ANSM - Mis à jour le : 02/04/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRAVASTATINE TEVA 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pravastatine sodique..... 10 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient 52,72 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Comprimé rose, marbré, rond, légèrement convexe, avec une barre de sécabilité sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en deux 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 (par exemple, exercice, perte de poids) 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

Posologie

Avant de débuter un traitement par PRAVASTATINE TEVA, 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.

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

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

Enfants et adolescents (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.

Patients âgés

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 hypolipidémiants de PRAVASTATINE TEVA sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol (LDL-C) sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., cholestyramine, colestipol). PRAVASTATINE TEVA doit être administré 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 et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (voir rubrique 4.5).

Mode d’administration

PRAVASTATINE TEVA est administré par voie orale, en une prise par jour, de préférence le soir, pendant ou en dehors des repas.

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 N) (voir rubrique 4.4).

- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Effets hépatiques

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

Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une élévation des taux de transaminases et le traitement doit être interrompu si 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 hyper-bilirubinémie 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.

Effets musculaires

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), la pravastatine a été associée à la survenue de myalgies, d'atteintes musculaires 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 N ou s'il existe des signes cliniques sévères. Très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 105 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 N), 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), 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'initiation du traitement par statine chez ces patients (voir ci-dessous).

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

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 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 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.

Acide fusidique

Les statines, incluant la pravastatine, ne doivent pas être administrées simultanément à l’acide fusidique sous forme systémique, et jusque dans les 7 jours suivant l'arrêt d’un traitement par acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d’acide fusidique systémique est considérée comme essentielle, le traitement par statine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant de l’acide fusidique et une statine en association (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes de faiblesse musculaire, douleur ou sensibilité.

Le traitement par statine peut être ré-introduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, où un traitement prolongé par acide fusidique systémique est nécessaire, par exemple pour le traitement d'infections graves, la nécessité d'une co-administration de pravastatine et d'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 rubrique 4.5).

Mesure et interprétation de la CPK

Un dosage de routine des taux de CPK ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Toutefois, le dosage 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 N), 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'initiation du traitement

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposants tels que : insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou abus d'alcool. Dans ces situations, un dosage de CPK doit être effectué avant l'initiation 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 N), le traitement ne doit pas être initié et une nouvelle mesure devra être effectuée 5 à 7 jours plus tard. L'intérêt du taux basal de 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 N) 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 importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, même si le taux de CPK reste ? 5 N. Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK redevient normal, on peut alors réintroduire le traitement par statine, à la dose la plus faible et sous surveillance étroite. Si une maladie musculaire génétique est suspectée, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement.

Pneumopathie interstitielle

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés lors de la prise de certaines statines, en particulier en cas de traitement à long terme (voir rubrique 4.8). Les symptômes se caractérisent par 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 d'une pneumopathie interstitielle chez un patient, le traitement par statine doit être interrompu.

Diabète de type II

Certains éléments de preuve suggèrent que la classe thérapeutique des statines augmente le taux de glucose dans le sang et que chez certains patients, ayant un haut risque de développer un diabète dans le futur, cette classe peut mener à une hyperglycémie qui nécessite un traitement classique du diabète.

Le risque est toutefois contrebalancé par une réduction du risque vasculaire avec les statines et ne doit donc pas être une raison d'arrêter le traitement par statines. Les patients à risque (dont la glycémie à jeun est comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, triglycérides élevés, hypertension) doivent être surveillés à la fois des points de vue cliniques et biochimique selon les lignes directrices nationales.

Lactose

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.

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

L'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des atteintes musculaires. Une augmentation du risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, a été décrit lorsque les fibrates sont associés avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. 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).

Ciclosporine

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

Antagonistes de la vitamine K

Comme avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'instauration d'un traitement ou le passage à des doses supérieures de pravastatine chez des patients traités simultanément par des antagonistes de la vitamine K (par ex., la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut provoquer une augmentation des taux normalisés internationaux (INR). L'arrêt ou la réduction des doses de pravastatine peut entraîner une diminution des INR. Les INR devront être contrôlés de façon adéquate dans de telles situations.

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 l'une des deux études d'interactions médicamenteuses entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'ASC de la pravastatine (70 %) et de la C_{max} (121 %) a été constatée. Dans une étude similaire portant sur la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'ASC (110 %) et de la 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.

Acide fusidique

Le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co-administration d'acide fusidique par voie systémique et de statine. Ce mécanisme d'interaction (qu'il soit pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) 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 la durée du traitement par l'acide fusidique (voir rubrique 4.4).

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 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 de la 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. Il est nécessaire d'effectuer un suivi clinique et biologique renforcé, notamment dans les premières semaines de traitement.

Produits métabolisés par le cytochrome P450

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

Autres produits

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont classées comme suit : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon 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 suivi pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

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

Affections du système nerveux :

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

Affections oculaires :

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

Affections gastro-intestinales :

Peu fréquent : dyspepsie/pyrosis, douleur abdominale, nausées/vomissements, constipation, diarrhées, 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, fréquence, nycturie).

Affections des organes de reproduction et du sein :

Peu fréquents : troubles sexuels.

