

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PRMYLAN-PRAVASTATIN

Pravastatine sodique Comprimés

à 10 mg, 20 mg et 40 mg

USP

Régulateur du métabolisme lipidique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
le 12 mai 2017

Numéro de contrôle : 205285

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES.....	42
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	48

Pr **MYLAN-PRAVASTATIN**

Pravastatine sodique

Comprimés à 10, 20 et 40 mg

USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Tous les Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 10 mg, 20 mg, 40 mg	crospovidone, laque aluminium AD&C bleue # 2 (40 mg seulement), oxyde de fer rouge # 30 (10 mg seulement), oxyde de fer jaune #10 (20 et 40 mg seulement), lactose anhydre et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Un traitement par des agents modifiant le métabolisme des lipides ne doit représenter qu'une des composantes dans le cadre d'une intervention multifactorielle sur les risques chez des personnes qui présentent un risque significativement accru de maladie vasculaire athéroscléreuse causée par une dyslipidémie. MYLAN-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) est indiqué comme adjuvant au régime alimentaire lorsque la réponse à un régime alimentaire restreint en gras saturé et en cholestérol et aux autres mesures non pharmacologiques n'est pas satisfaisante.

Hypercholestérolémie

MYLAN-PRAVASTATIN est indiqué comme complément à un régime (au moins un équivalent du régime du panel III de traitement de l'adulte [*ATP III TLC diet*]) pour la réduction des taux élevés de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines à basse densité (C-LDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (Types IIa et IIb), lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques s'est avérée inadéquate.

Avant d'initier le traitement par MYLAN-PRAVASTATIN, on doit exclure les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que l'obésité, le diabète sucré mal maîtrisé, l'hypothyroïdisme, le syndrome néphrotique, les dysprotéïnémies, la maladie obstructive du foie, d'autres traitements médicamenteux ou l'alcoolisme. On devrait également déterminer si les patients chez qui le traitement par MYLAN-PRAVASTATIN est envisagé ont un taux de C-LDL élevé entraînant des

taux sériques élevés de cholestérol total. Il faut dresser un bilan lipidique pour mesurer le cholestérol total, le cholestérol lié aux lipoprotéines à basse densité (C-LDL) et les triglycérides (TG).

Pour les patients dont le taux des triglycérides est inférieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL), le C-LDL peut être estimé au moyen de l'équation suivante :

$$\text{C-LDL (mmol/L)} = \text{Cholestérol total} - [(0,37 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$

$$\text{C-LDL (mg/dL)} = \text{Cholestérol total} - [(0,16 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$

Lorsque le taux des triglycérides est supérieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL), cette équation donne des résultats moins précis; les taux de C-LDL doivent alors être déterminés directement ou par ultracentrifugation.

Comme pour tout autre traitement hypolipidémiant, MYLAN-PRAVASTATIN n'est pas indiqué lorsque l'hypercholestérolémie est provoquée par une hyperalphalipoprotéïnémie (taux élevé de C-HDL). L'efficacité de la pravastatine n'a pas été évaluée chez les personnes dont l'anomalie principale est l'élévation des chylomicrons, VLDL ou LDL (c.-à-d. hyperlipoprotéïnémie ou dyslipoprotéïnémie de types I, III, IV ou V).

Prévention primaire des incidents coronariens

Chez les hypercholestérolémiques qui ne présentent aucun signe clinique évident de coronaropathie, MYLAN-PRAVASTATIN est indiqué pour :

- Réduire le risque d'infarctus du myocarde;
- Réduire le risque de devoir subir une revascularisation du myocarde;
- Réduire le risque de mortalité totale en réduisant les décès cardiovasculaires.

Prévention secondaire des incidents cardiovasculaires

Chez les patients dont le cholestérol total se situe dans les valeurs normales à modérément élevées et qui présentent des signes évidents de coronaropathie, MYLAN-PRAVASTATIN est indiqué pour :

- Réduire le risque de mortalité totale
- Réduire le risque de décès en raison d'une coronaropathie
- Réduire le risque d'infarctus du myocarde
- Réduire le risque de devoir subir une revascularisation du myocarde
- Réduire le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et d'accident ischémique transitoire (AIT)
- Réduire le taux l'hospitalisation total

La pravastatine réduit également le taux de progression de l'athérosclérose chez les patients atteints de coronaropathie dans le cadre d'une stratégie thérapeutique visant à réduire les taux de cholestérol total et de C-LDL aux niveaux désirés. Dans deux essais qui comptaient ce type de patient¹ (c.-à-d., dans une intervention de prévention secondaire), la pravastatine en monothérapie

a réduit le taux de progression de l'athérosclérose telle qu'évalué par une angiographie quantitative et un ultrason en mode-B. Cet effet peut être associé à une amélioration des paramètres coronariens (infarctus du myocarde, fatal ou non fatal). Dans ces essais, cependant, aucun effet n'a été observé sur la mortalité, quelque en soit la cause (voir ESSAIS CLINIQUES - Progression de l'athérosclérose).

Chez les enfants (< 16 ans)

Il n'y a aucune expérience médicale à ce jour relative à l'utilisation de la pravastatine chez les enfants. Ce traitement n'est donc pas recommandé pour ces patients pour le moment.

Chez les personnes âgées (≥ 65 ans)

L'évaluation pharmacocinétique chez les patients âgés de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. En guise de précaution, on devrait initialement administrer à ces patients la plus petite dose (voir RÉFÉRENCES).

CONTRE-INDICATIONS

Tout patient qui est hypersensible à ce médicament ou à tout ingrédient de sa préparation.

Hépatopathie évolutive ou élévations persistantes inexpliquées du taux sérique de transaminases (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Grossesse et allaitement

Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des constituants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Puisque les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, comme MYLAN-PRAVASTATIN (pravastatine sodique), réduisent la synthèse du cholestérol et, possiblement, la synthèse d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, ils peuvent nuire au fœtus lorsque administré aux femmes enceintes. MYLAN-PRAVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les probabilités de conception sont extrêmement faibles et après qu'on ait informé ces femmes des risques du traitement. Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par MYLAN-PRAVASTATIN, il faut cesser l'administration du médicament et avertir la patiente des risques auxquels le fœtus est exposé. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir un effet limité sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primitive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Grossesse, Allaitement).

¹ *Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary/Carotid Arteries (PLAC I and II)*

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Effets musculaires

On a signalé des élévations des taux de créatine phosphokinase (CK [fraction MM]) avec l'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, y compris la pravastatine.

Des effets sur les muscles du squelette, tels que la myalgie, la myopathie et, dans de très rares cas, la rhabdomyolyse, ont été rapportés chez des patients traités par la pravastatine.

Des cas de faiblesse musculaire et de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients recevant d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en concomitance avec l'itraconazole et la cyclosporine.

On devrait soigneusement considérer les bienfaits escomptés par rapport aux risques encourus lorsqu'on utilise des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en concomitance avec des immunosuppresseurs, des fibrates, de l'érythromycine, des antifongiques azolés à effet systémique ou de la niacine (lorsque administrée à des doses suffisantes pour abaisser les lipides).

De très rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë, consécutive à une myoglobinurie, ont été signalés en rapport avec la pravastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Le risque de myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une augmentation du taux de créatine phosphokinase (CK) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, devrait être pris en considération chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou des faiblesses musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut enjoindre les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, surtout si ces signes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. Il faut mettre un terme au traitement par la pravastatine en cas de diagnostic possible ou certain de myopathie ou d'augmentation marquée du taux de CK.

À l'instar des autres statines, le risque de myopathie, y compris la rhabdomyolyse, peut être substantiellement accru s'il y a une thérapie immunosuppressive concomitante par le gemfibrozil, l'érythromycine ou la niacine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On n'a observé aucune myopathie lors des essais cliniques impliquant des petits nombres de patients traités par la pravastatine, en association avec des immunosuppresseurs, des dérivés d'acide fibrique ou de la niacine (voir ESSAIS CLINIQUES).

À l'occasion, l'utilisation de fibrates seuls a été associée à une myopathie. Dans un essai clinique de taille restreinte portant sur un traitement associant la pravastatine (40 mg/jour) et le gemfibrozil (1200 mg/jour), aucune myopathie n'a été signalée, bien qu'on ait observé une tendance vers les

élévations de la CK et des symptômes musculosquelettiques. L'utilisation combinée de pravastatine et de fibrates devrait généralement être évitée.

Aucune information n'est disponible concernant le traitement combiné de pravastatine et d'érythromycine.

Facteurs de prédisposition à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, la pravastatine doit être prescrite avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse, tels que :

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire en présence d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine
- Hypothyroïdisme non maîtrisée
- Abus d'alcool
- Pratique excessive d'exercices physiques
- Vieillesse (>65 ans)
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète associé à une infiltration graisseuse du foie
- Intervention chirurgicale ou traumatisme
- État de santé fragile
- Situation pouvant mener à une hausse de la concentration plasmatique de l'ingrédient actif.

Le traitement par la pravastatine doit être interrompu temporairement ou définitivement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës et graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à une rhabdomyolyse (p. ex., sepsie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, graves troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques, et convulsions non maîtrisées).

On devrait interrompre temporairement le traitement par PRAVACHOL ou l'abandonner chez tout patient qui présente un état grave aigu évoquant la myopathie ou une prédisposition à la rhabdomyolyse (par exemple, septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, troubles endocriniens métaboliques et électrolytiques graves ou crises épileptiques non maîtrisées).

On a signalé de rares cas de myopathie nécrosante immuno-médiée, une myopathie autoimmune associée aux statines. La myopathie nécrosante immuno-médiée se caractérise par les caractéristiques suivantes :

- faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux sérique de créatinine kinase (CK), qui persistent malgré l'arrêt du traitement par les statines;
- myopathie nécrosante sans inflammation significative présente à la biopsie musculaire;
- amélioration sous traitement avec agents immunosuppresseurs.

Insuffisance hépatique

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été associés à des anomalies biochimiques de la fonction hépatique. À l'instar des autres hypolipémiants, y compris les chélateurs des acides biliaires non-absorbables, des augmentations des taux d'enzymes hépatiques à moins de trois fois la limite supérieure de la normale sont survenues pendant le traitement par la pravastatine. La signification de ces changements, qui se présentent généralement au cours des premiers mois après l'initiation du traitement, n'est pas connue. Chez la majorité des patients traités par la pravastatine dans les essais cliniques, ces valeurs élevées sont revenues aux valeurs enregistrées en début de traitement, malgré la poursuite du traitement à la même dose.

Des élévations persistantes marquées (plus de trois fois la limite supérieure de la normale) du taux sérique de transaminases ont été observées chez 6 des 1 142 (0,5 %) patients traités par la pravastatine dans les essais cliniques (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les élévations se manifestent généralement de 3 à 12 mois après l'amorce du traitement par la pravastatine sodique. Ces augmentations ne sont pas associées à d'autres signes cliniques ou symptômes de maladie hépatique et sont généralement revenues aux valeurs enregistrées en début de traitement après l'arrêt du traitement. Les patients ont rarement été incommodés par des anomalies marquées et persistantes attribuables au traitement. Dans le plus gros essai clinique à long terme, contrôlé par placebo, portant sur la pravastatine (*Pravastatin Primary Prevention Study/ WOSCOPS*), après 12 semaines de traitement, aucun patient dont la fonction hépatique était normale (N = 2875 patients traités par la pravastatine) n'ont eu d'élévations subséquentes des taux d'ALT de plus de trois fois la limite supérieure de la valeur normale pour deux mesures consécutives. Deux de ces 2 875 patients traités par la pravastatine (0,07 %) et un des 2 919 patients recevant un placebo (0,03 %) ont eu des élévations de l'AST à plus de trois fois la limite supérieure de la normale pour deux mesures consécutives au cours des 4,8 ans (traitement médian) de l'étude.

Des évaluations de la fonction hépatique devraient être effectuées en début d'étude et à 12 semaines après l'initiation du traitement ou l'augmentation de la dose. On doit porter une attention particulière aux patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases. Les évaluations de la fonction hépatique devraient être répétées pour confirmer une élévation et, par la suite, contrôlées à intervalles plus fréquents. **Si les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sont équivalentes ou excèdent trois fois la limite supérieure de la normale et persistent, le traitement devrait être interrompu.**

De rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés au cours de traitements par des statines, y compris pravastatine, après la commercialisation du produit. Si des lésions hépatiques graves accompagnées de symptômes cliniques et/ou d'hyperbilirubinémie ou d'ictère surviennent au cours du traitement par MYLAN-PRAVASTATIN, il faut rapidement interrompre l'administration du médicament. Si l'on ne peut attribuer ces effets à une autre cause, il faut éviter de reprendre le traitement par MYLAN-PRAVASTATIN.

