doit être arrêté sans délai chez les patients présentant, en cours de traitement, une atteinte hépatique sévère avec signes cliniques et/ou hyper-bilirubinémie ou jaunisse. Le traitement ne doit pas être repris si aucune autre étiologie n'est retrouvée.

Chez les patients mentionnant à l'anamnèse une maladie hépatique ou un abus d'alcool, la prudence est de rigueur.

### *Affections musculo-squelettiques*

Comme c'est également le cas avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), on associe la pravastatine à l'apparition de myalgies, de myopathie et très rarement de rhabdomyolyse. Chez tout patient sous statine présentant des symptômes musculaires inexpliqués (tels que : douleurs musculaires ou hypersensibilité, faiblesse musculaire ou crampes musculaires), il faut envisager la possibilité de myopathie. Dans ce cas, il faut déterminer les taux de créatine-kinase (CK) (voir ci-dessous). Si les taux sont supérieurs à 5 X ULN, ou en cas de manifestation de symptômes cliniques sévères, il faut également interrompre temporairement le traitement par statines. Très rarement (environ 1 cas pour 100.000 années-patient), une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale secondaire. La rhabdomyolyse correspond à un état des muscles squelettiques, de caractère aigu et potentiellement fatal. Lors du traitement, elle peut se développer n'importe quand, et se caractérise par une destruction musculaire massive, associée à une forte augmentation de CK (souvent supérieure à 30 ou 40 x ULN), et causant une myoglobinurie.

Le risque de myopathie lié aux statines semble dépendre de l'importance de l'exposition. Ce risque peut donc varier selon le médicament utilisé (par des différences de lipophilicité et de pharmacocinétique) : par exemple, en fonction de la posologie et des interactions médicamenteuses éventuelles. Même si les affections musculo-squelettiques ne constituent pas une contre-indication à la prescription d'une statine, certains facteurs de risque prédisposants, comme l'âge avancé (>65 ans), une hypothyroïdie non contrôlée, et une insuffisance rénale, peuvent accroître le risque de toxicité musculaire. Une évaluation stricte de la balance efficacité/sécurité, ainsi qu'une surveillance clinique particulière sont donc justifiées. Avant d'initier un traitement par statine chez ces patients, il est indiqué d'effectuer une mesure de CK (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.

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie ou une myasthénie oculaire préexistante (voir rubrique 4.8). Pravastatine Teva 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.

Au cours d'un traitement par statine, le risque et la sévérité 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. Occasionnellement, on associe l'utilisation de fibrates en monothérapie à une myopathie. En général, il faut éviter l'association de statines et de fibrates. Lors d'une administration concomitante de statines et d'acide nicotinique, la prudence doit être de rigueur. Chez les patients traités simultanément par d'autres statines et par des inhibiteurs du métabolisme du cytochrome P450, on a également décrit une augmentation de l'incidence de myopathie. 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.

#### *Acide fusidique*

Les statines, y compris la pravastatine ne doivent pas être co-administrées avec de l'acide fusidique systémique ou dans les 7 jours après l'arrêt du traitement par l'acide fusidique. Si le traitement par acide fusidique systémique s'avère nécessaire, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Il existe des cas rapportés de rhabdomyolyse (y compris fatals) de patients ayant reçu de l'acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Il convient

d'informer les patients de consulter immédiatement un médecin en cas de de faiblesse, de douleur ou de sensibilité musculaire.

Le traitement par statine pourra être repris sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans le cas exceptionnel où l'usage systémique prolongé d'acide fusidique est indispensable, par exemple dans le cadre du traitement d'infections sévères, le besoin de co-administrer la pravastatine et l'acide fusidique devra être considéré au cas par cas et sous surveillance médicale renforcée.

Des cas de myopathie, en particulier de rhabdomyolyse ont été rapportés lors d'une administration concomitante de pravastatine et de colchicine. Des mesures de précaution doivent être prises en cas de prescription de pravastatine avec de la colchicine (voir rubrique 4.5).

#### Mesure et interprétation de la CK

Chez les patients asymptomatiques devant être traités par statine, un contrôle routinier de la créatine-kinase (CK) ou d'autres valeurs enzymatiques musculo-squelettiques n'est pas recommandé. Cependant, chez les patients présentant des facteurs de prédisposition particuliers, on recommande de mesurer les taux de CK, avant d'initier le traitement. On conseille également d'effectuer cette mesure, chez les patients développant des symptômes musculo-squelettiques pendant le traitement. Si les taux initiaux de CK augmentent significativement ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il faut les reconstrôler dans les 5 à 7 jours suivants, afin de confirmer les résultats. Après la mesure, il faut interpréter les valeurs de CK, en tenant compte d'autres facteurs pouvant causer des lésions musculaires passagères (tels que l'exercice physique intense ou un traumatisme musculaire).

