

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ PRAVASTATIN TABLETS

(Comprimés de pravastatine BP)

10 mg, 20 mg et 40 mg

Pravastatine sodique

Régulateur du métabolisme des lipides

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de préparation :
25 Septembre 2017

Date de révision :
20 Avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation: 248212

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	19
SURDOSAGE	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	37
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	38

Pr SANDOZ PRAVASTATIN TABLETS
(Comprimés de pravastatine BP)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 10, à 20 et à 40 mg	Croscarmellose sodique, jaune D & C no. 10 (comprimés à 40 mg), FD & C bleu no. 1 (comprimé à 40 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 10 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 20 mg), lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone. Voir Formes posologiques, Composition et le Conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le traitement par des agents modifiant les taux lipidiques devrait être considéré comme l'un des éléments d'une intervention chez les sujets présentant plusieurs facteurs de risque et un risque accru de maladie vasculaire athéroscléreuse, due à la dyslipidémie. Sandoz Pravastatin Tablets (pravastatine sodique) devrait être utilisé en association avec une diétothérapie pauvre en matières grasses saturées et en cholestérol lorsque la réponse à la diétothérapie et aux interventions non pharmacologiques seules s'est avérée inadéquate.

Hypercholestérolémie

Sandoz Pravastatin Tablets est indiqué comme adjuvant au régime alimentaire [étant au moins l'équivalent du régime recommandé par l'Adult Treatment Panel III (ATP III TLC diet)] pour réduire les taux élevés de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (du type IIa et IIb), lorsque la réponse à la diétothérapie et aux autres interventions non pharmacologiques seules s'est avérée inadéquate.

Avant d'amorcer le traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, il faudrait écarter les causes secondaires d'hypercholestérolémie, comme l'obésité, un diabète sucré mal équilibré,

l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, les dysprotéïnémies, la maladie hépatique occlusive, une autre pharmacothérapie et l'alcoolisme et, avant d'envisager l'administration de Sandoz Pravastatin Tablets, s'assurer que, chez le patient en question, les taux élevés de cholestérol total sont dus à des taux sériques élevés de C-LDL. Il faudrait effectuer un bilan lipidique incluant les taux de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de triglycérides (TG).

Chez les patients dont les-taux de triglycérides total est inférieurs à 4,52 mmol/l (400 mg/dl), on peut estimer le taux de C-LDL à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{C-LDL (mmol/l)} = \text{C-total} - [(0,37 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$
$$\text{C-LDL (mg/dl)} = \text{C-total} - [(0,16 \times \text{triglycérides}) + \text{C-HDL}]$$

Lorsque le taux de triglycérides total dépasse 4,52 mmol / l (400 mg / dl), cette équation donne des résultats moins exacts. On doit alors établir le taux de C-LDL par ultracentrifugation.

Comme les autres hypolipidémians, Sandoz Pravastatin Tablets n'est pas indiqué si l'hypercholestérolémie est due à une hyperalphalipoprotéïnémie (taux élevé de C-HDL). On n'a pas évalué l'efficacité de la pravastatine dans les cas où l'anomalie principale est l'élévation des taux de chylomicrons, de VLDL ou de LDL (à savoir, présence d'une hyperlipoprotéïnémie ou d'une dyslipoprotéïnémie du type I, III, IV ou V).

Prévention primaire des épisodes coronariens

Chez les patients hypercholestérolémiques ne présentant pas de signes cliniques manifestes de coronaropathie, Sandoz Pravastatin Tablets est indiqué dans :

- la réduction du risque d'infarctus du myocarde;
- la réduction du besoin de recourir à des interventions de revascularisation du myocarde;
- la réduction du risque de mortalité totale en diminuant le nombre de décès par maladie cardiovasculaire.

Prévention secondaire des épisodes cardiovasculaires

Chez les patients présentant un taux de cholestérol total normal à modérément élevés et des signes cliniques manifestes de coronaropathie, Sandoz Pravastatin Tablets est indiqué dans

- la réduction du risque de mortalité totale
- la réduction du risque de décès par coronaropathie
- la réduction du risque d'infarctus du myocarde
- la réduction du besoin de recourir à une intervention de revascularisation du myocarde
- la réduction du risque d'accident vasculaire cérébral et d'accès ischémique transitoire (AIT)
- la réduction du nombre total de jours d'hospitalisation.