La pravastatine, ainsi que les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, devrait être administrée avec prudence chez les patients qui consomment des quantités substantielles d'alcool et/ou ont des

antécédents de pathologie hépatique. Une pathologie hépatique évolutive ou des élévations inexplicables des taux sériques des transaminases constituent toutes deux des contre-indications à l'utilisation de la pravastatine; si une telle condition se présente pendant le traitement, le médicament doit être interrompu.

Généralités

Avant d'instaurer un traitement par MYLAN-PRAVASTATIN (pravastatine sodique), il faut essayer de maîtriser l'hypercholestérolémie à l'aide d'un régime alimentaire approprié, d'exercice physique et d'une réduction pondérale chez les patients avec un surpoids ou les patients obèses, et de traiter les autres troubles médicaux sous-jacents (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). On doit informer le patient d'aviser tout médecin subséquent de l'utilisation antérieure de pravastatine.

La pravastatine peut élever les taux de la créatine phosphokinase et des transaminases. Ceci devrait être pris en considération dans le diagnostic différentiel de la douleur thoracique chez un patient sous traitement par la pravastatine.

Effet sur le cristallin

Les données qui se dégagent actuellement des études cliniques à long terme n'indiquent pas que la pravastatine a un effet indésirable sur le cristallin, chez l'être humain.

Pneumopathie interstitielle :

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés avec certaines statines, y compris la pravastatine, plus particulièrement pendant un traitement de longue durée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation). Les caractéristiques initiales peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé global (fatigue, perte de poids, fièvre). En cas de pneumopathie interstitielle soupçonnée, il faut interrompre le traitement par une statine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote

La pravastatine n'a pas été évaluée chez des patients avec une rare hypercholestérolémie familiale homozygote. La plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont moins ou pas efficaces dans ces sous-groupes d'hypercholestérolémiques (voir RÉFÉRENCES).

Effet sur la lipoprotéine (a)

Chez certains patients, l'effet bénéfique de la réduction des taux de cholestérol total et de C-LDL peut être amoindri par une augmentation concomitante des taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)]. Des études sont actuellement en cours pour élucider la signification des variations de Lp(a). Par

conséquent, jusqu'à ce qu'il y ait davantage d'expérience, on suggère d'effectuer un suivi des taux sériques des Lp(a) chez les patients sous traitement par la pravastatine (voir RÉFÉRENCES).

Effet sur le taux de CoQ10 (ubiquinone)

Des diminutions significatives des taux sériques de CoQ10 ont été observées chez des patients traités par la pravastatine. Des essais cliniques à long terme ont également démontré des taux sériques réduits d'ubiquinone avec la pravastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. On ignore quelles sont les conséquences cliniques d'une éventuelle carence prolongée en ubiquinone provoquée par les statines. Il a été rapporté qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait déclencher une insuffisance cardiaque dans les cas limites (voir RÉFÉRENCES).

Cancérogenèse

Une étude de 21 mois avec administration par voie orale sur des souris à des posologies quotidiennes de 10 à 100 mg/kg de pravastatine n'a démontré aucun potentiel cancérigène. Dans une étude de 2 ans avec administration par voie orale sur des rats, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinome hépatocellulaire a été observé chez les rats mâles 100 mg/kg par jour (60 fois la posologie maximale pour l'être humain) de pravastatine. Ce changement n'a pas été observé chez les rats recevant 40 mg/kg par jour (25 fois la posologie maximale pour l'être humain) ou moins, ou chez les rates (femelles) sans égard à la posologie.

Hypersensibilité

Avec la lovastatine, on a signalé, dans de rares cas, un syndrome d'hypersensibilité apparent, qui comprenait une ou plusieurs des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome apparenté au lupus, pseudopolyarthrite rhizomélique, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre et malaise.

Bien qu'à ce jour le syndrome d'hypersensibilité n'a pas été décrit comme tel, quelques instances d'éosinophilie et d'éruptions cutanées semblent être associées au traitement par la pravastatine. Si une hypersensibilité est soupçonnée, on doit cesser l'administration de MYLAN-PRAVASTATIN. On doit aviser les patients de promptement signaler tout signe d'hypersensibilité, tels qu'œdème de Quincke, urticaire, photosensibilité, polyarthralgie, fièvre et malaise.

Fonction endocrine

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent avec la synthèse du cholestérol et, par conséquent, pourraient théoriquement gêner la production des stéroïdes surréniaux et/ou gonadiques.

Dans une étude à long terme examinant la fonction endocrine chez les hypercholestérolémiques, la pravastatine n'a exhibé aucun effet sur les niveaux de cortisol de base et stimulés, ainsi que sur la sécrétion de l'aldostérone. Bien qu'aucun changement n'ait été signalé au niveau de la fonction testiculaire, des résultats conflictuels ont été observés en analysant la motilité du sperme après l'administration de la pravastatine. Un cas d'impuissance réversible a été rapporté chez un homme de 57 ans recevant 20 mg/jour de pravastatine et du métoprolol (voir RÉFÉRENCES). La relation de cause à effet avec le traitement par la pravastatine n'a pas été établie. Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité mâle. De plus, les effets, si effet il y a, sur l'axe pituitaire-gonadique chez les femmes ménopausées sont inconnus.

Les patients traités par la pravastatine qui développent des signes cliniques d'une dysfonction de l'endocrine devraient être correctement évalués. On doit faire preuve de prudence si des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou un autre agent servant à réduire les taux de cholestérol sont administrés à des patients recevant d'autres médicaments (p.ex. kétoconazole, spironolactone, ou cimétidine) qui peuvent réduire les taux d'hormones stéroïdiennes endogènes.

On a signalé une augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} associée à la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Dans le cas de certains patients à risque élevé de diabète sucré, l'hyperglycémie était suffisante pour les rendre diabétiques. Les avantages du traitement surpassent tout de même les risques légèrement accrus. Une surveillance périodique est recommandée chez ces patients.

Patients atteints d'hypercholestérolémie grave

Les doses plus élevées (≥ 40 mg/jour) nécessaires pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave sont associées à une augmentation des taux plasmatiques de pravastatine. **On doit faire preuve de prudence chez de tels patients s'ils souffrent également d'insuffisance rénale ou s'ils sont âgés** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires).

Populations particulières

Femmes enceintes

MYLAN-PRAVASTATIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'innocuité n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Bien que la pravastatine ne s'est pas révélée tératogène chez les rats à des doses aussi élevées que 1000 mg/kg par jour, ni chez les lapins à des doses atteignant jusqu'à 50 mg/kg par jour, MYLAN-PRAVASTATIN ne devrait pas être administré aux femmes en âge de procréer, sauf si le risque de conception est très peu probable chez ces patientes et qu'elles ont été informées des dangers potentiels. Si une femme tombe enceinte pendant la prise de MYLAN-PRAVASTATIN, le traitement par MYLAN-

PRAVASTATIN devrait être interrompu et la patiente à nouveau informée des dangers potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Une quantité négligeable de pravastatine est excrétée dans le lait maternel humain. En raison du potentiel d'effets indésirables pour les nourrissons, si une mère est traitée par MYLAN-PRAVASTATIN, elle doit soit interrompre l'allaitement ou abandonner le traitement par MYLAN-PRAVASTATIN.

Chez les enfants (< 16 ans)

L'expérience clinique disponible sur l'utilisation des statines chez les enfants est restreinte (voir RÉFÉRENCES). Il n'existe aucune expérience relative à l'utilisation de pravastatine chez cette population de patients. On ne recommande donc pas ce traitement chez ces patients pour le moment.

Chez les personnes âgées (≥ 65 ans)

Une évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. On n'a signalé aucune augmentation de l'incidence d'effets indésirables dans ces études ou d'autres études impliquant des patients de ce groupe d'âge. Par mesure de précaution, on devrait initialement administrer la dose la plus faible (voir RÉFÉRENCES).

Les patients âgés pourraient être plus susceptibles à la myopathie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires – Facteurs de prédisposition à la myopathie/rhabdomyolyse).

Chez les patients atteints d'une insuffisance de la fonction rénale

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de la pravastatine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par mesure de précaution, la dose la plus faible devrait être utilisée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Effets musculaires).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions médicamenteuses indésirables

La pravastatine est généralement bien tolérée. Les réactions indésirables ont généralement été de légères à modérées et passagères. Les événements indésirables observés ou signalés lors d'essais à court et à long terme sont les suivants :

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et en estimer la fréquence.

Essais contrôlés à court terme

Tous les effets cliniques indésirables (sans égard à l'attribution) signalés chez plus de 2 % des patients traités par la pravastatine lors d'essais contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à quatre mois, sont identifiés dans le tableau suivant. Le tableau montre également les pourcentages de patients chez qui ces effets cliniques sont probablement ou possiblement liés au médicament.

Effets indésirables chez > 2 pourcent des patients traités par la pravastatine, à raison de 10-40 mg, lors d'essais à court terme contrôlés par placebo

Systèmes et appareils de l'organisme / Effet	Tous les effets		Effets attribués au médicament à l'étude	
	Pravastatine (N = 900) % des patients	Placebo (N = 411) % des patients	Pravastatine (N = 900) % des patients	Placebo (N = 411) % des patients
<i>Cardiovasculaire</i> Douleur cardiaque dans la poitrine	4,0	3,4	0,1	0,0
<i>Dermatologique</i> Rash	4,0*	1,1	1,3	0,9
<i>Gastro-intestinal</i> Nausée/Vomissements	7,3	7,1	2,9	3,4
Diarrhée	6,2	5,6	2,0	1,9
Douleur abdominale	5,4	6,9	2,0	3,9
Constipation	4,0	7,1	2,4	5,1
Flatulence	3,3	3,6	2,7	3,4
Brûlures d'estomac	2,9	1,9	2,0	0,7
<i>D'ordre général</i> Fatigue	3,8	3,4	1,9	1,0
Douleur thoracique	3,7	1,9	0,3	0,2
Influenza	2,4*	0,7	0,0	0,0
<i>Musculosquelettique</i> Douleur localisée	10,0	9,0	1,4	1,5
Myalgie	2,7	1,0	0,6	0,0
<i>Système nerveux</i> Maux de tête	6,2	3,9	1,7*	0,2
Étourdissements	3,3	3,2	1,0	0,5
<i>Rénal/génito-urinaire</i> Anomalies urinaires	2,4	2,9	0,7	1,2
<i>Respiratoire</i> Rhume	7,0	6,3	0,0	0,0
Rhinite	4,0	4,1	0,1	0,0
Toux	2,6	1,7	0,1	0,0

* Significativement différent du placebo d'un point de vue statistique

L'innocuité et la tolérabilité de la pravastatine à une dose de 80 mg dans deux essais contrôlés avec une exposition moyenne de 8,6 mois étaient similaires à celles de la pravastatine aux doses plus faibles, sauf pour le fait que 4 des 464 patients qui recevaient 80 mg de pravastatine avait une seule élévation de CK > 10X ULN comparativement à 0 des 115 patients recevant 40 mg de pravastatine.

Essais contrôlés à long terme portant sur la morbidité et la mortalité

Dans sept essais randomisés, à double insu et contrôlés par placebo menés auprès de plus de 21 500 patients traités par la pravastatine (N= 10,784) ou par placebo (N= 10,719), l'innocuité et la tolérabilité dans le groupe recevant de la pravastatine étaient comparables à celles du groupe recevant le placebo. Plus de 19 000 patients ont été suivis pour un médian de 4,8-5,9 ans, tandis que les patients restants ont été suivis pendant deux ans ou plus.