#### Avant le début du traitement :

Chez les patients présentant des facteurs de prédisposition (tels qu'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, des antécédents de toxicité rénale causée par une statine ou un fibraté, antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires, ou abus d'alcool), la prudence est de rigueur. Dans ce cas, il faut déterminer les taux de CK avant de commencer le traitement. Chez les personnes de plus de 70 ans, il faut également envisager ces mesures, notamment si elles présentent également d'autres facteurs de prédisposition. Si les taux initiaux de CK augmentent significativement ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), on ne peut débuter le traitement, et il faut reconstrôler les valeurs dans les 5 à 7 jours. En cas d'augmentation ultérieure, survenant pendant le traitement par statine, les valeurs initiales de CK peuvent également servir de référence.

#### Pendant le traitement :

Il faut conseiller aux patients de mentionner immédiatement des symptômes tels que : douleurs musculaires inexplicées, sensibilité, faiblesse ou crampes. Dans ce cas, il faut déterminer les taux de CK. Si le taux de CK augmente considérablement ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), il faut arrêter le traitement. En cas de symptômes musculaires invalidants, il faut également envisager l'arrêt du traitement, même si l'augmentation de CK est inférieure à  $5 \times \text{ULN}$ . Si ces symptômes disparaissent et que les valeurs de CK reviennent à la normale, on peut envisager de réintroduire la statine, à la dose la plus faible possible, et sous contrôle médical strict. Si l'on suspecte une maladie musculaire héréditaire chez ces patients, on déconseille de réinstaurer le traitement.

#### *Affection pulmonaire interstitielle*

Des rares cas d'affection pulmonaire interstitielle ont été rapportés avec quelques statines, particulièrement avec la thérapie à long terme (voir rubrique 4,8). Les caractéristiques en sont dyspnée, une toux non-productive et la détérioration de la santé en général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si on suspecte qu'un patient ait développé l'affection pulmonaire interstitielle, la thérapie de statine doit être interrompue.

### *Diabète sucré*

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe induisent une élévation de la glycémie et que, chez certains patients présentant un risque élevé de développer ultérieurement un diabète, elles peuvent produire un niveau d'hyperglycémie nécessitant un traitement similaire à celui d'un diabète manifeste. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire obtenue grâce aux statines et il ne doit donc pas constituer un motif d'arrêt du traitement par la statine. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC>30kg/m<sup>2</sup>, élévation des taux de triglycérides, hypertension) doivent faire l'objet d'une surveillance, tant clinique que biochimique, conforme aux directives nationales.

### *Lactose*

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

### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

### *Fibrates*

Occasionnellement, on associe l'utilisation de fibrates en monothérapie à une myopathie. En cas d'administration concomitante de fibrates et d'autres statines, on mentionne un risque accru d'effets secondaires musculaires (incluant la rhabdomyolyse). On ne peut pas exclure la survenue de ces effets avec la pravastatine. Généralement il faut donc éviter une association de pravastatine et de fibrates (par ex. gemfibrozil, fénofibrate) (voir rubrique 4.4). Néanmoins, si cette association s'avère nécessaire, il faut absolument effectuer un contrôle clinique strict de CK.

### *Colestyramine/Colestipol*

Une administration concomitante de ces substances a provoqué une diminution de la biodisponibilité de la pravastatine, d'environ 40 à 50 %. Si l'on administre la pravastatine une heure avant ou 5 heures après la prise de colestyramine, on n'a observé aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité, ni aucun effet thérapeutique. C'était aussi le cas si l'on administrait la pravastatine une heure avant la prise de colestipol (voir rubrique 4.2).

### *Ciclosporine*

L'utilisation combinée de pravastatine et de ciclosporine cause une augmentation de l'exposition systémique à la pravastatine (environ 4 fois supérieure). Cependant, chez certains patients, l'augmentation de cette exposition peut s'avérer plus importante. Chez les patients recevant cette association, on recommande d'effectuer des contrôles cliniques et biochimiques (voir rubrique 4.2).