Troubles généraux et anomalies au site d’administration :

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), le pourcentage de myalgies (1,4 % sous pravastatine contre 1,4 % sous placebo), de faiblesse musculaire (0,1 % sous pravastatine contre 0,1 % sous placebo) et l'incidence des taux de CPK > 3 N et > 10 N (1,6 % sous pravastatine contre 1,6 % sous placebo et 1,0 % sous pravastatine contre 1,0 % sous placebo, respectivement) était similaire au placebo (voir rubrique 4.4).

Effets hépatiques

Des élévations des transaminases sériques ont été rapportées. Dans les trois études à long terme, contrôlées contre placebo, CARE, WOSCOPS et LIPID, la fréquence des anomalies marquées des taux d'ALAT et d'ASAT (> 3 N) 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 nerveux

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

Fréquence indéterminée : myasthénie.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire.

Affections du système immunitaire

Très rare : réactions d'hypersensibilité : anaphylaxie, angio-œdème, syndrome pseudo-lupique érythémateux.

Affections gastro-intestinales

Très rare : pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Très rare : ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante.

Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique fatale ou non.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

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

Fréquence indéterminée : déchirure musculaire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : photosensibilité

Très rare : dermatomyosite

Fréquence indéterminée : éruption lichénoïde.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec la classe des statines :

- Cauchemar
- Perte de mémoire
- Dépression
- Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier avec les traitements de longue durée (voir rubrique 4.4)
- Diabète : la fréquence dépend de la présence ou non de facteurs de risque (glycémie à jeun > 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m^2, augmentation du taux des triglycérides, antécédents d'hypertension artérielle).

Affections musculo-squelettiques

Fréquence indéterminée : myopathie nécrosante à médiation auto-immune (voir 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 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 de pravastatine. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidémiants/Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants/Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, code ATC : C10AA03.

Mécanisme d'action

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

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Prévention primaire

L'étude 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'IDM, 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'IDM non fatal (réduction du risque relatif [RRR] de 31 %; p = 0,0001 avec un risque absolu de 7,9 % dans le groupe placebo et de 5,5 % dans le groupe des patients traités par pravastatine); les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement ;

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

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

- réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien 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 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'IDM ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24 % (p = 0,0004, avec un risque absolu de 6,4 % dans le groupe placebo, et de 5,3 % dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % (p 0,0001) et le risque relatif d'IDM fatal ou non de 29 % (p 0,0001). Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré :

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

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

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

L'étude 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 IDM 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 coronarien 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 (AAS) 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 une 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 (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, estradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution

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

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

Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination

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

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

Après administration intraveineuse, 47 % de la dose est éliminée par excrétion rénale et 53 % par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal produit de dégradation de la pravastatine est le métabolite isomérique 3-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

Patient pédiatrique : la C_{max} moyenne de pravastatine et les valeurs d'ASC pour des sujets pédiatriques de tout âge et sexe rassemblés ont été similaires aux valeurs observées chez les adultes après une dose orale de 20 mg.

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

Insuffisance rénale : aucune modification significative n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Toutefois, une insuffisance rénale 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 d'innocuité, 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 compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études à doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire une atteinte musculaire et une hépato-toxicité 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 sur deux ans avec la pravastatine, a démontré aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (? 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et chez les femelles, et des adénomes pulmonaires chez les femelles uniquement. Chez le rat, une étude de carcinogénicité sur 2 ans à la dose de 100 mg/kg/jour (= 125 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), a 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, de pravastatine à des doses allant de 5 à 45 mg/kg/jour, un amincissement du corps calleux a été observé à des niveaux d'exposition sériques > 1 fois (ASC) la dose maximale de 40 mg utilisée chez l'enfant et l'adolescent sur la base de l'ASC. Pour des niveaux d'exposition ? 2 fois (ASC) à la dose de 40 mg utilisée chez l'Homme, des changements neurocomportementaux ont été observés (majoration du réflexe de tressaillement et augmentation de taux d’erreurs lors du test du Morris Water Maze qui évalue la mémoire spatiale). Aucun amincissement du corps calleux n'a été observé chez les rats recevant de la pravastatine (? 250 mg/kg/jour) à compter du 35^{e} jour après la naissance et pendant 3 mois, suggérant une sensibilité accrue chez les jeunes rats. La cause ainsi que l'importance de l'amincissement du corps calleux et des effets neurocomportementaux chez les jeunes rats sont inconnus.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, povidone (PVP K-30), crospovidone, hydrogénophosphate de calcium (E341), oxyde de fer rouge (E172), stéaryle fumarate de sodium, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (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, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 comprimés sous plaquettes thermoformées transparentes (PVC-PE-PVDC/Aluminium).

Conditionnement hospitalier : 50 x 1 comprimés en conditionnement unidose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 368 631-1 ou 34009 368 631 1 8 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium).

- 373 658-1 ou 34009 373 658 1 9 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PE-PVDC/Aluminium).

- 566 805-6 ou 34009 566 805 6 6 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées unidose (PVC-PE-PVDC/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.