Les effets cliniques indésirables probablement ou possiblement attribuables au médicament, ou de relation causale incertaine, survenant chez au moins 0,5 % des patients traités par la pravastatine ou par placebo dans ces essais à long terme sur la morbidité/mortalité sont présentés dans le tableau suivant :

	PRAVASTATINE	PLACEBO
	(N = 10 784) %	(N = 10 719) %
<u>Cardiovasculaire</u>		
Angine de poitrine	3,1	3,4
Trouble subjectif du rythme cardiaque	0,8	0,7
Hypertension	0,7	0,9
Œdème	0,6	0,6
Infarctus du myocarde	0,5	0,7
<u>Gastro-intestinal</u>		
Dyspepsie / brûlures d'estomac	3,5	3,7
Nausée/ vomissements	1,4	1,6
Flatulence	1,2	1,1
Constipation	1,2	1,3
Diarrhée	0,9	1,1
Douleur abdominale	0,9	1,0
Distension abdominale	0,5	0,5
<u>Musculosquelettique</u>		
Douleur musculosquelettique (y compris l'arthralgie)	5,9	5,7
Crampes musculaires	2,0	1,8
Myalgie	1,4	1,4
Traumatisme musculosquelettique	0,5	0,3

	PRAVASTATINE	PLACEBO
	(N = 10 784) %	(N = 10 719) %
<u>Systeme nerveux</u>		
Étourdissements	2,2	2,1
Maux de tête	1,9	1,8
Troubles du sommeil	1,0	0,9
Dépression	1,0	1,0
Anxiété / nervosité	1,0	1,2
Paresthésie	0,9	0,9
Engourdissement	0,5	0,4
<u>D'ordre général</u>		
Fatigue	3,4	3,3
Douleur thoracique	2,6	2,6
Gain pondéral	0,6	0,7
Influenza	0,6	0,5
<u>Systeme sensoriel</u>		
Troubles de la vision (y compris la vision brouillée)	1,5	1,3
Troubles oculaires (y compris l'inflammation de l'œil)	0,8	0,9
Anomalies de l'ouïe (y compris acouphènes et perte de l'ouïe)	0,6	0,5
Opacité de la rétine	0,5	0,4
<u>Dermatologique</u>		
Rash	2,1	2,2
Prurit	0,9	1,0
<u>Rénal / génito-urinaire</u>		
Anomalie urinaire (y compris dysurie et nycturie)	1	0,8
<u>Respiratoire</u>		
Dyspnée	1,6	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	1,3
Toux	1,0	1,0
Anomalies des sinus (y compris la sinusite)	0,8	0,8
Pharyngite	0,5	0,6

Observations hématologiques et biologiques anormales

On a discuté d'augmentations des taux sériques de transaminases et de créatine phosphokinase (CK) chez des patients traités par la pravastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réaction indésirables du médicament après sa mise en marché

Les effets indésirables suivants ont aussi été signalés à l'occasion avec la prise de pravastatine, sans que la causalité ne soit évaluée :

Cardiovasculaire : angio-œdème

Dermatologique : une variété de changements cutanés (prurit, anomalies du cuir chevelu, sècheresse de la peau et dermatite)

Système endocrinien : augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c}

Gastro-intestinal: pancréatite, hépatite et nécrose hépatique fulminante, insuffisance hépatique mortelle ou non, jaunisse (y compris cholestatique), accumulation de graisses dans le foie, cirrhose, thrombocytopénie, hépatome, selles anormales et changements d'appétit. Des anomalies des épreuves de la fonction hépatique ont également été signalées.

D'ordre général : douleur thoracique (non cardiovasculaire), faiblesse, sudation excessive, bouffées de chaleur et fièvre.

Hypersensibilité : anaphylaxie, syndrome ressemblant au lupus érythémateux, pseudopolyarthrite rhizomélique, dermatomyosite, angéite, purpura, anémie hémolytique, anticorps antinucléaires positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, arthrite, arthralgie, asthénie, réaction de photosensibilité, frissons, malaise, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, y compris le syndrome de Stevens-Johnson

Immunologique : allergie

Musculosquelettique : myopathie, rhabdomyolyse troubles tendineux (en particulier tendinite rupture de tendon), polymyosite et myopathie nécrosante à médiation immunitaire.

Système nerveux : dysfonction de certains nerfs crâniens (y compris altération du goût), altération des mouvements extra-oculaires, parésie faciale), paralysie du nerf périphérique, paresthésie, troubles de l'équilibre, vertiges, troubles de la mémoire, tremblements, changements d'humeur, troubles de l'humeur dont dépression, troubles du sommeil y compris insomnie et cauchemars.

Appareil respiratoire: très rares cas de pneumopathie interstitielle, particulièrement lorsque le traitement est de longue durée. En cas de pneumopathie interstitielle soupçonnée, il faut interrompre le traitement par une statine.

Système reproductif : gynécomastie, impuissance (voir Fonction endocrine), urticaire, dysfonction sexuelle, modification de la libido.

Système sensoriel : symptômes oculaires (y compris irritation, sécheresse et démangeaisons), acouphènes, dysgueusie

De rares cas d'atteinte cognitive (p. ex. perte de mémoire, oublis, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à l'utilisation d'une statine ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Toutes les statines ont fait l'objet de tels signalements. Les symptômes signalés ne sont généralement pas graves et sont réversibles après l'arrêt du traitement par la statine. Le délai avant l'apparition des symptômes (un jour à plusieurs années) et avant leur disparition (médiane de trois semaines) varie.

Ce qui suit a également été rapporté avec d'autres statines : hépatite, jaunisse cholestatique, anorexie, troubles psychiques, y compris anxiété, hypospermie et hypersensibilité et augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cristallin

Les données courantes provenant d'essais cliniques n'indiquent aucun effet indésirable de la pravastatine sur le cristallin humain.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique

Les données recueillies en pharmacovigilance indiquent que le gemfibrozil, le fenofibrate, d'autres fibrates ainsi que la niacine (acide nicotinique) en doses suffisantes pour réduire les lipides peut augmenter le risque de myopathie lorsque administré en concomitance avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent produire une myopathie lorsque administrés seuls (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires). Par conséquent, tout traitement en association avec ces médicaments doit être envisagé avec prudence.

Chélateurs des acides biliaires

Les signes préliminaires suggèrent que les effets réducteurs du cholestérol par la pravastatine et les chélateurs des acides biliaires, cholestyramine/colestipol sont additifs.

Lorsque la pravastatine a été administrée une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine ou une heure avant le colestipol et un repas normal, il n'y avait aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou des effets thérapeutiques. L'administration concomitante a

donné lieu à une diminution de près de 40 à 50 % de l'ASC moyenne de la pravastatine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Traitement concomitant).

Gemfibrozil et acide nicotinique

Le gemfibrozil et l'acide nicotinique n'affectent pas significativement la biodisponibilité de la pravastatine sur le plan statistique. Cependant, dans un essai clinique de taille restreinte, on a observé une tendance à la hausse du CK et des symptômes musculosquelettiques chez les patients traités en concomitance par la pravastatine et le gemfibrozil.

Une myopathie, y compris une rhabdomyolyse, est survenue chez les patients qui recevaient, en co-administration, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec des dérivés d'acide fibrique et de niacine, surtout chez les sujets avec une insuffisance rénale préexistante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Autres traitements concomitants

L'utilisation d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une grave myopathie, y compris une rhabdomyolyse, qui peut être plus fréquente lorsque ceux-ci ont été administrés avec des médicaments qui inhibent le système enzymatique cytochrome P-450. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que la pravastatine n'est pas métabolisée de façon cliniquement significative par le cytochrome P450 3A4. Ceci a été démontré dans des études avec des inhibiteurs connus du cytochrome P450 3A4.

Digoxine

La coadministration de digoxine et des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a entraîné une augmentation des concentrations de digoxine à l'état d'équilibre. Les effets possibles de la coadministration de digoxine et de pravastatine ne sont pas connus. Par mesure de précaution, les patients prenant de la digoxine devraient être sous surveillance étroite.

Antipyrine

L'antipyrine était utilisée comme modèle de médicament métabolisé par le système d'enzymes hépatiques microsomaux (système du cytochrome P450 system). La pravastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.

Anticoagulants coumariniques

La pravastatine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur le temps de Quick lorsque administrée, au cours d'une étude, à des sujets âgés normaux stabilisés par la warfarine.

Antiacides et cimétidine

En moyenne, les antiacides (pris une heure avant la pravastatine) réduisent et la cimétidine augmente la biodisponibilité de la pravastatine. Ces changements ne sont pas statistiquement significatifs. On ignore la signification clinique de ces interactions, mais elles sont considérées minimales, à en juger par l'interaction avec les aliments (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacologie humaine).

On ne dispose d'aucune information concernant les interactions avec l'érythromycine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été menée au cours de ces essais cliniques, aucune interaction médicamenteuse remarquable n'a été signalée lorsque la pravastatine était ajoutée aux diurétiques, aux antihypertenseurs, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (l'ECA), aux inhibiteurs calciques, ou à la nitroglycérine.

Propranolol

La coadministration du propranolol et de la pravastatine a réduit les valeurs de l'ASC de 23 % et de 16%, respectivement.

Cyclosporine

Plusieurs études montrent que la cyclosporine semble augmenter la concentration plasmatique de la pravastatine de plusieurs fois.

Lors d'une étude multicentrique, les valeurs de l'ASC de la pravastatine se sont révélées être cinq fois plus élevées en présence de cyclosporine. Il n'y avait aucune accumulation de pravastatine après un dosage répété (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et RÉFÉRENCES).

Macrolides

Les macrolides ont le potentiel d'augmenter l'exposition à la statine lorsque ces deux types de médicaments sont administrés en concomitance. En raison du risque accru de myopathie, la pravastatine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par un antibiotique de la famille des macrolides.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

La pravastatine peut élever les taux de créatine phosphokinase et des transaminases. Ceci devrait être considéré lors d'un diagnostic différentiel de la douleur thoracique chez un patient sous traitement par la pravastatine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard [étant au moins l'équivalent du régime recommandé par l'Adult Treatment Panel III (ATP III TLC diet)] avant de recevoir de la pravastatine et devrait poursuivre ce régime tout au long du traitement par la pravastatine. Lorsqu'approprié, il convient d'instaurer un programme de contrôle du poids et d'exercice physique.

Avant d'amorcer un traitement par la pravastatine, les causes secondaires des élévations des taux plasmatiques des lipides devraient être exclues. Un bilan lipidique devrait également être effectué.

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Hypercholestérolémie et coronaropathie

La dose d'attaque recommandée est de 20 mg une fois par jour, au coucher. Les patients qui requièrent une réduction plus importante du C-LDL peuvent être initiés à 40 mg une fois par jour. La dose de 80 mg une fois par jour devrait être réservée aux patients qui ne peuvent atteindre le but visé par le traitement avec les doses plus faibles. MYLAN-PRAVASTATIN peut être pris sans égard aux repas (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez les patients avec des antécédents de dysfonction rénale ou hépatique significative, on recommande une dose d'attaque de 10 mg par jour.

Traitement concomitant

Certains patients peuvent avoir besoin d'un traitement associé d'un ou de plusieurs hypolipidémiants. L'interaction pharmacocinétique avec la pravastatine administrée en concomitance avec l'acide nicotinique ou le gemfibrozil n'a pas significativement affecté la biodisponibilité de la pravastatine statistiquement parlant. L'utilisation combinée de pravastatine et de fibrates devrait généralement être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Les effets hypolipidémiants de la pravastatine sur le cholestérol total et le cholestérol lié aux lipoprotéines à basse densité sont additifs lorsqu'associés à un chélateur des acides biliaires. Cependant, quand on administre un chélateur des acides biliaires (p.ex. cholestyramine, colestipol) et de la pravastatine, la pravastatine ne devrait pas être administrée en même temps, mais devrait plutôt être prise soit une heure ou plus avant ou au moins quatre heures après la résine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides).

Chez les patients prenant de la cyclosporine, avec ou sans immunosuppresseurs additionnels, le traitement devrait être initié à raison de 10 mg par jour et l'ajustement posologique en vue d'augmenter la dose se doit d'être prudent. La plupart des patients traités par cette association ont reçu une dose maximale de 20 mg/jour de pravastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Autre traitements concomitants, Cyclosporine).

La posologie de MYLAN-PRAVASTATIN devrait être personnalisée selon les taux de C-LDL, les rapports C-total/C-HDL et/ou les taux de TG prélevés en début d'étude dans le but d'atteindre les valeurs de lipides désirées en utilisant la dose la plus faible possible.

SURDOSAGE

On a signalé deux cas de surdosage par la pravastatine. Les deux cas se sont révélés asymptomatiques et n'étaient associés à aucune anomalie des résultats d'analyses en laboratoire.

La prise en charge d'un surdosage consiste en un traitement de soutien visant à soulager les symptômes et l'institution d'une thérapie appropriée. Jusqu'à ce que davantage d'expérience soit disponible, on ne peut recommander une thérapie spécifique en cas de surdosage. L'expérience ne nous permet pas de déterminer si la pravastatine et ses métabolites sont dialysables.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez sans tarder avec le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La pravastatine sodique figure parmi une nouvelle classe de composés hypolipémiants connus sous le nom d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui réduisent la biosynthèse du cholestérol. Ces agents sont des inhibiteurs compétitifs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, l'enzyme catalysant l'étape précoce et cinétiquement limitante de la biosynthèse du cholestérol, la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. La pravastatine est isolée à partir d'une souche de *Penicillium citrinum*. Le principe actif est la forme hydroxy-acide.

La pravastatine produit son effet hypolipémiant de deux façons. Premièrement, en raison de son inhibition réversible de l'activité HMG-CoA réductase, elle effectue des réductions modestes des concentrations intracellulaires de cholestérol. Ceci donne lieu à une augmentation du nombre de récepteurs des lipoprotéines à basse densité (LDL) sur la surface des cellules et une amélioration de la médiation du catabolisme par les récepteurs et de la clearance des LDL en circulation. Deuxièmement, la pravastatine inhibe la production de LDL en inhibant la synthèse hépatique des lipoprotéines à très basse densité (VLDL), le précurseur des LDL.