### *Antivitamine K*

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de la pravastatine chez les patients traités par AVK (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR. L'arrêt de la pravastatine ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Dans ces conditions, une surveillance de l'INR est recommandée.

### *Macrolides*

S'ils sont co-administrés avec des statines, les macrolides peuvent augmenter l'exposition à celles-ci. La pravastatine devra être utilisée avec précaution lorsqu'elle est associée avec des macrolides antibiotiques (par exemple l'érythromycine, la clarithromycine et la roxithromycine) du fait de l'augmentation potentielle du risque de myopathie.

Dans l'une des deux études d'interaction entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (70%) et du Cmax (121%) a été observée. Dans une étude similaire associant la pravastatine avec la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110%) et du Cmax (127%) de la pravastatine a été observée. Bien que ces variations soient mineures, il faudra faire preuve de précaution lors de l'association de la pravastatine avec 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, dont la rhabdomyolyse, peut être augmentée par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique ou pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyses (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.

Si le traitement par acide fusidique systémique s'avère nécessaire, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique (voire aussi rubrique 4.4).

### *Cochicine*

Précautions d'emploi: En raison d'un risque augmenté de myopathie/rhabdomyolyse, le suivi clinique et biologique des patients est recommandé, particulièrement lors de l'initiation du traitement associant la pravastatine et la colchicine.

### *Acide nicotinique*

Le risque de toxicité musculaire est augmenté quand les statines sont administrées en association avec l'acide nicotinique. Dans une étude il y avait rapporté que chez des patients Chinois prenant de l'acide nicotinique plus le laropirant en association avec la simvastatine l'incidence de myopathie et de rhabdomyolyse a été plus élevée comparés aux patients Caucasiens.

### *Rifampicine*

Dans une étude d'interaction où la pravastatine était administrée en association avec la rifampicine, une augmentation d'environ 3 fois de l'AUC et du Cmax a été observée. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque l'on associe la pravastatine à la rifampicine si les deux médicaments sont pris en même temps. Aucune interaction n'est attendue si un intervalle d'au moins 2 heures est respecté entre les administrations.

### *Lénalidomide*

Le risque de rhabdomyolyse est augmenté lorsque les statines sont associées au lénalidomide. Il est nécessaire d'effectuer un suivi clinique et biologique renforcé, notamment dans les premières semaines de traitement.

### *Médicaments métabolisés par le cytochrome P450*

De manière cliniquement significative, le cytochrome P450 ne métabolise pas la pravastatine. En cas d'administration stable de pravastatine, on peut donc lui associer la prise de substrats ou d'inhibiteurs du système du cytochrome P450, sans provoquer de modifications significatives des taux plasmatiques en pravastatine, contrairement à d'autres statines. On a spécifiquement démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique significative de la pravastatine avec plusieurs médicaments : notamment les 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).

#### *Autres médicaments*

Lors d'études d'interaction, on n'a observé aucune différence significative de biodisponibilité, si l'on administre simultanément la pravastatine avec de l'acide acétylsalicylique, des antiacides (s'ils sont administrés une heure avant la prise de pravastatine), de l'acide nicotinique ou du probucol.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, on ne doit l'administrer que si elles utilisent une protection contraceptive suffisamment efficace et qu'elles sont correctement informées au sujet des dangers éventuels. 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.

En cas de désir ou de survenue de grossesse, vu les risques potentiels pour le fœtus, il faut immédiatement informer le médecin et interrompre le traitement (voir rubrique 4.3).

#### Allaitement

La pravastatine est excrétée en faibles quantités dans le lait maternel. Elle est donc contre-indiquée pendant l'allaitement (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 qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de ces activités, il faut tenir compte de vertiges et de troubles visuels éventuels, pouvant survenir lors du traitement.

### **4.8 Effets indésirables**

On classe les fréquences d'effets indésirables de la manière suivante : 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 ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

#### *Etudes cliniques*

Lors de 7 études randomisées, réalisées en double aveugle et contrôlées par placebo, on a examiné la pravastatine sodique 40 mg. On a traité plus de 21.000 patients par pravastatine (n=10.764) ou par placebo (n=10.719), ce qui représente 47.000 années-patient pour la pravastatine. Pendant une période moyenne de 4,8 à 5,9 années, plus de 19.000 patients ont été suivis.

On a mentionné les effets indésirables suivants ; il n'en survenait pas plus de 0,3 % dans le groupe pravastatine, par rapport au groupe placebo.

