ANSM - Mis à jour le : 17/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRAVASTATINE SANDOZ 40 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 40 mg de pravastatine sodique.

Excipient 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

Comprimés marron clair, tachetés, ovales, avec une barre de cassure sur les deux faces et la gravure P40 sur une face.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

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

Prévention primaire

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

Prévention secondaire

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

Post-transplantation

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Les comprimés de PRAVASTATINE SANDOZ sont administrés par voie orale, en une prise par jour, de préférence le soir, pendant ou en dehors des repas.

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

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

Posologie après transplantation : à la suite d'une transplantation d'organe, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.5) est de 20 mg par jour.

En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous stricte surveillance médicale (voir rubrique 4.5)

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 8-18 ans) avec une 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 a pas de données cliniques chez l'enfant de moins de 8 ans.

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

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

Traitements concomitants : les effets hypolipémiants de la pravastatine sodique sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., cholestyramine, colestipol). La pravastatine doit être administrée soit une heure avant, soit au moins quatre heures après la résine (voir rubrique 4.5).

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine une fois par jour, puis une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (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,
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexpliquées des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 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 les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le traitement n'est pas adapté quand l'hypercholestérolémie est liée à un HDL-

cholestérol élevé.

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

Population pédiatrique

Chez l'enfant avant la puberté, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être soigneusement évalué par les médecins avant le début du traitement.

Insuffisance hépatique

Comme avec les autres traitements hypolipémiants, une élévation modérée des taux de transaminases hépatiques a été observée. Dans la majorité des cas, les taux de transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur initiale sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement.

Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une élévation des taux de transaminases et le traitement doit être interrompu si une élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale persiste.

De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains ayant entrainé 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 hyperbilirubinémie ou jaunisse. Si aucune autre étiologie n'est retrouvée, le traitement ne doit pas être repris.

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

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathies interstitielles ont été rapportés avec certaines statines, en particulier lors de traitements à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes peuvent inclure une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). En cas de suspicion de pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète

Certaines données suggèrent que les statines en tant que classe pharmacologique, augmenteraient la glycémie. Chez certains patients à risque élevé de survenue d'un diabète, les statines peuvent entraîner une hyperglycémie nécessitant l'instauration d'un traitement antidiabétique. Ce risque est néanmoins compensé par la réduction du risque vasculaire sous statines et par conséquent il ne doit pas être un motif d'arrêt des statines. Les patients à risque (glycémie à jeun comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, hypertension artérielle) devront faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conformément aux recommandations nationales.

Effets musculaires

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

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

général > 30 ou 40 x LSN) conduisant à une myoglobinurie.

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

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

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

Les statines, dont la pravastatine, ne doivent pas être utilisées en même temps que des formulations systémiques d’acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l’arrêt d’un traitement par acide fusidique. Chez les patients chez qui l’administration systémique d’acide fusidique est jugée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique.

Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été rapportés chez des patients recevant de l’acide fusidique et des statines en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin s’ils développent le moindre symptôme de faiblesse, douleur ou sensibilité musculaires.

Le traitement par statine peut être réinstauré sept jours après la dernière administration d’acide fusidique.

Dans certaines situations exceptionnelles nécessitant l’administration systémique prolongée d’acide fusidique, par exemple pour le traitement d’infections sévères, la nécessité d’associer la pravastatine et l’acide fusidique ne doit être envisagée qu’au cas par cas et sous surveillance médicale étroite.

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

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

Mesure et interprétation de la CPK

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

Avant l'instauration du traitement

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

Pendant le traitement

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

Mises en garde spéciales concernant les excipients

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

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

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

Fibrates

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

Cholestyramine/Colestipol

L'administration concomitante conduit à une diminution d'environ 40 à 50 % de la biodisponibilité de la pravastatine. Aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet

thérapeutique n'a été observée quand la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine ou une heure avant le colestipol (voir rubrique 4.2).

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris de rhabdomyolyse, peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique sous forme systémique et de statines. Le mécanisme de cette interaction (pharmacodynamique, pharmacocinétique, ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (y compris quelques décès) ont été rapportés chez des patients recevant cette association. Si le traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par pravastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par acide fusidique. Voir aussi rubrique 4.4.