Des examens épidémiologiques et cliniques ont associé le risque de coronaropathie aux taux élevés du C-total, du C-LDL et des taux réduits de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont considérées comme étant les principaux contributeurs à la maladie. D'autres facteurs, p.ex., des interactions entre les lipides/ lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, ont également été incriminés en relation avec le développement de l'athérosclérose et ses complications chez l'être humain.

Lors d'essais cliniques prospectifs à long terme, le traitement efficace de l'hypercholestérolémie/dyslipidémie a toujours été associé à une diminution du risque de coronaropathie.

Le traitement par la pravastatine a démontré réduire les taux de C-total, de C-LDL, et d'apolipoprotéine B; réduire modérément les taux de C-VLDL et de triglycérides (TG) tout en augmentant, de façon variable les taux de C-HDL et d'apolipoprotéine A. Les essais cliniques suggèrent que les effets de la pravastatine sur la réduction des événements cliniques semblent incorporer la modification du cholestérol et certains mécanismes secondaires.

La pravastatine possède des caractéristiques pharmacocinétiques complexes.

Pharmacologie humaine

Tant chez les volontaires normaux que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, le traitement par la pravastatine sodique a réduit les taux de C-total, de C-LDL, d'apolipoprotéine B, de C-VLDL et des TG, tandis qu'il augmentait les taux de C-HDL et d'apolipoprotéine A. Le mode d'action de la pravastatine sodique est complexe. L'inhibition de la synthèse et/ou sécrétion du VLDL hépatique survient, entraînant une diminution de la formation des précurseurs aux LDL. La réduction des concentrations cellulaires hépatiques du cholestérol, des suites de l'inhibition réversible et spécifique de l'activité de l'HMG-CoA réductase, entraînent une augmentation du taux catabolique fractionnel de l'IDL et du LDL via l'expression accrue des récepteurs LDL sur la surface des cellules hépatiques. Par la combinaison de ceux-ci et possiblement d'autres effets métaboliques inconnus, une diminution du taux sérique du cholestérol s'ensuit.

Pharmacocinétique

Absorption

La pravastatine sodique est administrée par voie orale dans sa forme active. Après l'ingestion orale, la pravastatine est rapidement absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en environ 1 à 1,5 heures. L'absorption moyenne de la pravastatine administrée par voie orale, d'après le recouvrement urinaire du médicament radiomarqué suite à l'administration par voie orale ou intraveineuse est de 34 %; la biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est 17 %. La réponse thérapeutique à la pravastatine est semblable, qu'elle soit prise avec les repas ou une heure avant les repas, même si la présence des aliments dans l'appareil digestif provoque une réduction de la biodisponibilité systémique.

Pourcentage diminution du C-LDL

Pravastatine	10 mg bid	20 mg bid
Avec les repas	- 25 %	- 37 %
Avant les repas *	- 26 %	- 36 %

*Administrée une heure ou plus avant de manger.

Distribution

La pravastatine subit une extraction hépatique importante de premier passage (rapport d'extraction hépatique estimé, 66%), son site d'action primaire, et est excrétée dans la bile. Par conséquent, les niveaux plasmatiques du médicament sont probablement de valeur limitée pour prédire l'efficacité thérapeutique. Néanmoins, la mesure de ces concentrations plasmatiques de pravastatine par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse démontre une proportionnalité à la dose pour l'aire sous la courbe de concentration-temps (ASC) et pour les concentrations plasmatiques maximales et à l'état d'équilibre. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps à l'état d'équilibre et des concentrations plasmatiques maximales (C_{MAX}) ou minimales (C_{MIN}) n'ont démontré aucune accumulation suite à l'administration, une ou deux fois par jour, de comprimés de pravastatine.

Métabolisme

La pravastatine est largement métabolisée. Le principal métabolite est l'isomère 3 α -hydroxy, qui exerce entre un dixième et un quarantième de l'activité inhibitoire de la molécule mère sur l'HMG-CoA réductase.

Excrétion

La pravastatine se lie aux protéines dans une proportion d'environ 50 %. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine se situe entre 1,5 et 2 heures (2,5 - 3 heures chez les hypercholestérolémiques). Environ 20 % de la dose radiomarquée administrée par voie orale est excrétée dans l'urine et 70 % dans les selles.

Après l'administration intraveineuse à des sujets en santé, environ 47 % de la clairance totale du médicament passe par l'excrétion rénale de pravastatine inchangée et environ 53 % est excrété par des voies non rénales, c.-à-d., l'excrétion biliaire et la biotransformation.

Populations et pathologies particulières

Enfants

L'expérience disponible sur l'utilisation des statines chez les enfants est très restreinte (voir RÉFÉRENCES). Il n'y a aucune expérience, à ce jour, relative à l'utilisation de la pravastatine chez ces patients. Le traitement chez ces patients n'est donc pas recommandé pour le moment.

Personnes âgées

Des études sur la pravastatine administrée en tant que dose unique à des hommes ou des femmes âgés en santé (âgés de 65 à 78 ans) ont indiqué une augmentation de 30 – 50 % des concentrations plasmatiques.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

MYLAN-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) devrait être conservé à température ambiante (15-30°C). Protéger contre l'humidité et la lumière. Mettez en lieu sûr de la portée d'enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-PRAVASTATIN 10 mg : Comprimé biconvexe rose de forme rectangulaire à coins arrondis, portant l'inscription gravée ^{PR}"10" sur une face et « G » sur l'autre.

MYLAN-PRAVASTATIN 20 mg : Comprimé biconvexe jaune de forme rectangulaire à coins arrondis, portant l'inscription gravée ^{PR}"20" sur une face et « G » sur l'autre.

MYLAN-PRAVASTATIN 40 mg : Comprimé biconvexe vert de forme rectangulaire à coins arrondis, portant l'inscription gravée ^{PR}"40" sur une face et « G » sur l'autre.

Disponible en flacons de 100 avec déshydratant (comprimés MYLAN-PRAVASTATIN à 10 mg, 20 mg et 40 mg), en flacons de 500 avec déshydratant (comprimés MYLAN-PRAVASTATIN à 20 mg seulement) et en plaquettes alvéolées / cartons 3 x 10 comprimés par carton (comprimés MYLAN-PRAVASTATIN à 10 mg, 20 mg et 40 mg).

Composition

Comprimé à 10 mg :

Chaque comprimé biconvexe rose de forme rectangulaire à coins arrondis pour administration par voie orale renferme 10 mg de pravastatine sodique.

Comprimé à 20 mg :

Chaque comprimé biconvexe jaune de forme rectangulaire à coins arrondis pour administration par voie orale renferme 20 mg de pravastatine sodique.

Comprimé à 40 mg :

Chaque comprimé biconvexe vert de forme rectangulaire à coins arrondis pour administration par voie orale renferme 40 mg de pravastatine sodique.

Ingrédients non médicinaux : cros повідone, laque d'aluminium AD&C bleue # 2 (40 mg seulement), oxyde de fer rouge # 30 (10 mg seulement), oxyde de fer jaune #10 (20 et 40 mg seulement), lactose anhydre et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

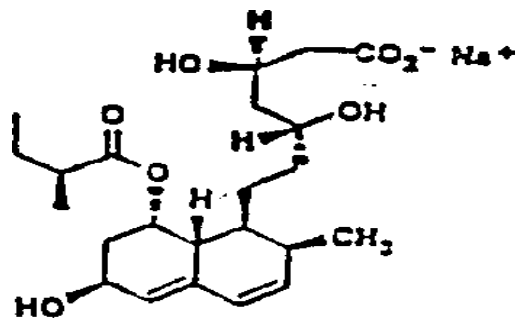
Dénomination commune : Pravastatine sodique

Nom chimique : sel sodique de l'acide dihydroxy-3,5[hydroxy-6 methyl-2[(methyl-2 butyryl) oxy-(5)]-8 hexa-hydro-1,2,6,7,8,8a naphtyl-1-(1s,2s,8s,8ar)]-7heptanoïque -(3r,5r).

Formule moléculaire : $C_{23}H_{35}O_7 \cdot Na$

Masse moléculaire : 446,52 g/mol

Formule développée :



Propriété physicochimique : La pravastatine est une poudre cristalline blanche à blanchâtre qui est librement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le n-octanol, et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile, l'acétone, le chloroforme et l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Comparaison de biodisponibilité

Mylan Pharmaceuticals ULC a mené, en double insu, une étude randomisée, croisée en deux séquences, à dose unique auprès de 52 sujets hommes et femmes normaux, en santé et à jeun pour comparer la bioéquivalence des comprimés ^{Pr} MYLAN-PRAVASTATIN à 40 mg avec celle des comprimés ^{Pr} Pravachol[®] à 40 mg.

Un résumé des données de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous :

Pravastatine (1 x 40 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·hr/mL)	151,41 176,40 (67,78)	144,14 177,34 (74,93)	105,04 %	93,47 % - 118,04 %
ASC _I (ng·hr/mL)	163,05 188,80 (65,36)	156,17 189,49 (72,12)	106,92 %	95,97 % - 119,12 %
C _{max} (ng/mL)	69,56 84,23 (69,53)	64,22 81,33 (70,13)	108,31 %	95,04 % - 123,44 %
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,75-1,50)	1,00 (0,75-3,00)		
T _{1/2} [□] (h)	2,37 (32,27)	2,60 (32,36)		

* Comprimés ^{Pr} Mylan-Pravastatin à 40 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Canada)

† Comprimés ^{Pr} Pravachol[®] à 40 mg (Bristol - Myers Squibb, Canada, achetés au Canada)

§ Exprimé en tant que médian (fourchette) seulement

□ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement

Hypercholestérolémie

La pravastatine sodique est très efficace pour réduire le cholestérol total et le C-LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. Une réponse marquée est observée à l'intérieur d'une semaine et la réponse thérapeutique maximale est généralement atteinte dans les quatre semaines. La réponse est maintenue pendant les périodes de traitement prolongées. De plus, la pravastatine est efficace pour réduire la cause progressive d'athérosclérose et le risque d'événements coronariens, diminuant ainsi la mortalité totale, diminuant les décès attribuables à

une coronaropathie, et diminuant l'incidence d'accident vasculaire cérébrale chez les hypercholestérolémiques atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique. La pravastatine est aussi efficace pour réduire le risque de décès des suites d'une coronaropathie (infarctus du myocarde fatal et mort soudaine) ainsi que l'infarctus du myocarde non fatal, sans qu'il y ait augmentation des décès des suites de causes non cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques n'ayant pas antérieurement subi d'infarctus du myocarde. La réduction du risque est évidente dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement (voir la Figure 1).

Les doses univoquidiennes de pravastatine sont efficaces. Tels que démontrés dans le tableau qui suit, les effets réducteurs sur le C-total et le C-LDL sont pareils, que la pravastatine soit administrée en dose unique ou en doses fractionnées (2 fois par jour). L'administration une fois par jour au coucher semble être marginalement plus efficace que l'administration une fois par jour le matin, peut-être en raison du fait que le cholestérol hépatique est synthétisé principalement la nuit.

Voici les résultats d'une étude multicentrique en double insu comparant la réponse aux régimes posologiques alors que des groupes parallèles ont reçu soit un placebo soit de la pravastatine pendant 8 semaines :

Une fois par jour versus deux fois par jour*

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
40 mg qam	41	- 23 %	- 30 %	+ 4 %	- 11 %
40 mg qpm	33	- 26 %	- 33 %	+ 8 %	- 24 %
20 mg bid	44	- 27 %	- 34 %	+ 8 %	- 25 %

* Les doses au coucher étaient administrées au moins 3 heures après le repas du soir. Les doses au lever étaient administrées au moins 1 heure avant le déjeuner.

Les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (71 % familiale ou familiale combinée, 29 % non-familiale). C-LDL moyen en début de traitement = 6,34 mmol/L (245,4 mg/dL).

Dans des études multicentriques en double insu auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, la pravastatine administrée en doses quotidiennes variant de 5 mg à 80 mg à plus de 1 100 patients a été comparée au placebo. La pravastatine a significativement réduit les taux de C-total et de C-LDL, ainsi que les rapports C-total/C-HDL et C-LDL/C-HDL. De plus, la pravastatine a légèrement augmenté les taux de C-HDL et réduit ceux du C-VLDL et des triglycérides dans le plasma.

Les effets sur les lipides de la réponse à la dose provenant de deux études évaluées après 8 semaines d'administration de pravastatine une ou deux fois par jour sont illustrés dans les tableaux suivants.