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : vertiges, céphalées, troubles du sommeil, insomnie.

Affections oculaires :

Peu fréquent : troubles visuels (incluant vue trouble et vision double).

Affections gastro-intestinales :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée, urticaire, anomalies capillaires (au niveau de la tête, incluant l'alopecie).

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : urines anormales (incluant dysurie, pollakiurie, nycturie).

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : troubles sexuels.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : fatigue.

***Incidents cliniques particuliers***

Muscles squelettiques :

Lors d'études cliniques, on mentionne des effets sur les muscles squelettiques (par ex. douleurs musculo-squelettiques – incluant arthralgies, crampes musculaires, myalgies –, faiblesse musculaire), ainsi qu'une augmentation des taux de CK. Dans le cadre des études «\_Cholesterol and Recurrent Events (CARE)\_», «\_West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)\_» et «\_Long-term Intervention with pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)\_», les fréquences de myalgies (1,4% pravastatine contre 1,4% placebo) et de faiblesse musculaire (0,1% pravastatine contre < 0,1% placebo) étaient comparables. L'incidence de taux de CK supérieurs à 3 x ULN et supérieurs à 10 x ULN était également comparable à celle observée dans le groupe placebo (respectivement : 1,6% pravastatine contre 1,6% placebo, et 1,0% pravastatine contre 1,0% placebo) (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques :

On mentionne une augmentation des transaminases sériques. Lors de 3 études réalisées à long terme et contrôlées par placebo (CARE, WOSCOPS et LIPID), des anomalies évidentes de l'ALT et de l'AST (> 3 x ULN) sont survenues à des fréquences comparables (< 1,2%) pour les deux groupes de traitement.

***Postmarketing***

En plus des effets indésirables mentionnés ci-dessus pour la pravastatine, on mentionne les effets suivants, observés après son introduction sur le marché :

Affections du système nerveux :

Très rare : polyneuropathie périphérique (en particulier en cas d'utilisation de longue durée), paresthésies.

Fréquence indéterminée: myasthénie

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée: myasthénie oculaire

Affections du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, angio-œdème), syndrome du lupus érythémateux disséminé (LED).

Affections gastro-intestinales :

Très rare : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Très rare : ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante.

Inconnu : insuffisance hépatique fatale ou non.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très rare : rhabdomyolyse (éventuellement associée à une insuffisance rénale aigue, secondaire à la myoglobinurie), myopathie (voir rubrique 4.4.) ; myosite, polymyosite ossifiante progressive.

Peu fréquent : problèmes tendineux et spécifiquement des tendinites ; parfois compliquées de rupture du tendon.

Fréquence indéterminée : déchirure musculaire.

Affections de la peau et du tissu sous cutané :

Rare : réaction de photosensibilité

Très rare : dermatomyosite

Inconnu: éruption comprise éruption lichénoïde.

Effets de la catégorie:

- Cauchemars
- Perte de mémoire
- Dépression
- Rares cas d'affection pulmonaire interstitielle, particulièrement en cas de thérapie à long terme (voir rubrique 4,4).
- Diabète sucré : La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, élévation des taux de triglycérides, antécédents d'hypertension).

Troubles musculo-squelettiques:

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance – Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## 4.9 Surdosage

Au sujet d'un surdosage en pravastatine, on ne dispose jusqu'à présent que d'une expérience limitée. En

cas de surdosage, il n'existe aucun traitement spécifique : il faut administrer au patient un traitement symptomatique et les mesures de soutien adéquates.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique :** Agents modificateurs des lipides, 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 réductase (HMG-CoA réductase). Cette enzyme catalyse l'étape précoce (et déterminante de la vitesse) de la biosynthèse du cholestérol. La pravastatine agit de deux manières. Premièrement, l'inhibition compétitive réversible et spécifique de l'activité de l'HMG-CoA réductase cause une modeste diminution de la synthèse du cholestérol intracellulaire. Au niveau des surfaces cellulaires, cette diminution provoque une augmentation du nombre de récepteurs à la lipoprotéine de faible densité (LDL : Low Density Lipoprotein), avec par conséquent une augmentation du catabolisme régulé par ces récepteurs et de la clairance du LDL-C circulant.

Deuxièmement, la pravastatine diminue la production de LDL, en inhibant la fabrication hépatique de VLDL-cholestérol (Very Low Density Lipoprotein : lipoprotéine de très faible densité), un précurseur du LDL-C.

