

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**PRAVASTATINE BIOGARAN 10 mg, comprimé pelliculé sécable****2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pravastatine sodique 10 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 52,15 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pêche, sécable de forme capsulaire avec le marquage «10» sur un côté.

Le comprimé peut être divisé en 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 ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque (voir rubrique 5.1).

Post-transplantation

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Avant de débiter un traitement par PRAVASTATINE BIOGARAN, 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. PRAVASTATINE BIOGARAN est administré 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).

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).

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 BIOGARAN sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., colestyramine, colestipol). PRAVASTATINE BIOGARAN 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

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la pravastatine 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).

- Association avec l'acide fusidique (voir rubrique 4.4 et 4.5).
- 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.

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 $> 5 \text{ N}$ 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 N), conduisant à une myoglobininurie.

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 peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire et en conséquence justifient une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et une surveillance clinique particulière. Un dosage des CPK est indiqué avant l'initiation du traitement par statine chez ces patients (voir ci-dessous).

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. 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. L'association des statines avec l'acide nicotinique et la colchicine doit également être utilisée avec précaution. 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.

L'administration concomitante d'acide fusidique avec les statines, est contre-indiquée dans les indications cutanées de l'antibiotique. La pravastatine, ne doit pas être administrée simultanément à l'acide fusidique sous forme systémique, et ni 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 la 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 réintroduit 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.

Mesure et interprétation de la créatine phosphokinase:

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 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 ($> 5 \text{ N}$), 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 fibraté 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 ($> 5 \text{ N}$), 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 ($> 5 \text{ N}$) 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 $\leq 5 \text{ N}$. 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.

Myopathies nécrosantes à médiation auto-immune (IMNM) : 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.

Effets pulmonaires

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, plus particulièrement au cours de traitements de longue durée (voir rubrique 4.8). Les symptômes présentés peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une altération de l'état général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si une pneumopathie interstitielle est suspectée, le traitement par la pravastatine doit être arrêté.

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.

Myasthénie

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). La pravastatine doit être arrêtée en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

Excipients

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 dose, 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 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.

+ Acide fusidique

- Par voie cutanée : l'administration concomitante d'acide fusidique avec la pravastatine est contre-indiquée dans les indications cutanées de l'antibiotique car elle augmente le risque

d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant (voir rubriques 4.3 et 4.4).

- Par voie systémique : le risque de myopathie, y compris une rhabdomyolyse, peut être augmenté par la co- administration d'acide fusidique par voie systémique et de statine. Le mécanisme de cette interaction (qu'il soit pharmacodynamique ou pharmacocinétique ou les deux) est encore inconnu. Des cas de rhabdomyolyse (dont certains fatals) ont été rapportés chez des patients recevant cette association.
- Si un traitement par l'acide fusidique par voie systémique est nécessaire, le traitement par la pravastatine doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par l'acide fusidique. Voir également la rubrique 4.4.

+ Colestyramine/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 colestyramine 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).

+ Colchicine

L'association de la colchicine avec la pravastatine doit être faite avec prudence, car elle augmente le risque d'effets indésirables musculaires, et notamment de rhabdomyolyse. Une surveillance clinique et biologique sera mise en place, notamment au début de l'association (voir rubrique 4.4).

+ Antivitamines K

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.

Cependant, l'association de la pravastatine avec les antivitamines K doit être faite avec prudence, car elle augmente l'effet de l'antivitamine K et le risque hémorragique. Un contrôle plus fréquent de l'INR sera mis en place avec adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K.

+ 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).

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

une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110 %) et du $C_{\max}$ (127 %) 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.

+ Eltrombopag

L'association de l'eltrombopag avec la pravastatine doit être faite avec prudence car elle augmente le risque de toxicité de la pravastatine, par inhibition de sa recapture hépatique.

Une surveillance clinique sera mise en place avec adaptation éventuelle de la posologie de la pravastatine.