Résultats de la réponse à la dose *
(Administration une fois par jour au coucher)

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
5 mg qd	16	- 14 %	- 19 %	+ 5 %	- 14 %
10 mg qd	18	- 16 %	- 22 %	+ 7 %	- 15 %
20 mg qd	19	- 24 %	- 32 %	+ 2 %	- 11 %
40 mg qd	18	- 25 %	- 34 %	+ 12 %	- 24 %

* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (28 % familiale ou familiale combinée, 72 % non-familiale). C-LDL moyen en début de traitement = 5,68 mmol/L (219,6 mg/dL)

Résultats de la réponse à la dose *
(Administration BID – 2 fois par jour)

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
5 mg bid	59	- 15 %	- 20 %	+ 7 %	- 14 %
10 mg bid	53	- 18 %	- 24 %	+ 6 %	- 17 %
20 mg bid	56	- 24 %	- 31 %	+ 5 %	- 17 %

* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (70 % familiale ou familiale combinée, 30 % non-familiale). C-LDL moyen en début de traitement = 6,06 mmol/L (234,5 mg/dL)

La pravastatine est également efficace lorsque administrée avec un chélateur des acides biliaries. Dans une étude portant sur l'administration de la pravastatine, seule ou en association avec la cholestyramine, on a observé des réductions marquées des taux de C-LDL. De plus, la pravastatine atténuait l'augmentation des concentrations de triglycérides observées lorsqu'on utilise la cholestyramine seule. (Les résultats de l'étude cités dans le tableau qui suit devraient être interprétés dans le contexte d'un taux exceptionnellement élevé de conformité des patients avec les chélateurs des acides biliaries [70 % des patients en prenaient 20 ou 24 g par jour]).

Comparaison avec la résine de cholestyramine *

	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
Pravastatine					
20 mg bid	49	- 24 %	- 32 %	+ 6 %	- 10 %
40 mg bid	52	- 30 %	- 39 %	+ 5 %	- 15 %
Résine seule**	41	- 22 %	- 31 %	+ 2 %	+ 16 %
Combinaison					
20 mg bid & Résine**	49	- 38 %	- 52 %	+ 5 %	- 1 %

* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (68 % familiale ou familiale combinée; 32 % non-familial). C-LDL moyen en début de traitement = 6.09 mmol/L (235.3 mg/dL)

** La dose de résine utilisée dans cette étude était de 24 g.

Prévention primaire des événements coronariens

La pravastatine s'est révélée efficace pour réduire le risque de décès des suites d'une coronaropathie, ainsi que le risque d'infarctus du myocarde non fatal, chez les patients hypercholestérolémiques qui n'ont jamais subi un infarctus du myocarde.

Dans l'étude West of Scotland (WOS), l'effet de la pravastatine sur les coronaropathies fatales et non fatales a été évalué chez 6 595 patients. La population-patient était composée d'hommes âgés de 45-64 ans, sans infarctus du myocarde antérieur, et avec des taux de C-LDL entre 4 - 6.7 mmol/L (156 - 254 mg/dL). Dans cette étude randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, les patients recevaient les soins d'usage, y compris les conseils en matière de régime, et soit 40 mg de pravastatine par jour (n = 3 302) ou un placebo (n = 3 293) pour une durée médiane de 4,8 années.

La pravastatine a significativement réduit le risque de décès des suites d'une coronaropathie, ainsi que le risque d'infarctus du myocarde non fatal, de 31 % (248 patients dans le groupe placebo [décès des suites d'une coronaropathie = 44, infarctus du myocarde non-fatal = 204] vs 174 patients dans le groupe pravastatine [décès des suites d'une coronaropathie = 31, infarctus du myocarde non-fatal = 143], p = 0,0001). Telle que démontrée dans la figure ci-après, la divergence des courbes du taux cumulatif des événements pour ce paramètre devient apparente après environ 6 mois de traitement. Cette réduction était semblable et significative pour toute la gamme des valeurs de cholestérol LDL enregistrées en début de traitement avec une réduction du risque de l'ordre de 37 % pour le cholestérol LDL de 4 - 4.8 L (156 - 188 mg/dL) (p = 0,003) et une réduction du risque de l'ordre de 27 % pour le cholestérol LDL de 4,9 - 6,7 mmol/L (189 - 254 mg/dL) (p = 0,03). Cette réduction était également semblable et significative pour tous les groupes d'âge étudiés avec une réduction du risque de 40 % pour les patients de moins de 55 ans (p = 0,002) et une réduction du risque de 27 % pour les patients de 55 ans et plus (p = 0,009).

Décès des suites d'une coronaropathie ou infarctus du myocarde non fatal

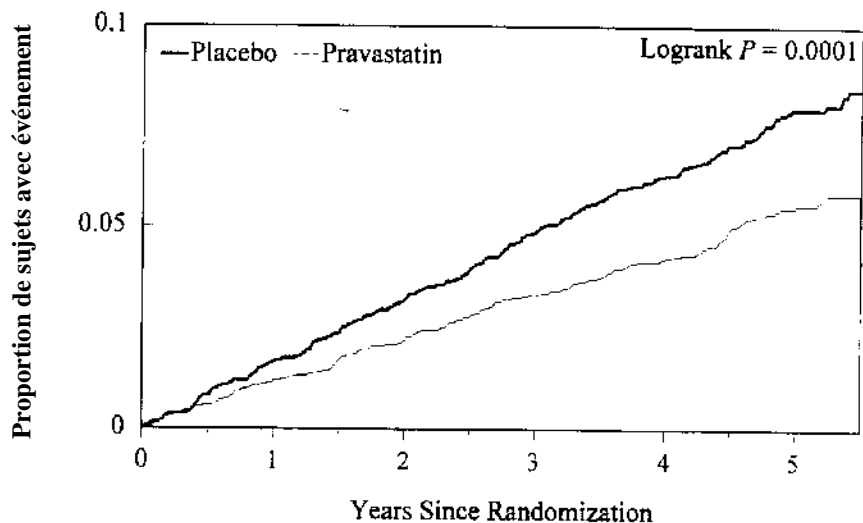


Figure 1

Coronary Heart Disease Death or Nonfatal Myocardial Infarction

La mortalité cardiovasculaire totale était réduite de 32 % (73 vs 50, $p = 0,03$) et l'ensemble de la mortalité de 22 % (135 vs 106, $p = 0,051$). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement quant à la mortalité non cardiovasculaire, y compris les décès attribuables au cancer. La pravastatine réduisait aussi le risque de devoir subir une revascularisation myocardique (pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne) de 37 % (80 vs 51 patients, $p = 0,009$) et une angiographie coronarienne de 31 % (128 vs 90, $p = 0,007$).

L'étude West of Scotland excluait les femmes, les sujets âgés et la plupart des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF). Par conséquent, on n'a pu déterminer jusqu'à quel point les observations de l'étude WOS peuvent être extrapolées à ces sous-populations de patient hypercholestérolémiques.

- Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, une réduction optimale du cholestérol [Nombre d'années depuis la randomisation] binée chez la majorité des patients (voir RÉFÉRENCES), (pour l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Utilisation dans les cas d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote).
- Parce que l'information concernant les patients souffrant d'hyperlipidémie familiale combinée n'est pas disponible dans l'étude WOS, l'effet de la pravastatine dans ce sous-groupe de patients dyslipidémiques à haut risque n'a pu être évalué.

Prévention secondaire des événements cardiovasculaires

La pravastatine s'est révélée efficace pour réduire le risque de mortalité totale, les décès des suites d'une coronaropathie, les événements coronariens récurrents (y compris l'infarctus du myocarde), la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou des accidents ischémiques transitoires (AIT), le besoin de subir une chirurgie de revascularisation myocardique et les cas d'hospitalisation chez les patients avec des antécédents de soit un infarctus du myocarde ou une angine de la poitrine instable.

Dans l'étude LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*), l'effet de la pravastatine, à raison de 40 mg par jour, a été évalué chez 9 014 hommes et femmes avec des taux sériques élevés de cholestérol (en début d'étude, C-total = 155-271 mg/dL [4,0-7,0 mmol/L]; C-total médian = 218 mg/dL [5,66 mmol/L]; C-LDL médian = 150 mg/dL [3,88 mmol/L]), et qui avaient subi soit un infarctus du myocarde ou avaient été hospitalisés pour une angine de poitrine instable au cours des 3-6 mois précédents. Des patients dont les taux de triglycérides variaient grandement ont été inclus (≤ 443 mg/dL [5,0 mmol/L]) et la participation n'était pas restreinte par les taux de cholestérol HDL en début d'étude. En début d'étude, 82 % des patients recevaient de l'aspirine, 47 % recevaient des bêtabloquants, et 76 % recevaient des antihypertenseurs. La participation des patients à cette étude multicentrique en double insu, contrôlée par placebo, a duré une moyenne de 5,6 ans (médian = 5,9 ans).

Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque de décès des suites d'une coronaropathie de 24 % ($p=0,0004$). Le risque d'événements coronariens (soit décès des suites d'une coronaropathie ou d'un infarctus du myocarde) était significativement réduit de 24 % ($p<0,0001$) chez les patients traités par la pravastatine. Le risque d'infarctus du myocarde, fatal ou non fatal, était réduit de 29 % ($p<0,0001$). La pravastatine a réduit le risque de mortalité totale de 23 % ($p<0,0001$) et celui de la mortalité cardiovasculaire de 25 % ($p<0,0001$). Le risque de subir une revascularisation myocardique (pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée) était significativement réduit de 20 % ($p<0,0001$) chez les patients traités par la pravastatine. La pravastatine a aussi significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral 19 % ($p=0,0477$). L'effet de la pravastatine sur la réduction des événements liés à une coronaropathie était constant, sans égard à l'âge, au sexe ou au statut diabétique. Parmi les patients qui se qualifiaient avec des antécédent d'infarctus du myocarde, la pravastatine a significativement réduit le risque de mortalité totale et d'infarctus du myocarde, fatal ou non fatal (réduction du risque de mortalité totale = 21 %, $p = 0,0016$; réduction du risque pour l'infarctus du myocarde fatal ou non fatal = 25 %, $p = 0,0008$). Parmi les patients qui se qualifiaient avec des antécédents d'hospitalisation pour une angine de poitrine instable, la pravastatine a significativement réduit le risque de mortalité totale et d'infarctus du myocarde fatal ou non fatal (réduction du risque pour la mortalité totale = 26 %, $p = 0,0035$; réduction pour l'infarctus fatal ou non fatal = 37 %, $p = 0,0003$).

Dans l'étude CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) l'effet de 40 mg par jour de pravastatine sur les décès des suites d'une coronaropathie et sur l'infarctus du myocarde non fatal a été évalué chez 4 159 hommes et femmes dont les taux sériques de cholestérol étaient normaux (C-total moyen en début d'étude = 209 mg/dL [5,4 mmol/L]), et qui avait subi un infarctus du myocarde

dans les 3-20 mois précédant l'étude. Au début de l'étude, 83 % des patients recevaient de l'aspirine, 55 % avaient subi une ACTP/pontage aorto-coronarien, 40 % recevaient des bêtabloquants, 82 % étaient sous médication antihypertensive. Les patients participaient à cette étude en double insu et contrôlée par placebo pendant une moyenne de 4,9 ans. Le traitement par la pravastatine réduisait significativement le taux d'événements coronariens récurrents (soit le décès des suites d'une coronaropathie ou un infarctus du myocarde non fatal) de 24 % (274 patients avec événements [13,3 %] dans le groupe placebo vs 212 patients [10,4 %] dans le groupe recevant la pravastatine, $p=0,003$). La réduction du risque pour ce paramètre combiné était significatif tant chez les hommes que chez les femmes; chez les femmes, la réduction du risque était de 43 % ($p=0,033$). Le risque de devoir subir une chirurgie de revascularisation (pontage aorto-coronarien ou angioplastie coronarienne transluminale percutanée) était significativement réduit de 27 % ($p<0,001$) chez les patients traités par la pravastatine (391 [19,6 %] vs 294 [14,2 %] patients). Le pravastatine a également significativement réduit le risque d'accident vasculaire cérébral de 32 % ($p=0,032$), et d'accident vasculaire cérébrale ou d'accident ischémique transitoire (AIT) combinés de 26 % (124 [6,3 %] vs 93 [4,7 %] patients, $p=0,025$).

Progression de la maladie athérosclérotique

Dans deux essais contrôlés [PLAC I, PLAC II] chez des patients atteints d'hypercholestérolémie modérée et de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, la pravastatine était efficace pour réduire la progression de l'athérosclérose, telle qu'évaluée par l'angiographie quantitative de l'ultrason en mode-B. Cet effet peut être associé à une amélioration des paramètres coronariens (infarctus du myocarde fatal ou non fatal). Aucune différence n'a été détectée sur le plan de la mortalité totale tout au long du traitement en double insu de 3 ans.