Tant chez les volontaires sains que chez les patients présentant une hypercholestérolémie, la pravastatine sodique diminue les valeurs lipidiques suivantes : cholestérol total, LDL-C, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides. Les quantités de HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein : lipoprotéine de haute densité) et d'apolipoprotéine A sont augmentées.

#### Efficacité et sécurité clinique

##### *Prévention primaire*

L'étude WOSCOPS est une étude randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Elle incluait 6.595 hommes, âgés de 45 à 64 ans : ils présentaient une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C : 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]), mais pas d'antécédent d'IM à l'anamnèse. La durée moyenne de traitement était de 4,8 ans. Les patients étaient traités par un régime associé à une dose quotidienne de 40 mg de pravastatine ou au placebo. Dans le groupe pravastatine, on a observé les résultats suivants :

- Réduction du risque de mortalité associée à une coronaropathie, ainsi qu'une réduction du risque d'IM non fatal (la réduction du risque relatif [RRR] était de 31% ;  $p=0,0001$ , avec un risque absolu de 7,9% dans le groupe placebo, et de 5,5% dans le groupe pravastatine). Dès 6 mois de traitement, les effets sur ces incidents cardiovasculaires cumulatifs étaient perceptibles ;
- Diminution du nombre total de décès consécutifs à un incident cardiovasculaire (RRR 32%,  $p=0,03$ ) ;
- En considérant les facteurs de risque chez les patients traités par pravastatine, on observait également une RRR de 24% ( $p=0,039$ ) de la mortalité totale ;
- Réduction du risque relatif de devoir subir une intervention de revascularisation cardiaque (opération de pontage coronaire ou angioplastie coronaire) : 37% ( $p=0,009$ ). Pour l'angiographie coronaire, réduction de 31% ( $p=0,007$ ).

Chez les patients de plus de 65 ans, on ignore si le traitement présente un avantage, selon les critères mentionnés ci-dessus : ils ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Lors de cette étude, après un régime de 8 semaines, les données concernant les patients présentant une hypercholestérolémie associée à des taux de triglycérides supérieurs à 6 mmol/l (5,3 g/l) sont absentes : on n'a donc pas établi si le traitement par pravastatine était avantageux pour ces patients.

#### *Prévention secondaire*

L'étude LIPID est une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Elle comparait les effets de la pravastatine (40 mg, une fois par jour) avec ceux du placebo. Elle incluait 9.014 patients, âgés de 31 à 75 ans, traités pendant une durée moyenne de 5,6 ans. Ils présentaient des valeurs sériques en cholestérol, normales à augmentées (valeurs initiales du cholestérol total : de 155 à 271 mg/dl [4,0 – 7,0 mmol/l], cholestérol total moyen : 219 mg/dl [5,66 mmol/l] et valeurs variables des triglycérides : maximum 443 mg/dl [5,0 mmol/l]). Dans les 3 à 36 mois précédant leur inclusion, ils avaient souffert d'un infarctus du myocarde ou d'angor instable. La pravastatine réduisait significativement le risque relatif de mortalité par cardiomyopathie ischémique (CHD : Coronary Heart Disease) : 24% ( $p=0,0004$ , avec un risque absolu de 6,4% dans le groupe placebo et de 5,3% dans le groupe pravastatine). Elle réduisait également le risque relatif de complications coronaires (mortalité associée à une cardiomyopathie ischémique, ou infarctus du myocarde non fatal (IM)) : 24% ( $p< 0,0001$ ). Le risque relatif d'IM fatal ou non fatal était également réduit de 29% ( $p< 0,0001$ ). Dans le groupe pravastatine, on observait les résultats suivants :

- Réduction du risque relatif de la mortalité, tant totale (23 %,  $p< 0,0001$ ) que cardiovasculaire (25%,  $p< 0,0001$ ) ;
- Réduction de 20 % ( $p<0,0001$ ) du risque relatif de devoir subir une intervention de revascularisation cardiovasculaire, telle que : pontage coronarien (CABG : Coronary Artery Bypass Grafting) ou angioplastie transluminale coronaire par voie transcutanée (PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) ;
- Réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral : 19% ( $p= 0,048$ ).

