

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :

PRAREDUCT 10mg, comprimés
PRAREDUCT 20mg, comprimés
PRAREDUCT 40mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

PRAREDUCT 10mg: Pravastatine Sodique 10mg
PRAREDUCT 20mg: Pravastatine Sodique 20mg
PRAREDUCT 40mg: Pravastatine Sodique 40mg

Excipients à effet notable:

Ce produit contient du lactose. Prareduct 10mg comprimés contient 65 mg de lactose monohydrate
Prareduct 20mg comprimés contient 130 mg de lactose monohydrate
Prareduct 40mg comprimés contient 260 mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

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 ex. exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire 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 cardiovasculaire chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en addition à 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 Prareduct, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi durant le traitement.

Hypercholestérolémie: La dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique étant observée après une semaine et le plein effet d'une dose donnée après quatre semaines. 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 surveillance médicale étroite (voir rubrique 4.5).

Enfants et adolescents (8 – 18 ans): Chez les adolescents (14-18 ans), la dose recommandée est de 10 mg à 40 mg par jour en une prise. Chez les enfants (8-13 ans), la dose maximale recommandée est de 20 mg par jour en une prise, car des doses plus élevées n'ont pas été étudiées dans ce groupe de patients (les enfants et les filles adolescentes en âge de procréer: voir également 4.6).

Patients âgés: Dans 2 études cliniques placebo contrôlé en prévention secondaire avec au total 6593 patients (CARE et LIPID), aucune différence d'efficacité et de sécurité n'a été constatée entre les patients âgés (65 ans et plus, n = 2439) et les jeunes patients.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, à moins qu'ils ne 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 en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques et sous surveillance médicale.

Traitements concomitants: Les effets hypolipidémiant de Prareduct sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont renforcés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., cholestyramine, colestipol). Prareduct 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

Prareduct 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 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).
- 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.

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). Prareduct 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.

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.

Pneumopathie interstitielle : Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été rapportés avec certaines statines, en particulier avec une thérapie à long terme (voir section 4.8). Les caractéristiques présentes peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une dégradation de l'état de santé général (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on soupçonne un patient d'avoir développé une pneumopathie interstitielle, la thérapie par statines doit être arrêtée.

Effets hépatiques: comme avec les autres traitements hypolipidémisants, 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 l'élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) est supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale et 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.

Après la commercialisation, de rares cas ont été rapportés d'insuffisance hépatique fatale ou non fatale chez des patients prenant des statines incluant la pravastatine. Si des affections hépatiques graves avec des symptômes cliniques et/ou une hyperbilirubinémie ou un ictère (jaunisse) apparaissent durant le traitement avec la pravastatine, la thérapie doit être immédiatement interrompue.

Si une étiologie alternative n'est pas trouvée, ne recommencez pas la pravastatine.

Diabète Mellitus : Certains éléments laissent supposer que les médicaments appartenant à la classe des statines augmentent le taux de sucre contenu dans le sang. Chez certains patients, présentant un risque élevé de développer un diabète, les statines peuvent provoquer un niveau d'hyperglycémie pour lequel un traitement diabétique d'usage est approprié. Ce risque est toutefois compensé par la réduction du risque cardio-vasculaire avec les statines et n'est donc pas une raison pour arrêter le traitement avec les statines. Les patients à risque (glycémie à jeun : 5.6 à 6.9 mmol/L, le BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, augmentation des triglycérides, hypertension) doivent être surveillés à la fois cliniquement et biochimiquement.

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 100.000 patient-années), une rhabdomyolyse survient, 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 myoglobulinurie.

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 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).

Le risque de myopathie pendant le traitement avec d'autres inhibiteurs de la réductase HMG-CoA est augmenté avec des thérapies concomitantes comme des fibrates, de la cyclosporine, érythromycine ou 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. L'association des statines et de l'acide nicotinique 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 par statine.

Dans une étude clinique de taille limitée de thérapie combinée avec pravastatine (40 mg/jour) et gemfibrozil (1200 mg/jour), la myopathie n'a pas été rapportée, bien qu'une tendance d'augmentation des valeurs CK et des symptômes musculo-squelettiques ait été remarquée.