Dans l'étude PLAC I (*Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries*), un essai multicentrique de 3 ans, randomisé, et contrôlé par placebo auprès de 408 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée (valeurs de C-LDL en début d'étude = 3,37 – 4,92 mmol/L (130-190 mg/dL)) et de coronaropathie, le traitement par la pravastatine a réduit le taux de rétrécissement du diamètre du lumen de l'artère coronarienne tel que déterminé par l'angiographie quantitative. Les analyses des événements cardiovasculaires cliniques révélaient un effet favorable du traitement par la pravastatine sur les événements qui se sont manifestés > 90 jours après la randomisation, ainsi que pour les événements à partir du moment de la randomisation. Cet effet n'était pas accompagné d'une amélioration du paramètre de la mortalité totale. Dans l'étude PLAC II (*Pravastatin Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries*), un essai de 3 ans, contrôlé par placebo, mené auprès de 151 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée (fourchette des valeurs de C-LDL en début d'étude = 3,76 – 4,92 mmol/L (145-190 mg/dL)) et d'athérosclérose des artères coronarienne et carotide, le traitement par la pravastatine a significativement réduit le taux de progression de l'athérosclérose dans l'artère carotide, tel que mesuré par l'ultrason en mode-B. Le taux de progression de l'épaisseur intima-média moyenne-maximale n'a pas été réduit de façon significative. Il y a eu diminution de l'incidence d'événements coronariens dont la signification est limitée. On n'a observé aucune différence de la mortalité totale tout au long des 3 années de traitement en double insu.

Greffe d'organe plein

On n'a observé aucune myopathie dans les essais cliniques impliquant un total de 100 patients greffés (76 cardiaques et 24 rénaux) traités en concomitance pendant 2 ans par la pravastatine (10 - 40 mg) et la cyclosporine, dont certains recevaient aussi d'autres immunosuppresseurs. De plus, dans les essais cliniques impliquant des petits nombres de patients traités par la pravastatine, en association avec la niacine, il n'y a eu aucun rapport de myopathie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition sélective cellulaire/tissulaire de la synthèse du cholestérol

Les études *in vitro* et animales ont démontré que la pravastatine, un inhibiteur hydrophile sélectif de l'HMG-CoA réductase qui agit sur les tissus, de façon à ce que l'activité inhibitrice soit plus importante dans les tissus qui présentent les taux les plus élevés de synthèse du cholestérol, tels que le foie et l'iléum.

Dans les suspensions d'hépatocytes de rat fraîchement isolés et dans des cultures d'hépatocytes de rat d'un jour, la pravastatine sodique a démontré une inhibition puissante d'incorporation de ^{14}C dans le cholestérol. Dans des cultures sur fibroblastes du derme humain et d'autres types de cellules non hépatiques, la pravastatine a inhibé la synthèse du cholestérol 400 fois moins que dans les hépatocytes.

L'accumulation de pravastatine marquée au ^{14}C était proportionnelle à la concentration et au temps dans les hépatocytes et à peine détectables dans les fibroblastes.

Dans des tranches de tissu provenant de rats ayant reçu des doses orales de pravastatine sodique, la synthèse du cholestérol a été inhibé à plus de 90 % dans les tranches de foie et de l'ileum et ce pourcentage était substantiellement plus faible ou carrément indétectable dans les tranches des autres tissus, tels que la prostate, les testicules et les surrénales.

Dans le cristallin du rat intact, la pravastatine sodique a inhibé la synthèse du cholestérol 10 fois moins que dans le foie des mêmes animaux. L'inhibition de la synthèse de stérol dans les cellules épithéliales du cristallin dérivées de la souris et du lapin était 400 à 1500 fois moindre que dans les hépatocytes de rat.

Spécificité en tant qu'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

L'incorporation de mévalonate marqué au ^{14}C , le produit de réaction de l'HMG-CoA réductase dans les stérols, n'était pas affectée dans les hépatocytes, les fibroblastes ou les cellules CHO (cellules d'ovaire de hamster chinois) à des concentrations de pravastatine sodique au moins 20 fois plus élevées que celles qui ont inhibé l'incorporation d'acétate marqué au ^{14}C dans le cholestérol.

À des concentrations 500 fois plus élevées que celles qui ont inhibé l'incorporation d'acétate dans le cholestérol, la pravastatine sodique n'a pas altéré le taux d'incorporation de l'acétate marquée au ^{14}C dans les cellules totales des phospholipides dans les hépatocytes et la distribution du médicament radiomarqué entre les classes distinctes des phospholipides. La pravastatine sodique n'a pas réduit le taux d'incorporation de l'acétate ^{14}C dans les triglycérides. Ces résultats démontrent que la pravastatine n'agit pas plus loin que la synthèse du mévalonate dans le parcours du stérol et qu'elle n'inhibe pas, non plus, les enzymes nécessaires pour la biosynthèse de deux autres classes principales de lipides.

L'action inhibitrice de la pravastatine sur l'enzyme HMG-CoA réductase était 10^6 fois plus grande que celle démontrée par la pravastatine pour l'HMG-CoA lyase. Le site actif de cet enzyme, qui emploie également l'HMG-CoA comme substrat, ne reconnaît pas la pravastatine.

Pharmacologie générale

L'effet de la pravastatine sodique sur les principaux systèmes physiologiques et tissus isolés et ses agonistes et ses effets antagonistes envers les principaux transmetteurs neurohumoraux ou l'histamine, les effets comportementaux, le seuil convulsif et les effets spécifiques aux tissus ou à certaines activités ont été évalués chez les animaux ou dans des préparations de tissus *in vitro*. Exception faite d'une inhibition modérée de sécrétion gastrique à la dose de 300 mg/kg chez les rats, la pravastatine sodique n'avait aucun effet dans aucun de ces tests pharmacologiques, même à des doses de 1000 mg/kg chez certaines espèces.

Pharmacocinétique

Des études chez les rats, les chiens et les humains ont démontré que la pravastatine sodique administrée par voie orale a une faible biodisponibilité en raison de l'extraction hépatique importante de premier passage. Par conséquent, la majeure partie d'une dose orale de pravastatine sodique est livrée directement au foie, le principal site d'activité pharmacologique.

La liaison de la pravastatine aux protéines plasmatiques est relativement faible chez les rats, les chiens, les singes et les humains. Les concentrations les plus élevées de pravastatine marquée ^{14}C ont été observées dans les organes excrétoires et dans le système gastro-intestinal chez les rats (N=3-5), un chien et un singe. Des tendances métaboliques semblables et une excrétion fécale appréciable chez les rats, les chiens, les singes et l'homme étaient également mises en évidence dans ces études.

Les chiens sont uniques à comparé à toutes les autres espèces étudiées, y compris l'homme, de par leur exposition systémique beaucoup plus grande à la pravastatine. Les données pharmacocinétiques provenant d'une étude sur des chiens auxquels on administrait une dose de 1,1 mg/kg (comparable à une dose de 40 mg chez les humains) ont démontré que l'élimination de la pravastatine est plus lente chez les chiens que chez les humains. La biodisponibilité absolue est deux fois plus élevée chez les chiens que chez les humains et on estime que l'extraction rénale et hépatique de la pravastatine est d'environ un dixième et la moitié, respectivement, lorsque comparée à celle des humains. Lorsqu'on a comparé les concentrations plasmatiques ou sériques

de la pravastatine chez les rats, les chiens, les lapins, les singes et les humains, l'exposition chez les chiens était, d'après les valeurs de C_{MAX} et de l'ASC, dramatiquement plus élevée. La valeur d'ASC moyenne chez l'homme à la dose thérapeutique de 40 mg est à environ 100 fois moins que chez le chien à la dose sans effet de 12,5 mg/kg, et environ 180 fois moins que chez les chiens à la dose seuil de 25 mg/kg pour hémorragie cérébrale.

Transfert placentaire

De faibles niveaux de radioactivité ont été observés dans les fœtus des rates dosées oralement par la pravastatine sodique radiomarquée. On a également retrouvé de la pravastatine sodique sécrétée dans le lait des rates.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe (N)	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M (50)	Orale	10590
	F (50)		8939
Souris	M (50)	i.v.	2114
	F (50)		2011
Souris	M (50)	s.c.	2975
	F (50)		3667
Rat	M (20)	Orale	> 12000
	F (20)		> 12000
Rat	M (50)	i.v.	443
	F (50)		440
Rat	M (50)	s.c.	3172
	F (50)		4455
Chien	M (4)	Orale	> 800

Les signes de toxicité chez les souris étaient : activité réduite, respiration irrégulière, ptose, larmolement, selles molles, diarrhée, abdomen taché d'urine, ataxie, comportement rampant, perte du réflexe de redressement, hypothermie, incontinence urinaire, horripilation, convulsions et/ou prostration.

Les signes de toxicité chez les rats étaient : selles molles, diarrhée, activité réduite, respiration irrégulière, démarche dandinante, ataxie, perte du réflexe de redressement et/ou perte de poids.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

Le spectre des effets produits par la pravastatine chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les singes démontré dans le tableau suivant n'est pas inattendu, en raison de la magnitude des posologies employées et de la puissance de la pravastatine contre l'HMG-CoA réductase.

Organes-Cibles Observés dans les Études Menées sur les Animaux

Organe	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe
Foie, effet néoplasique	-	+	-	-	-
Foie, effet non néoplasique	+	+	+	-	+
Rein	-	-	+	-	+
Muscle squelettique	-	+	+	-	-
Encéphale	-	-	-	+	-

+ = Organe affecté d'une façon quelconque par le traitement médicamenteux

- = Aucun effet observé dans cet organe pour ces espèces

Sur une base de mg/kg, les lapins semblent être plus sensibles aux effets néphrotoxiques de la pravastatine sodique que les singes, la seule autre espèce à exhiber une toxicité rénale. Chez les lapins, une dysfonction rénale et des effets hépatiques ont été observés à des doses ≥ 25 mg/kg/jour. Chez les singes, l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité sont survenues à des doses de 100 mg/kg/jour. La dose seuil pour la toxicité rénale chez les lapins est 31 fois plus élevée que la dose maximale chez l'être humain.

Changements indésirables significatifs

	Pravastatine	
	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
Souris		
Nécrose de cellules isolées dans le foie	40	20
Augmentation de l'activité sérique des transaminases	20	10
Rats		
Tumeurs hépatiques	100	40
Petits foyers d'altérations hépatocellulaires	30	12
Augmentation de l'activité des transaminases	100	50
Myolyse du muscle squelettique	400	250
Lapins		
Décès	400	100
Nécrose hépatocellulaire	100	25
Dégénération des tubules rénaux	25	6,25
Myolyse du muscle squelettique	100	25
Augmentation de l'activité sérique des transaminases	100	25
Chiens		
Décès	25	12,5
Hémorragie cérébrale	25	12,5
Singes		
Décès	200	100
Nécrose hépatocellulaire	100	50
Dégénération des tubules rénaux	100	50
Augmentation de l'activité sérique des transaminases	100	50

Des observations dignes de mention dans ces études incluaient divers degrés d'hépatotoxicité chez toutes les espèces étudiées, une toxicité rénale chez les lapins et les singes, des lésions musculosquelettiques chez les lapins, des symptômes du SNC et des décès des suites d'une hémorragie cérébrale chez les chiens, et une incidence accrue de lésions hépatiques et de signes de carcinome hépatocellulaire (ce dernier à 100 mg/kg) chez les rats traités pendant 2 ans. Dans tous les cas, ces changements sont survenus uniquement aux doses quotidiennes de 20 mg/kg ou plus (plus de 25 fois la dose maximale pour les humains).

Les observations des études de toxicité chronique chez les chiens sont détaillées dans les pages suivantes.

Espèce/ Souche	Sexe	N/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'adm.	Durée	Effets
Toxicité subaiguë						
Chien Beagle	M F	3 3	0, 12,5, 50 ou 200	Orale (capsule)	5 sem.	200 mg/kg : Un chien est mort et 4 chiens ont été sacrifiés entre les jours 11 et 22 après avoir présenté ataxie et/ou convulsions, salivation, incontinence urinaire et/ou défécation. Lésions ecchymotiques (foyers hémorragiques) dans l'encéphale.
Chien Beagle	M F	6 6	0 or 100 (2M, 2F témoins) (4M, 4F traités)	Orale (capsule)	13 sem.	100 mg/kg : Un décès (F) au jour 42 précédé par une diminution marquée d'activité, salivation abondante et vomissements. Hémorragie de la diapédèse et dégénération des cellules endothéliales veinulaires chez une F et chez la F qui est morte.
Toxicité chronique						
Chien Beagle	M F	4M, 4F à 12,5 et 25 - 6M, 6F à 0, 50 et 100	0, 12,5, 25, 50 ou 100	Orale (capsule)	2 ans	25 mg/kg : Deux F sacrifiées pendant les semaines 60 et 61. Une avait des lésions correspondant à une coagulopathie idiopathique. L'autre présentait des signes cliniques de toxicité du SNC avant le sacrifice ainsi que des lésions au cerveau ¹ . 50 mg/kg : Tous les chiens présentaient des signes de toxicité du SNC; 5/6 chiens avaient des lésions au cerveau ¹ . 100 mg/kg : Trois M et 5 F sont morts ou ont été sacrifiés entre les semaines 2 et 24. Un M est mort à la semaine 76. Tous les chiens présentaient des signes cliniques de toxicité du SNC avant la mort/le sacrifice. Neuf/neuf chiens avaient des lésions au cerveau ¹ .