L'étude CARE est une étude randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo. Pendant une durée moyenne de 4,9 ans, elle déterminait l'effet de la pravastatine (40 mg, une fois par jour) sur la mortalité CHD (coronaire) et sur l'IM non fatal. Elle incluait 4.159 patients, âgés de 21 à 75 ans : ils présentaient des valeurs normales de cholestérol total (valeur initiale moyenne du cholestérol total < 240 mg/dl) et avaient souffert d'un IM dans les 3 à 20 mois précédant leur inclusion. La pravastatine diminuait significativement :

- le risque de récurrence d'un incident ischémique (mortalité associée à une cardiomyopathie ischémique ou infarctus du myocarde non fatal) : 24% ( $p=0,003$ , placebo 13,3%, pravastatine 10,4%) ;
- le risque relatif de devoir subir des interventions de revascularisation cardiaque (CABG ou PTCA) : 27% ( $p< 0,001$ ).

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral était également réduit de 32% ( $p=0,032$ ). Le risque d'une association AVC-AIT était réduit de 27% ( $p=0,02$ ).

Chez les patients de plus de 75 ans, on ignore si le traitement présente un avantage, selon les critères mentionnés ci-dessus : ils ne pouvaient être inclus dans les études CARE et LIPID.

Après 4 à 8 semaines de régime, vu l'absence de données concernant les patients présentant une hypercholestérolémie associée à des taux de triglycérides supérieurs à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou supérieurs à 5 mmol/l (4,45 g/l), on n'a pas établi si le traitement par pravastatine était avantageux, respectivement chez les patients des études CARE et LIPID.

Dans les études CARE et LIPID, environ 80 % des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique (ASA), dans leur schéma thérapeutique.

#### *Transplantations cardiaque et rénale*

Concernant l'efficacité de la pravastatine chez les patients recevant une thérapie immunosuppressive après :

- Transplantation cardiaque : elle a été évaluée dans une étude prospective, randomisée et contrôlée (n=97). Les patients ont été traités selon un schéma immunosuppresseur standard (constitué de ciclosporine, de prednisone et d'azathioprine), associé ou non à la pravastatine (20-40 mg). Après un an, le traitement par pravastatine diminuait significativement le nombre de rejets cardiaques (accompagnés d'une surcharge hémodynamique), améliorait la survie (p=0,025) et réduisait le risque de vasculopathie coronaire dans le greffon (constaté à l'angiographie et à l'autopsie) (p=0,049).
- Transplantation rénale : pendant 4 mois, elle a été évaluée dans une étude prospective, non contrôlée et non randomisée (n=48). Les patients étaient traités selon un schéma immunosuppresseur standard (constitué de ciclosporine et de prednisone), associé ou non à la pravastatine (20 mg). Chez les patients transplantés rénaux, la pravastatine diminuait significativement l'incidence de récurrence des rejets, mais aussi l'incidence de rejet aigu (constaté à la biopsie) et l'incidence de recours à une thérapie de choc (par injections de prednisolone ou de Muromonab-CD3).

#### Population pédiatrique

##### *Enfants et adolescents (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-C était de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) dans le groupe pravastatine (entre 151 et 405 mg/dl [3,9 - 10,5 mmol/l]) et de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) dans le groupe placebo (entre 154 et 375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). Lors de l'analyse des données groupées 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

On administre la pravastatine par voie orale, sous sa forme active. Elle est rapidement absorbée et le pic sérique est atteint 1 à 1,5 heures après la prise. En moyenne, 34 % de la dose orale sont absorbés, et la disponibilité systémique est d'environ 17%.

Au niveau du tube gastro-intestinal, la présence de nourriture diminue la disponibilité systémique. Cependant, la prise de nourriture n'influence pas l'effet hypocholestérolémiant.

Après l'absorption, 66 % de la pravastatine subissent une extraction de premier passage, au niveau hépatique. Le foie constitue le lieu principal d'action, de synthèse du cholestérol et de clairance du LDL-C. Lors d'études in vitro, on a constaté que la pravastatine est principalement transportée dans les hépatocytes, beaucoup moins dans les cellules périphériques.

Vu cet important effet de premier passage hépatique, les déterminations plasmatiques de pravastatine ne présentent qu'une valeur limitée.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

#### Distribution

Pour la pravastatine, le taux de liaison aux protéines est d'environ 50%.

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

Une faible quantité de pravastatine est éliminée dans le lait maternel.

#### Biotransformation et élimination

Le cytochrome P450 ne métabolise pas significativement la pravastatine. De plus, elle ne constitue ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P, mais elle est un substrat pour d'autres protéines de transport.