Ciclosporine

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

Antivitamines 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 de façon concomitante par des antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio). L'arrêt ou la réduction de la posologie de la pravastatine peut entraîner une diminution de l'INR. Dans de telles situations, une surveillance appropriée de l'INR est nécessaire.

Produits métabolisés par le cytochrome P450

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

Macrolides

Les macrolides peuvent augmenter l'exposition aux statines pendant qu'ils sont utilisés en association. La pravastatine doit être utilisée avec précaution en association avec des antibiotiques macrolides (par exemple érythromycine, clarithromycine, roxithromycine) en raison du potentiel risque accru de myopathies.

Dans une des deux études d'interactions médicamenteuses entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'ASC (70 %) et du C_{max} (121 %) de la pravastatine a été constatée.

Dans une étude similaire portant sur la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'ASC (110 %) et du C_{max} (127 %) a été observée. Bien que ces modifications soient mineures, il convient de se montrer prudent lors de l'association de la pravastatine à l'érythromycine ou la clarithromycine.

Warfarine et autres anticoagulants oraux

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

l'action anticoagulante de la warfarine.

Colchicine

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, les patients chinois ayant pris de l’acide nicotinique et du laropiprant simultanément avec de la simvastatine ont présenté une fréquence plus élevée de myopathie et de rhabdomyolyse en comparaison avec les 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’ASC et du C_{max} 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 les prises médicamenteuses sont séparées d’au moins deux heures.

Lénalidomide

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

Autres produits

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être administrée aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Une attention particulière est recommandée chez les adolescentes en âge de procréer pour s'assurer de leur bonne compréhension du risque potentiel d'un traitement par pravastatine pendant la grossesse.

Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et l'administration de la pravastatine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

Aucune donnée clinique n’est disponible. Des effets sur la fertilité masculine ont été observés dans des études non cliniques à des expositions bien supérieures à l'exposition thérapeutique humaine maximale. La pertinence 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 pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines, il convient de prendre en compte l'éventualité de la survenue de vertiges et de troubles visuels pendant le traitement.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont classées comme suit : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; rare (? 1/10000 à 1/1000) ; très rare (1/10000) ; 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 :

La pravastatine a été étudiée à la dose de 40 mg au cours de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo portant sur plus de 21 000 patients traités par pravastatine (N= 10 764) ou placebo (N= 10 719), représentant plus de 47 000 patient-années d'exposition à la pravastatine. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

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

Affections du système nerveux :

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

Affections oculaires :

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

Affections gastro-intestinales :

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

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

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : miction anormale (notamment dysurie, pollakiurie, nycturie).

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquent : troubles sexuels.

Troubles généraux :

Peu fréquent : fatigue.

Evénements présentant un intérêt clinique particulier

Muscles squelettiques :

Des effets sur les muscles squelettiques, par exemple, des douleurs musculo-squelettiques, notamment des arthralgies, des crampes musculaires, des myalgies, une faiblesse musculaire et des taux de CPK élevés ont été rapportés dans les études cliniques. 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 pourcentages de myalgies (1,4 % sous pravastatine contre 1,4 % sous placebo), de faiblesse musculaire (0,1 % sous pravastatine contre 0,1 % sous placebo) et l'incidence des taux de CPK > 3 x LSN et > 10 x LSN (1,6 % sous pravastatine contre 1,6 % sous placebo et 1,0 % sous pravastatine contre 1,0 % sous placebo, respectivement) ont été similaires à ceux enregistrés

sous placebo (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques :

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

Depuis la mise sur le marché

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

Affections du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité: anaphylaxie, angiœdème, syndrome pseudo-lupique 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 fatale ou non.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : photosensibilité.

Très rare : dermatomyosite.

Fréquence indéterminée : éruption lichénoïde.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : troubles tendineux, en particulier des tendinites, parfois compliqués par une rupture.

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

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines :

- cauchemars,
- pertes de mémoire,
- dépression,
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors de traitement à long terme (voir rubrique 4.4),

- diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risques (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m², augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

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 le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AGENTS MODIFIANT LES LIPIDES, NON ASSOCIÉS / INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE, Code ATC : C10AA03.