1 Les lésions au cerveau (principalement dans les lobes piriformes) étaient caractérisées par des hémorragies discrètes et multifocales capillaires, périvasculaires et veinulaires. Dans les cas de lésions plus graves, on a observé un nombre accru d'hémorragies périvasculaires focales et un début de changements dégénératifs associés des neutrophiles, y compris la vacuolisation, l'œdème et une légère infiltration des neutrophiles. Les éléments

vasculaires plus gros n'étaient pas impliqués. Il n'y avait aucun changement endothélial vasculaire, d'après les études microscopique à la lumière et aux électrons.

Toxicité chronique (suite)

Chez les chiens, la pravastatine sodique était toxique aux doses élevées et causait des hémorragies cérébrales avec des signes cliniques de toxicité aiguë au niveau du SNC (p.ex. ataxie, convulsions). Une relation dose-réponse par rapport à l'incidence de la toxicité du SNC était clairement évidente. Chez les chiens, la dose seuil pour la toxicité du SNC est de 25 mg/kg. La forte exposition systémique de la pravastatine administrée par voie orale chez les chiens (se référer à PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique) peut être reliée à une plus grande biodisponibilité et une élimination plus lente de la pravastatine et joue probablement un rôle important dans le développement de lésions du SNC présentes chez le chien.

À ce jour, on n'a observé aucune hémorragie cérébrale dans aucune autre espèce de laboratoire et la toxicité du SNC chez les chiens peut représenter un effet qui est spécifique à l'espèce.

Reproduction et tératologie

Mis à part la légère toxicité maternelle chez les lapines à 50 mg/kg et chez les rates à 1000 mg/kg, il n'y avait aucune observation liée au traitement.

Chez les lapins et les rats, aux doses supérieures à 60 et 600 fois, respectivement, la dose maximale pour les humains, la pravastatine sodique n'a exercé aucun effet indésirable sur la reproduction à travers la génération F1 chez les rats et n'a causé aucune anomalie fœtale ou anatomique à travers la génération F1 chez les lapins et la génération F2 chez les rats.

Cancérogénicité et mutagenèse

Chez les souris et les rats traités pendant 21 mois à raison de doses orales environ 12 et 25 fois la dose maximale pour les humains, respectivement (c.-à-d. 20 mg/kg par jour et 40 mg/kg par jour), la pravastatine sodique s'est révélée être non cancérogène. Après 86 et 104 semaines d'administration chez les souris et les rats, respectivement, de doses orales équivalentes à environ 60 fois la dose maximale chez les humains (c.-à-d. 100 mg/kg par jour), une augmentation statistiquement significative a été observée chez les rats mâles seulement.

Dans des tests de mutagenèse *in vivo* avec des doses i.p. atteignant jusqu'à 1400 mg/kg et dans des tests de mutagenèse *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 10000 ug/mL ou plaque, la pravastatine sodique s'est avérée être non mutagène.

La pravastatine s'est révélée être non génotoxique.

RÉFÉRENCES

1. Brown W.V., Goldberg I.J., Ginsberg H.N. Treatment of Common Lipoprotein Disorders
Prog Cardiovasc Dis 27 (1): 1-20, 1984
2. Byington R.P., Jukema J.W., Salonen J.T., Pitt B., Bruschke A.V., Hoen H., Furberg C.D., Mancini J.
Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the pravastatin atherosclerosis intervention program.
Circulation 92: 2419 - 2425, 1995
3. Crouse J.R. et al.
Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC II) Am J Cardiol 75: 455-459, 1995
4. Crouse J.R., Byington R.P., Bond M.G., Espeland M.A., Sprinkle J.W., McGovern M., Furberg C.D.
Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries: Design Features of a Clinical Trial with Carotid Atherosclerosis Outcome
Controlled Clinical Trials 13: 495-506, 1992
5. Decoulx E., Millaire A., DeGroot P., Mahieux G., Ducloux G.
Rhabdomyolysis Due to Pravastatin and Type I Macrocreatine Kinase
Ann. Cardiol. Angeiol. 42(5): 267-269, 1993
6. Dobs A.S., Sarma P.S., Schteingart D.
Long-Term Endocrine Function in Hypercholesterolemic Patients Treated With Pravastatin, a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor
Metabolism 42: 1146-1152, 1993
7. East C, Bilheimer DW, Grundy SM.
Combination Drug Therapy for Familial Combined Hyperlipidemia
Ann Int. Med 109(1):25-32, 1988
8. Edelman S., Witztum J.L.
Hyperkalemia during treatment with HMG-CoA reductase inhibitor
New Eng J Med 320: 1219, 1989
9. Endo A.
Compactin (ML-236B) and Related Compounds as Potential Cholesterol-Lowering Agents that Inhibit HMG-CoA Reductase
J Med Chem 28 (4): 401-405, 1985

10. Eptastatin Sodium
Drugs Future 12 (5): 437-442, 1987
11. Folkers K., Langsjoen P., Willis R., Richardson P., Xia L.J., Ye C.Q., Tamagawa H.
Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans.
Proc. nat. Acad. Sci. 87(22): 8931-8934, 1990
12. Furberg C.D. et al.
Pravastatin, Lipids and Major Coronary Events
Am J Cardiol 73: 1133-1134, 1994
13. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A., Lippa S., Liccioli L., et al.
Evidence of Plasma CoQ10 Lowering Effect by HMG CoA Reductase Inhibitor. Double-Blind Placebo Control Study
J Clin Pharmacol 33: 226-229, 1993
14. Goto Y.
The Profile of an HMG-CoA Reductase Inhibitor, CS-514 (SQ 31,000) In: Drugs Affecting Lipid Metabolism; R. Paoletti et al (eds)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 247-250, 1987
15. Grundy S.M.
HMG-CoA Reductase Inhibitors for Treatment of Hypercholesterolemia
New Eng J Med 319 (1): 24-33, 1988
16. Halkin A.
HMG-CoA Reductase Inhibitor-Induced Impotence
Ann Pharmacother 30:192, 1996
17. Hoeg J.M., Brewer H.B.
3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors in the Treatment of Hypercholesterolemia
JAMA 258 (24): 3532-3536, 1987
18. Hunninghake D.B., Stein E.A., Mellies M.J.
Effects of One Year Treatment with Pravastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor, on Lipoprotein A
J Clin Pharmacol 33: 574-580, 1993

19. Hunninghake D.B., Goldberg A.C., Insull W., Juo P., Mellies M., Pan H.Y.
Pravastatin: A Tissue-Selective Once Daily HMG-CoA Reductase Inhibitor in the Treatment of Primary Hypercholesterolemia
J Am Coll Cardiol 11 (2) (Suppl. A): 8A, 1988
20. Illingworth D.R. Drug Therapy in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Am. J. Cardiol. 1993; 72: 54D - 58D
21. Kazumi T., Yoshino G., Kasama T., Iwatani I., Iwai M., Morita S., Baba S.
Effects of CS-514, a New Inhibitor of HMG-CoA Reductase, on Plasma Lipids, Lipoproteins and Apoproteins in Patients with Primary Hypercholesterolemia
Horm Metabol Res 18: 654-655, 1986
22. Kliem V., Wanner C., Eisenhauer T., Obricht C.J., Doll R., Boddaert M., O'Grady P., Krekler M., Mangold B., Christians U.
Comparison of Pravastatin and lovastatin in renal transplant patients receiving cyclosporin.
Transplant Proc. 28(6): 3126-3128, 1996
23. Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results: I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering
JAMA 251: 351-374, 1984
24. Mabuchi H., Takeda R.
Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase: Compactin and its Analogues
In: Pharmacological Control of Hyperlipidemia: Proceedings of an International Telesymposium on Hyperlipidaemia. J.R. Prous Science Publishers; Barcelona, Spain, pp 251-266, 1986
25. Mabuchi H., Kamon N., Fujita H., Michishita I., Takeda M., Kojinami K., Hoh H., Wakasugi T., Takeda R.
Effects of CS-514 on Serum Lipoprotein Lipid and Apolipoprotein Levels in Patients with Familial Hypercholesterolemia
Metabolism 36 (5): 475-479, 1987
26. Mabuchi H., Kamon N., Fujita H., Michishita I., Takeda M., Kajinami K., Itoh H., Wakasugi T., Takeda R.
Long-Term Effects of CS-514 on Serum Lipoprotein Lipid and Apolipoprotein Levels in Patients with Familial Hypercholesterolemia
In: Drugs Affecting Lipid Metabolism; R. Paoletti et al (eds)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 261-268, 1987

27. Mabuchi H., Fujita H., Michishita I. et al
Effects of CS-514 (eptastatin), an Inhibitor of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A-
(HMG-CoA) Reductase, on Serum Lipid and Apolipoprotein Levels in Heterozygous
Familial Hypercholesterolemia Patients Treated by Low Density Lipoprotein (LDL)-
Apheresis *Atherosclerosis* 72: 183-188, 1988
28. Mellies M.J., DeVault A.R., Kassler-Taub K., McGovern M.E., Pan H.Y.
Pravastatin Experience in Elderly and Non-Elderly Patients
Atherosclerosis 101: 97-110, 1993
29. Mishkel M.
Drug Treatment of Hypercholesterolemia
Drug Protocol 3 (1): 9-17, 1988
30. Nakaya N., Homma Y., Tamachi H., Goto Y.
The Effect of CS-514, an Inhibitor of HMG-CoA Reductase, on Serum Lipids on Healthy
Volunteers
Atherosclerosis 61: 125-128, 1986
31. Nakaya N., Homma Y., Tamachi H., Shigematsu H., Hata Y., Goto Y.
The Effect of CS-514 on Serum Lipids and Apolipoproteins in Hypercholesterolemic
Subjects
JAMA 257 (22): 3088-3093, 1987
32. Nakaya N. and Goto Y.
Effect of CS-514 on Hypercholesterolemic Patients
In: *Drugs Affecting Lipid Metabolism*; R. Paoletti et al (eds)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 274-277, 1987
33. Pan H.Y., Willard D.A., Funke P.T., McKinstry D.
The Clinical Pharmacology of SQ 31,000 (CS-514) in Healthy Subjects
In: *Drugs Affecting Lipid Metabolism*; R. Paoletti et al (eds)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 255-259, 1987
34. Perault M.C., Ladouch-Bures L., Dejean C., Delauney C., Pouget Abadie J.F., Vandel B.
Rhabdomyolyse associée à la prise de pravastatine (Vasten)
Thérapie 48: 483-501, 1993
35. Saku K. et al
Long-Term Effects of CS-514 (HMG-CoA Reductase Inhibitor) on Serum Lipids,
Lipoproteins, and Apolipoproteins in Patients with Hypercholesterolemia
Curr Ther Res 42 (3): 491-500, 1987

36. Saito Y., Goto Y., Nakaya N. et al
Dose-Dependent Hypolipidemic Effect of an Inhibitor of HMG-CoA Reductase, Pravastatin (CS-514) in Hypercholesterolemic Subjects. A Double-Blind Test
Atherosclerosis 7: 205-211, 1988
37. Scanu A.M.
Lipoprotein(a) as a Cardiovascular Risk Factor
Trends Cardiovasc Med 1: 294-299, 1991
38. Shephard J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., Macfarlane P.W., McKillop J.H., Packard C.J.
Prevention of Coronary Heart Disease Using Pravastatin in Hypercholesterolemic Men
NEJM 333(20): 1301 - 1307, 1995
39. Smith G.D., Song F., Sheldon T.A.
Cholesterol Lowering and Mortality: The Importance of Considering Initial Level of Risk
Br Med J 306: 1367-1371, 1993
40. Stein E.A.
Treatment of Familial Hypercholesterolemia with Drugs in Children
Arteriosclerosis Suppl. I, 9: I-145 - I-151, 1989
41. Tobert J.A.
New Developments in Lipid-Lowering Therapy: The Role of Inhibitors of Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Reductase
Circulation 76 (3): 534-538, 1987
42. Tsujita Y., Kuroda M., Shimada Y., Tanzawa K., Arai M., Kaneko I., Tanaka M., Masuda H., Tarumi C., Watanabe Y., Fujii S.
CS-514, a Competitive Inhibitor of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase: Tissue-Selective Inhibition of Sterol Synthesis and Hypolipidemic Effect on Various Animal Species
Biochim Biophys Acta 877: 50-60, 1986
43. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group
A Coronary Primary Prevention Study of Scottish Men Aged 45-55 Years: Trial Design
J Clin Epidemiol 45, No. 8, 849-860, 1992
44. The WOSCOPS Study Group
Screening Experience and Baseline Characteristics in the West of Scotland Coronary Prevention Study
Am J Cardiol 76: 485-491, 1995