Environ 20% de la dose orale administrée sont éliminés dans les urines, 70% dans les selles. Pour une dose orale de pravastatine, le temps de demi-vie plasmatique d'élimination varie entre 1,5 et 2 heures.

Après une administration intraveineuse, 47 % de la dose sont éliminés par voie rénale, 53 % sont excrétés par voie biliaire et subissent une biotransformation. Le produit de dégradation principal est l'isomère 3 $\alpha$ -hydroxy. In vitro, ce métabolite présente une activité inhibitrice de l'HMG-CoA réductase 10 à 40 fois plus faible que la pravastatine.

La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/heure/kg, tandis que sa clairance rénale est de 0,38 l/heure/kg : ceci indique une sécrétion tubulaire.

#### Populations à risque

*Sujets pédiatriques* : le Cmax moyen de 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 environ 50 % plus importante, par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale.

*Insuffisance rénale* : chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, on n'a observé aucune modification significative. Cependant, une insuffisance rénale sévère ou modérément sévère peut jusqu'à doubler l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé pour l'homme aucun autre risque, différent de ceux pouvant être attendus, vu le mécanisme d'action pharmacologique.

Des études en administration répétée ont démontré que la pravastatine pouvait causer une hépatotoxicité et une myopathie, de sévérité variable. Généralement, des effets importants sur ces tissus n'apparaissent qu'à des doses 50 fois supérieures à la dose humaine maximale (en mg/kg).

Au sujet de la génotoxicité, des études *in vitro* et *in vivo* n'ont indiqué aucune mutagénicité potentielle.

Chez la souris, une étude de carcinogénicité, pendant une durée de 2 ans avec la pravastatine, a démontré aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour ( $\geq 310$  fois la dose humaine maximale, en mg/kg) des augmentations statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et chez les femelles, et des adénomes pulmonaires chez les femelles uniquement. Chez le rat, lors d'une étude durant 2 ans, on a administré des doses de pravastatine de 100 mg/kg/jour (= 125 fois la dose humaine maximale). Uniquement chez les mâles, on observait une augmentation significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires.

Après administration à des rats juvéniles, âgé de 4 à 80 jours postnataux [JPN], une dose de pravastatine allant de 5 à 45 mg/kg/jour, un amaigrissement du corps calleux a été observé pour des niveaux de pravastatine sériques d'environ  $\geq 1$  fois (ASC) la dose maximale de 40 mg utilisée chez l'enfant et l'adolescent. Pour des niveaux de pravastatine d'environ  $\geq 2$  fois (ASC) la dose de 40 mg utilisée chez l'homme, des changements neurocomportementaux ont été observés (majoration du réflexe de tressaillement et augmentation de taux d'erreurs lors du test du Morris Water Maze. Aucun amaigrissement du corps calleux n'a été observé chez les rats recevant de la pravastatine ( $\geq 250$  mg/kg/jour) à compter de 35 JPN et pendant 3 mois, suggérant une sensibilité accrue chez les jeunes rats. La cause ainsi que l'importance de l'amaigrissement du corps calleux et des effets neurocomportementaux chez les jeunes rats sont inconnus.

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

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

20 mg :  
Lactose  
Povidone (PVP K-30)  
Crospovidone  
Hydrogénophosphate de calcium (E341)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Stéarylfumarate de sodium  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose de sodium (E466)

40 mg :  
Lactose  
Povidone (PVP K-30)  
Crospovidone  
Hydrogénophosphate de calcium (E341)  
Quinoline jaune (E104)  
Bleu brillant FCF (E133)  
Stéarylfumarate de sodium  
Cellulose microcristalline (E460)  
Croscarmellose de sodium (E466)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

20 mg : Plaquette transparente en PVC-PE-PVDC/Alu : 10, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 comprimés.  
Emballage hospitalier contenant des présentations unitaires de 50 x 1 comprimés.

40 mg : Plaquette transparente en PVC-PE-PVDC/Alu : 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 comprimés. Emballage hospitalier contenant des présentations unitaires de 50 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pravastatine Teva 20 mg comprimés : BE270155

Pravastatine Teva 40 mg comprimés : BE270146

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

- A. Date de première autorisation : 24.01.2005
- B. Date de dernier renouvellement : 04.03.2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

- A. Date de dernière mise à jour du résumé des caractéristiques du produit : 03/2024.
- B. Date de dernière approbation du résumé des caractéristiques du produit : 03/2024.