Prareduct ne doit pas être co-administré avec des formes systémiques d'acide fusidique ou dans les 7 jours suivant l'arrêt d'un traitement à base d'acide fusidique. Chez les patients où l'utilisation d'acide fusidique est considérée comme essentiel, le traitement à base de statines doit être arrêté durant toute la période de traitement avec l'acide fusidique. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (dont certains ont été fatals) chez des patients recevant une combinaison d'acides fusidiques et de statines (voir rubrique 4.5). Il doit être conseillé au patient de contacter immédiatement un médecin s'il présente une faiblesse, une douleur ou une sensibilité musculaire. Le traitement à base de statines peut être réintroduit sept jours après la dernière dose d'acide fusidique.

Dans des circonstances exceptionnelles, lorsqu'un traitement systémique prolongé à base d'acide fusidique est nécessaire, p.ex., lors de traitement d'infections sévères, la nécessité d'une co-administration de Prareduct et de l'acide fusidique devrait seulement être considérée au cas par cas et sous une supervision médicale étroite.

Des cas de myopathie, incluant la rhabdomyolyse, ont été rapportés avec l'administration concomitante de la pravastatine et de la colchicine. Il faut faire preuve de précautions lorsque la pravastatine est prescrite avec la colchicine (voir rubrique 4.5).

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 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 causer 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 qu'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, des antécédents de toxicité musculaire avec un fibraté ou une statine, un antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou un 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 inexplicquée 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.

Ce produit 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.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interaction 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 décrite 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 ex. le gemfibrozil, le fénofibrate) doit généralement être évitée (cf. 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.

Antipyrine : L'administration concomitante de la pravastatine n'a pas altéré la clairance biologique d'antipyrine par le système du cytochrome P450. Vu que la pravastatine n'a aucune influence sur les enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments, aucune interaction significative n'est prévue entre la pravastatine et d'autres médicaments (ex. phénytoïne, quinidine) qui sont métabolisés par le système cytochrome P450.

La colchicine:

Précautions d'emploi: Une surveillance clinique et biologique est conseillée à cause de l'augmentation du risque de myopathie/rhabdomyolyse, surtout lors d'un traitement concomitant avec de la pravastatine et de la colchicine.

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).

Gemfibrozil : Dans une étude croisée avec 20 volontaires mâles et sains, qui ont reçu une dose simple concomitante de pravastatine et de gemfibrozil, il y a eu une diminution significative dans l'excrétion urinaire et au niveau de la pravastatine liée aux protéines. De plus il y a eu une augmentation significative au niveau AUC, Cmax et Tmax en ce qui concerne le métabolite SQ 31,906 de la pravastatine. La thérapie combinée avec la pravastatine et gemfibrozil n'est généralement pas recommandée (voir 4.4 effets musculaires).

Le lénalidomide

Il y a une augmentation du risque de rhabdomyolyse lorsque les statines sont combinées au lénalidomide. Une surveillance clinique et biologique renforcée est justifiée notamment au cours des premières semaines du traitement.

La rifampicine:

Dans une étude d'interaction où la pravastatine était donnée en même temps que la rifampicine, une augmentation de presque 3 fois de l'aire sous la courbe et de la Cmax de la pravastatine a été observée. De ce fait, la prudence doit être de mise lorsque la pravastatine et la rifampicine sont administrées en même temps. Aucune interaction n'est attendue si un intervalle d'au moins 2 heures est respecté entre les administrations.

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 incluant la rhabdomyolyse peut être augmenté par l'administration concomitante d'acide fusidique systémique avec des statines. Le mécanisme de cette interaction (s'il est pharmacodynamique, pharmacocinétique ou les deux) est actuellement inconnu. Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés (dont certains ont été fatals) chez des patients recevant cette combinaison.

Si un traitement à base d'acide fusidique systémique est nécessaire, Prareduct doit être arrêté pendant toute la durée du traitement à base d'acide fusidique (Voir rubrique 4.4).