Mécanisme d'action

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

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

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

Efficacité clinique

Prévention primaire

L'étude "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6 595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C : 155-232 mg/dl [4.0-6.0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par la pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime. Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants :

- réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal (réduction du risque relatif RRR de 31 % ; p = 0,0001 avec un risque absolu de 7,9 % dans le

groupe placebo et de 5,5 % dans le groupe des patients traités par pravastatine) ; les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement,

- réduction du nombre total de décès d'origine cardiovasculaires (RRR de 32 % ; p = 0,03),

- en prenant en compte les facteurs de risque, un RRR de 24 % (p = 0,039) de la mortalité totale a également été observée chez les patients traités par pravastatine,

- réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontages coronariens ou angioplastie coronaire) de 37 % (p = 0,009) et à une coronarographie de 31 % (p = 0,007).

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

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

Prévention secondaire

L'étude "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg/jour) à celui d'un placebo chez 9 014 patients âgés de 31 à 75 ans pendant une durée moyenne de 5,6 années et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24 % (p = 0,0004, avec un risque absolu de 6,4 % dans le groupe placebo, et de 5,3 % dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p 0,0001) et le risque relatif d'infarctus du myocarde fatal ou non de 29 % (p 0,0001).

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

- une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23 % (p 0,0001) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25 % (p 0,0001),

- une réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20 % (p 0,0001),

- une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19 % (p = 0,048).

L'étude "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg/jour) à ceux d'un placebo sur les décès d'origine coronaire et sur les infarctus du myocarde non fatals sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4 159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen 240 mg/dl) et ayant déjà fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit :

- le taux de récidives d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p = 0,003, placebo 13,3 %, pravastatine 10,4 %),

- le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27 % (p 0,001).

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

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

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

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

Transplantation cardiaque et rénale

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

- d'une transplantation cardiaque, a été évaluée au cours d'une étude prospective randomisée, contrôlée (n = 97). Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20-40 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine, prednisone et azathioprine. Le traitement par pravastatine a significativement réduit le taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique à un an, a amélioré la survie à un an (p = 0,025), et réduit le risque d'anomalie vasculaire coronaire du greffon déterminée par angiographie et à l'autopsie (p = 0,049),

- d'une transplantation rénale, a été évaluée au cours d'une étude prospective non contrôlée, non randomisée (n = 48) sur durée de 4 mois. Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine et prednisone. Chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la pravastatine a significativement réduit à la fois l'incidence des épisodes de rejets multiples et l'incidence des épisodes de rejet aigu confirmés par biopsie, et le recours aux injections répétées de prednisolone et de Muromonab-CD3.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents (âgés de 8-18 ans)

Une étude en double aveugle contre placebo chez 214 patients pédiatriques ayant une hypercholesterolémie 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, œstradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

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

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution

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

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

Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel.

Biotransformation et élimination

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

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

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

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

Populations à risque

Sujets pédiatriques : le C_{max} moyen de pravastatine et les valeurs d'ASC pour des sujets pédiatriques de tout âge et sexe confondus ont été similaires aux valeurs observées chez les adultes après une dose orale de 20 mg.

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

D'après les études conventionnelles pharmacologiques de sécurité, de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux attendus sur la base du mécanisme d'action pharmacologique.

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

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

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

Après administration à des rats juvéniles, âgés de 4 à 80 jours postnataux [JPN], une dose de pravastatine allant de 5 à 45 mg/kg/jour, un amincissement du corps calleux a été observé pour des niveaux de pravastatine sériques d’environ 1 fois (ASC) la dose maximale de 40 mg utilisée chez l'enfant et l'adolescent. Pour des niveaux de pravastatine d’environ 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 Water Maze). Aucun amincissement du corps calleux n'a été observé chez les rats recevant de la pravastatine (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'amincissement du corps calleux et des effets neurocomportementaux chez les jeunes rats sont inconnus.

Une altération du sperme et une fertilité réduite ont été observées chez les rats mâles recevant des doses équivalentes à 335 fois (ASC) la dose utilisée chez l’homme. La dose sans effet 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

Silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, povidone K25, laurylsulfate de sodium, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, phosphate disodique anhydre, oxyde de fer brun (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 ou 100x1 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de 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
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 390 141 3 5 : 1 comprimé sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 143 6 4 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 144 2 5 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 145 9 3 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 146 5 4 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 147 1 5 : 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 148 8 3 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 149 4 4 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 150 2 6 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 390 151 9 4 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

- 34009 218 243 6 0 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 574 017 3 3 : 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 574 019 6 2 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 574 020 4 4 : 100 comprimés sous 1 plaquette (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.