45. Yamamoto A., Yokoyama S., Yamamura T.
Combined Drug Treatment and Plasmapheresis for Familial Hypercholesterolemia
In: Pharmacological Control of Hyperlipidemia: Proceedings of an International
Telesymposium on Hyperlipidaemia. J.R. Prous Science Publishers; Barcelona, Spain, pp
333-342, 1986
46. Yamamoto A., Yokoyama S., Yamamura T.
Intensive Drug Treatment for Familial Hypercholesterolemia
In: Drugs Affecting Lipid Metabolism; R. Paoletti et al (eds)
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp 269-273, 1987
47. Yoshimura N., Takahiro O. et al
The Effects of Pravastatin on Hyperlipidemia in Renal Transplant Recipients
Transplantation 53: 94-99, 1992
48. Yoshino G., Kazumi T., Iwai M., Kasama T., Iwatani I., Matsuba K., Inui A., Venoyama R.,
Yokono K., Otsuki M., Baba S.
CS-514 Suppresses Plasma Triglyceride in Hypertriglyceridemic Subjects Without
Modifying a Lipoprotein Structural Model
Horm Metabol Res 19: 513-514, 1987
49. Yoshino G., Kazumi T., Iwai M., Iwatani I., Matsuba K., Kasama T., Matsushita M., Otsuki
M., Baba S.
Effects of CS-514 on Plasma Lipids and Lipoprotein Composition in Hypercholesterolemic
Subjects
Atherosclerosis 71: 95-101, 1986.
50. ^{Pr} PRAVACHOL[®], Bristol-Myers Squibb Canada, Monographie de Produit: 20 mars 2017,
no. de contrôle : 200020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-PRAVASTATIN Pravastatine sodique

Ce dépliant est la Partie III d'une « Monographie de produit » en trois parties, publiée lorsque la vente de MYLAN-PRAVASTATIN a été autorisée au Canada et est rédigé spécifiquement pour le consommateur. Ce dépliant est un résumé et ne contient pas toutes les informations relatives à MYLAN-PRAVASTATIN. Communiquez avec votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-PRAVASTATIN est disponible seulement sur ordonnance par votre médecin. Il est utilisé comme adjuvant au régime alimentaire médicalement recommandé et étroitement supervisé pour le traitement à long terme de l'hypercholestérolémie et non en tant que substitut à un tel régime. On a démontré pouvoir réduire les chances de subir une première ou deuxième crise cardiaque, ou un AVC, et possiblement aider à prévenir la maladie cardiaque si elle est conséquent au blocage des artères par le cholestérol ou à la progression lente d'athérosclérose (durcissement) des artères qui alimentent votre cœur, communément appelée maladie coronarienne ou coronaropathie. De plus, dépendamment de votre état de santé générale, votre médecin peut recommander un régime approprié d'exercices, de contrôle du poids et d'autres mesures.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-PRAVASTATIN réduit le niveau de cholestérol, surtout le cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL), dans le sang. MYLAN-PRAVASTATIN réduit la production de cholestérol par le foie et incite certains changements quant au transport et à la disposition du cholestérol dans le sang et dans les tissus.

Personnes qui ne devraient pas prendre ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-PRAVASTATIN si :

- Vous êtes enceinte, puisque son utilisation pendant la grossesse peut faire du tort au bébé à naître. Seules les patientes qui ont très peu de chance de concevoir peuvent être candidates au traitement par MYLAN-PRAVASTATIN. Si une grossesse se présentait en cours de traitement, on doit cesser de prendre MYLAN-PRAVASTATIN et en informer son médecin.
- Vous savez que vous êtes allergique à la pravastatine ou à un des ingrédients non-médicinaux de MYLAN-PRAVASTATIN vous avez une maladie du foie. Vous avez moins de 18 ans. L'innocuité de la

pravastatine n'a pas été établie chez les patients de ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicamenteux est :

Pravastatine sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

Crospovidone, lactose anhydre, laque d'aluminium AD&C bleue #2 (40 mg seulement), oxyde de fer rouge 30 (10 mg seulement), oxyde de fer jaune #10 (20 et 40 mg seulement), et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés à 10 mg, à 20 mg, et à 40 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Utilisez seulement tel que spécifié. Ne modifiez pas la posologie sauf si votre médecin l'ordonne. Vérifiez avec votre médecin avant d'interrompre la médication, car une augmentation des taux de lipides sanguins pourrait en résulter.

Avant de prendre MYLAN-PRAVASTATIN, avisez votre médecin ou pharmacien si vous :

- allaitez ou avez l'intention d'allaiter,
- souffrez de troubles thyroïdiens,
- avez des antécédents familiaux de troubles musculaires,
- avez déjà souffert, dans le passé, de troubles des muscles (douleur, sensibilité au toucher), suite à l'utilisation d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ("statine") telle que l'atorvastatine (Lipitor®)¹, la fluvastatine (Lescol®)², la lovastatine (Mevacor®)³, la pravastatine (Pravachol®)⁴, rosuvastatine (Crestor®)⁵ ou la simvastatine (Zocor®)³, ou si vous avez développé une intolérance allergique à celles-ci,
- souffrez de troubles hépatiques ou rénaux,
- êtes diabétique,
- avez subi une chirurgie ou autre blessure des tissus,
- faites des exercices physiques très rigoureux,
- faites une consommation excessive d'alcool,
- avez 65 ans ou plus

¹ Lipitor® est une marque déposée de Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

² Lescol® est une marque déposée de Sandoz Canada Inc.

³ Mevacor® and Zocor® sont des marques déposées de Merck & Co., Inc.

⁴ Pravachol® est une marque déposée de Bristol-Myers Squibb Company utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

⁵ Crestor® est une marque déposée d'IPR Pharmaceuticals Inc.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Grossesse

Avant d'utiliser ce médicament, discutez des points suivants avec votre médecin :

- Les composés de cholestérol sont des éléments essentiels au développement d'un fœtus.
- Les médicaments réducteurs de cholestérol peuvent nuire au fœtus. Si vous êtes en âge de procréer, discutez avec votre médecin des risques potentiels pour le fœtus et de l'importance des méthodes de contraception.
- MYLAN-PRAVASTATIN ne doit pas être utilisé par les femmes enceintes. Si vous tombez enceinte, cessez immédiatement son utilisation et parlez-en à votre médecin.

Une légère augmentation de la glycémie peut survenir pendant le traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ("statine"). Discutez avec votre médecin à propos du risque de diabète.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

MYLAN-PRAVASTATIN peut interagir avec d'autres médicaments, y compris ceux que vous prenez sans ordonnance. Vous devez aviser votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments, avec ou sans ordonnance, produits naturels et suppléments que vous prenez ou prévoyez prendre avant de prendre MYLAN-PRAVASTATIN.

Vous devez aviser votre médecin si vous prenez d'autres réducteurs de cholestérol tels que les fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe. Si vous prenez ces médicaments en même temps que MYLAN-PRAVASTATIN vous pouvez accroître vos risques de myopathie (maladie musculaire accompagnée de douleurs ou faiblesse).

Si vous prenez une résine fixatrice des acides biliaires (telle que la cholestyramine ou le colestipol), votre médecin vous recommandera de prendre MYLAN-PRAVASTATIN au moins une heure avant ou au moins quatre heures après la résine. Les prendre simultanément réduit les quantités de MYLAN-PRAVASTATIN dans le sang, le rendant ainsi moins efficace.

Si vous prenez de la cyclosporine, il se peut que votre médecin doive ajuster votre dose de MYLAN-PRAVASTATIN.

Si vous prenez certains antibiotiques (comme l'azithromycine ou la clarithromycine) pour traiter une infection, le médecin devra probablement adapter la dose de MYLAN-PRAVASTATIN.

La consommation excessive d'alcool devrait être évitée lorsque vous prenez MYLAN-PRAVASTATIN. Avisez votre médecin si vous buvez *trois* consommations ou plus par jour.

- Ne modifiez pas la posologie sauf si un médecin le recommande.
- MYLAN-PRAVASTATIN devrait être administré en une seule dose au coucher, tel que prescrit par votre médecin.
- Votre médecin effectuera un suivi clinique de votre état de santé et vous serez soumis à des analyses sanguines, à intervalles réguliers. Il est important de respecter les rendez-vous d'examen tels que prévus. Soyez minutieux dans la gestion de vos rendez-vous.
- Avisez votre médecin si une maladie se développe en cours de traitement avec MYLAN-PRAVASTATIN et si vous prenez un nouveau médicament, avec ou sans ordonnance. S'il vous faut des soins médicaux pour d'autres raisons, informez le médecin traitant que vous prenez MYLAN-PRAVASTATIN,
- Avisez votre médecin si vous prévoyez subir une chirurgie majeure ou si vous avez été victime d'une blessure sévère,
- Avisez votre médecin de toute douleur musculaire, sensibilité au toucher ou faiblesse qui surviendrait pendant le traitement avec MYLAN-PRAVASTATIN (voir EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE).

Dose habituelle chez l'adulte:

La posologie initiale recommandée est de 20 mg une fois par jour, au coucher. Les patients nécessitant une forte dose pour réduire leur cholestérol peuvent commencer à 40 mg une fois par jour. La posologie à 80 mg une fois par jour devrait être réservée aux patients qui n'obtiennent pas les résultats escomptés avec les posologies plus faibles. MYLAN-PRAVASTATIN peut être administré sans tenir compte des repas.

Surdose :

Il n'existe aucune thérapie spécifiquement recommandée pour traiter une surdose de MYLAN-PRAVASTATIN.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires possibles comprennent :

- douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausées, indigestion
- maux de tête, étourdissements
- éruptions cutanées
- toux persistante

- troubles du sommeil, insomnie, cauchemars
- troubles sexuels
- dépression, anxiété, nervosité

Effets musculaires

Des effets secondaires tels que des douleur musculaire, une maladie des muscles accompagnée de douleurs ou faiblesse, la rhabdomyolyse (une maladie entraînant l'atrophie musculaire), sensibilité au toucher associée, et de rares cas de rhabdomyolyse menant à l'insuffisance rénale ont été signalés avec d'autres médicaments de cette classe, connue en tant qu'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ("statine"), y compris MYLAN-PRAVASTATIN.

Puisque dans de rares occasions, ces réactions sont graves, vous devriez communiquer rapidement avec votre médecin si vous ressentez un des effets secondaires énumérés dans le tableau ci-dessous.

MYLAN-PRAVASTATIN peut aussi causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer les analyses sanguines et interprétera leurs resultants

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	- douleur musculaire que vous ne pouvez vous expliquer	✓	
	- sensibilité ou faiblesse musculaire ou crampes musculaires	✓	
	- faiblesse généralisée, particulièrement si vous ne vous sentez pas bien (c'est-à-dire, présence de fièvre ou de fatigue)	✓	
	- urine brunâtre ou décolorée	✓	
- Troubles du			✓

	foie (douleur abdominale haute, urines foncées, démangeaisons, nausées ou vomissements, perte d'appétit, selles pâles jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux) -Toux et/ou essoufflement		✓	
	- Grave réaction cutanée accompagnée de fièvre, de douleur dans la bouche ou dans la gorge, de cloques et/ou de desquamation de la peau ou des muqueuses			✓
Peu-Fréquents	- Réaction allergique : rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	- Problèmes de mémoire : mauvaise mémoire, oublis, confusion, perte de mémoire	✓		
Courant	- Problèmes de vision, vision trouble		✓	
Inconnu	Augmentation de la glycémie : mictions fréquentes, soif et faim	✓		
	- Douleur à la poitrine		✓	

Celle-ci ne constitue pas la liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu pendant la prise de MYLAN-PRAVASTATIN, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.



Mylan Pharmaceuticals ULC
Toronto Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca

COMMENT LE CONSERVER

MYLAN-PRAVASTATIN doit être conservé à la température ambiante (15-30°C). Gardez à l'abri de l'humidité et de la lumière. Mettez en lieu sûr de la portée d'enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- **Faire une déclaration en ligne au MedEffet;**
- **Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou**
- **Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :**
 - **Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789**
 - **Adresse postale :**
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca

On peut obtenir la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC
Toronto Etobicoke, Ontario M8Z 2S6.

Émis : le 12 mai 2017