Antivitamine K (AVK):

Comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'initiation du traitement ou l'augmentation de la posologie de la pravastatine chez les patients traités par AVK (p.e. la warfarine ou un autre anticoagulant coumarinique) peut entraîner une augmentation du International Normalised Ratio (INR). L'arrêt de la pravastatine ou la baisse de sa posologie peut entraîner une diminution de l'INR. Si cela arrive, il faut surveiller l'INR.

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 ex., le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par ex., 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 aient été mineures, il convient de se montrer prudent lors de l'association de la pravastatine à l'érythromycine ou la clarithromycine.

Acide nicotinique :

Le risque de toxicité musculaire est augmenté lorsque les statines sont administrées en concomitance avec de l'acide nicotinique. Dans une étude, des patients chinois prenant de l'acide nicotinique plus du laropirant en même temps que de la simvastatine ont présenté une incidence plus élevée de myopathie et de rhabdomyolyse par rapport aux Caucasiens.

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

Durant une étude clinique, aucune interaction n'a été constatée entre la pravastatine et des diurétiques, des médicaments anti-hypertensifs, de la digitale, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les bloqueurs des canaux calciques ou de la nitroglycérine.

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 précaution particulière est indiquée chez les enfants et les femmes en âge de procréer afin de bien comprendre les risques potentiels liés à une thérapie avec la pravastatine pendant une grossesse. Il faut prendre les mesures de contraceptions appropriées pendant une thérapie de pravastatine. 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 aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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 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:

Le Prareduct est généralement bien toléré. Dans toutes les études cliniques (contrôlées et non-contrôlées), il y a approximativement 2% de patients qui ont arrêté le traitement suite à des effets secondaires causés par Prareduct.

Le profil de sécurité et de tolérance de la pravastatine à la dose de 80 mg dans deux études contrôlées, avec une moyenne d'exposition de 8,6 mois, a été similaire à des plus faibles doses de pravastatine.

Prareduct a été étudié 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, y compris insomnies et cauchemars, troubles de la mémoire, tremblements.

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, réduction de l'appétit.

Affections de la peau et du système sous-cutané:

Peu fréquent: prurit, éruptions cutanées, peau sèche, urticaire, dermatomyosite, problèmes capillaires et du cuir chevelu (y compris alopecie).

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: Dysfonctionnements sexuels.

Affections générales:

Peu fréquent: fatigue, fièvre, vapeurs, troubles du goût.

Événements présentant un intérêt clinique particulier

Muscles squelettiques: des effets sur les muscles squelettiques, par ex., 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 CARE, WOSCOPS et 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) a été 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 ($\leq 1,2\%$).

Depuis la mise sur le marché

Outre les 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 du système immunitaire:

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

Affections endocriniennes

Diabète mellitus: la fréquence dépend à la présence ou à l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5.6 mmol/L, le BMI $> 30\text{kg/m}^2$, augmentation des triglycérides, hypertension connue).

Affections gastro-intestinales:

Très rare: pancréatite.

Affections hépato-biliaires:

Très rare: ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante.
Fréquence indéterminée : insuffisance hépatique fatale et non fatale.

Affections de la peau et du système sous-cutané:

Fréquence indéterminée: éruption cutanée, y compris 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 et poly-myosite.

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

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

Affections oculaires :

Fréquence indéterminée : myasthénie oculaire

Statines – Effet de groupe :

- cauchemars
- perte de mémoire
- dépression
- cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier avec une thérapie à long terme (voir section 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 :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
-------------------------------------	---------------------------------------------

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr
ou
Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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. PROPRIÉTÉS 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-cholestérol circulants 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 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: 155232 mg/dl [4.06.0 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 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 [4,07,0 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 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 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 :