+ Lénalidomide

L'association du lénalidomide avec la pravastatine doit être faite avec prudence car elle augmente le risque de survenue de rhabdomyolyses. Le contrôle clinique et biologique sera renforcé, notamment durant les premières semaines de traitement.

+ 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.

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 pas ou peu d'influence 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, de troubles visuels, de troubles du sommeil (dont insomnie et cauchemars), de perte de mémoire et de dépression pendant le traitement.

4.8. Effets indésirables

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

Essais cliniques : la pravastatine a été étudiée à la dose de 40 mg au cours de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo portant sur plus de 21 000 patients traités par pravastatine (N = 10 764) ou placebo (N = 10 719), représentant plus de 47 000

patient-années d'exposition à la pravastatine. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

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

Affections du système nerveux :

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

Affections oculaires :

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

Affections gastro-intestinales :

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

Affections de la peau et du système 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 fréquent : troubles sexuels.

Troubles généraux :

Peu fréquent : fatigue.

Événements 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 : cauchemars, perte de mémoire, dépression, myasthénie.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Myasthénie oculaire.

Affections du système immunitaire :

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

Affections gastro-intestinales :

Très rare: pancréatite.

Affections hépato-biliaires :

Très rare : ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante.

Fréquence inconnue : insuffisance hépatique fatale ou non.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : photosensibilité

Très rare : dermatomyosite

Fréquence inconnue : éruption lichénoïde

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

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

Cas isolés de problèmes tendineux, parfois compliqués par une rupture.

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

Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales :

Cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, plus particulièrement au cours des traitements de longue durée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Diabète¹.

La fréquence dépendra de la présence ou de l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ? 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², augmentation des triglycérides, antécédents d'hypertension).

¹ issu de la revue du risque de diabète par le Groupe Européen de Pharmacovigilance.

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 : HYPOLIPIDEMIANTS/HYPOCHOLESTEROLEMIANTS ET HYPOTRIGLYCERIDEMIANTS/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 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 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 (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 "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 récurrences d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24 % ($p = 0,003$, placebo 13,3 %, pravastatine 10,4 %);
- le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage 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 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.

Enfants et adolescents (8-18 ans)

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

pravastatine par jour (n = 41).

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

Les effets du traitement par pravastatine étaient similaires dans les deux groupes d'âges. Le LDL-C moyen obtenu était de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (entre 67 et 363 mg/dl [1,7 - 9,4 mmol/l]) dans le groupe pravastatine comparé à 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (entre 105 et 438 mg/dl [2,7 - 11,3 mmol/l]) dans le groupe placebo. Chez les sujets recevant la pravastatine, il n'y a pas eu de différence observée sur aucun des paramètres endocriniens surveillés [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

La présence d'aliments dans le tube digestif entraîne une réduction de la biodisponibilité, mais l'effet 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.

Élimination

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

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

1,5 à 2 heures.

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

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

Population à risque

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

Insuffisance hépatique : chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites est 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), macrogol 8000, copovidone, carbonate de magnésium lourd (E504), lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E470b), oxyde de fer rouge (E172), silice colloïdale anhydre (E551).

Pelliculage : OPADRY YS-5-7044 (hydroxypropylcellulose (E463), macrogol 400, macrogol 3350, hypromellose (E464)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Flacon (PEHD): Durée de conservation après 1^{ère} ouverture du flacon : 8 semaines.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 ou 500 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium ou PVC/PVDC/Aluminium) ou flacon (PEHD).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

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

- 34009 370 186 1 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium).
- 34009 370 187 8 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium).
- 34009 374 968 4 1 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium).
- 34009 374 969 0 2 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium).
- 34009 219 197 8 3 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 219 198 4 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 219 199 0 5 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 219 200 9 3 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 770 2 3 : 28 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 770 3 0 : 30 comprimés en flacon (PEHD).

- 34009 300 770 4 7 : 84 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 300 770 5 4 : 90 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 550 274 3 0 : 500 comprimés en flacon (PEHD).

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.