Une étude à double insu et contrôlée par placebo a été menée pendant 2 ans sur 214 patients pédiatriques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Après randomisation, les enfants (âgés de 8 à 13 ans) recevaient un placebo ($n = 63$) ou 20 mg de pravastatine par jour ($n = 65$), tandis que les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) recevaient un placebo ($n = 45$) ou 40 mg de pravastatine par jour ($n = 41$). L'inclusion dans cette étude exigeait un taux LDL-C > 95^{ième} percentile selon l'âge et le sexe de l'enfant et l'existence d'un parent présentant une hypercholestérolémie familiale, diagnostiquée selon des critères cliniques ou moléculaires. La valeur moyenne de départ du LDL-C était de 239 mg/dl ou 237 mg/dl dans les groupes pravastatine (fourchette : 151 à 405 mg/dl) et placebo (fourchette : 154 à 375 mg/dl), respectivement. Une réduction moyenne significative du LDL-C (-22,9 %), ainsi que du cholestérol total (-17,2 %), a été observée lors de l'analyse de l'ensemble des données recueillies auprès des enfants et des adolescents, soit une efficacité similaire à celle démontrée chez les adultes traités par 20 mg de pravastatine. Une réduction de l'apolipoprotéine B a été constatée chez les enfants et les adolescents. L'effet du traitement par pravastatine dans les deux groupes d'âge était similaire. Le LDL-C moyen obtenu était de 186 mg/dl (fourchette : 67 à 363 mg/dl) dans le groupe pravastatine contre 236 mg/dl (fourchette : 105 à 438 mg/dl) dans le groupe placebo. Les sujets traités par pravastatine ne se différenciaient pas de ceux qui avaient reçu un placebo sur le plan des paramètres endocriniens surveillés [ACTH, cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (filles) ou testostérone (garçons)]. Aucune différence n'était observée sur le plan du développement, des modifications du volume des testicules ou du score de Tanner par rapport au placebo. L'efficacité à long terme du traitement par 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-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 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.

Biotransformation

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.

Élimination :

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.

Populations à risque:

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 aboutir à 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 du fait 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. Durant une étude de 22 mois chez des souris, avec des doses orales journalières de pravastatine de 10 à 100 mg/kg, aucun potentiel cancérigène n'a pu être démontré.

Chez la souris, une étude de carcinogénicité sur deux ans avec la pravastatine, a démontré aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (approximativement 155 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles à chaque dose.

A ces doses, une augmentation significative des adénomes pulmonaires a été démontrée chez les femelles.

Chez le rat, une étude de carcinogénicité sur 2 ans à la dose de 100 mg/kg/jour (= 60 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), a démontré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le mâle uniquement. Ce changement n'a pas été démontré chez les rats mâles avec une dose de 40mg/kg/jour (= 25 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg) ou moins, ni chez les rats femelles à n'importe quelle dose.

Dans 6 études de génotoxicité avec de la pravastatine, il n'y a eu aucune preuve d'un potentiel mutagène au niveau des chromosomes et des gènes.

Dans une étude chez les rats, avec une dose journalière aussi élevée que 500 mg/kg (approximativement 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg) la pravastatine n'a produit aucun effet secondaire sur la fertilité et la performance générale de reproduction.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose - Cellulose microcristalline – Polyvidone - Croscarmellose sodique- Stéarate de magnésium - Oxyde de magnésium - Oxyde de fer jaune (E172) - Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Etuis de 28 comprimés à 10 mg sous plaquette.

Etuis de 28 et 98 comprimés à 20 mg sous plaquette.

50 comprimés en doses-unitaires (réservé aux hôpitaux) sous plaquette.

Etuis de 28 et 98 comprimés à 40 mg sous plaquette.

50 comprimés en doses-unitaires (réservé aux hôpitaux) sous plaquette.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

DAIICHI SANKYO BELGIUM S.A.
PRAREDUCT 10mg, comprimés
PRAREDUCT 20mg, comprimés
PRAREDUCT 40mg, comprimés
RCP

BE 213997
BE 214006
BE 214015
Page 15 of 15

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

Daiichi Sankyo Belgium S.A.
Boulevard de France, 3-5
B-1420 Braine-l'Alleud
Tel: +32-(0)2 227 18 80
info@daiichi-sankyo.be

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PRAREDUCT 10mg, comprimés	BE213997
PRAREDUCT 20mg, comprimés	BE214006
PRAREDUCT 40mg, comprimés	BE214015

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

A. Date de première autorisation : 03/07/2000
B. Date de dernier renouvellement : 03/07/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date de mise à jour: 03/2023
Date d'approbation : 04/2023