Des études ont également permis de constater que la pravastatine sodique, administré dans le cadre d'une stratégie thérapeutique visant à abaisser les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL aux taux désirés, ralentit l'évolution de l'athérosclérose chez des patients souffrant de coronaropathie. Lors de deux études portant sur ce type de patients¹ (c'est-à-dire faisant l'objet d'une intervention de prévention secondaire), la pravastatine sodique, administré

en monothérapie, a ralenti l'évolution de l'athérosclérose, évaluée par angiographie quantitative et par échographie bidimensionnelle. Cet effet peut être associé à une amélioration des points d'aboutissement coronariens (infarctus du myocarde d'issue fatale ou non fatale). Toutefois, lors de ces études, aucun effet n'a été observé sur la mortalité, toutes causes confondues (voir ESSAIS CLINIQUES - Évolution de l'athérosclérose).

Pédiatrie (< 16 ans):

De plus, aucune étude n'a été menée jusqu'à présent sur l'utilisation de pravastatine sodique chez ces patients. Par conséquent, il n'est pas recommandé pour l'instant d'administrer ce traitement à des enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans):

L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients de plus de 65 ans indique un élargissement de l'aire sous la courbe. Par mesure de précaution, il faudrait administrer au départ la dose la plus faible (voir RÉFÉRENCES).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient.

Affection hépatique évolutive ou élévation persistante et inexpliquée des taux sériques de transaminase de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Femmes enceintes et allaitantes

Le cholestérol et d'autres substances résultant de la biosynthèse du cholestérol sont essentiels au développement du fœtus (notamment à la synthèse des hormones stéroïdes et des membranes cellulaires). Puisque les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine sodique, diminuent la synthèse du cholestérol et probablement celle d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, ils peuvent s'avérer nuisibles pour le fœtus s'ils sont administrés pendant la grossesse. Sandoz Pravastatin Tablets devrait être administré aux femmes en âge de procréer seulement si ces patientes ne deviendront vraisemblablement pas enceintes et si elles ont été informées des effets nuisibles possibles. Si une patiente devient enceinte pendant son traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, on devrait cesser immédiatement l'administration du médicament et la mettre au courant des risques possibles pour le fœtus. L'athérosclérose étant une maladie chronique, l'interruption du traitement hypolipidémiant au cours de la grossesse ne devrait avoir que peu de répercussions sur les résultats d'un traitement prolongé de l'hypercholestérolémie primaire (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Grossesse, Allaitement).

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Effets musculaires

On a signalé lors de l'administration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, incluant la pravastatine sodique, des élévations des taux de créatine-phosphokinase ([fraction MM] de la CPK).

Chez les patients traités par la pravastatine sodique, on a également signalé des effets sur les muscles squelettiques tels que la myalgie, la myopathie et, rarement, la rhabdomyolyse.

On a signalé des cas de faiblesse musculaire et de rhabdomyolyse chez des patients recevant en concomitance d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et l'itraconazole et la cyclosporine.

On devrait soupeser les bienfaits et les risques de l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec les médicaments immunosuppresseurs, les fibrates, l'érythromycine, les agents antifongiques systémiques de type azole ou la niacine administrée à des doses hypolipidémiantes.

Lors de l'administration de la pravastatine sodique et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, on a signalé de rares cas de rhabdomyolyse accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à une myoglobulinurie.

Des cas de foulure et de déchirure musculaires, y compris des cas de rupture musculaire, ont été signalés lors de l'administration de la pravastatine sodique.

On devrait considérer la présence d'une myopathie, définie par des douleurs musculaires ou une faiblesse musculaire en association avec un taux de créatine-phosphokinase (CPK) dépassant dix fois la limite supérieure de la normale, chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité ou une faiblesse musculaire et/ou une élévation marquée du taux de CPK. On devrait prévenir les patients qu'ils doivent signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, particulièrement si elle est associée à un malaise ou à de la fièvre. Chez les patients qui manifestent des signes ou des symptômes évoquant la myopathie, on devrait déterminer leur taux de CPK. Il faudrait interrompre le traitement par Sandoz Pravastatin Tablets si l'on note une élévation marquée du taux de CPK ou si l'on diagnostique ou soupçonne une myopathie.

Comme lors de l'administration d'autres statines, le risque de myopathie, incluant la rhabdomyolyse, peut être fortement accru lors d'un traitement immunosuppresseur concomitant, par exemple par la cyclosporine, et d'un traitement concomitant par le gemfibrozil, l'érythromycine ou la niacine (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Lors d'études cliniques menées chez de petits groupes de patients traités par Sandoz Pravastatin Tablets et un immunosuppresseur, un dérivé de l'acide fibrique ou la niacine, on n'a observé aucun cas de myopathie (voir ESSAIS CLINIQUES).

L'administration de fibrates en monothérapie est parfois associée à la myopathie. Lors d'une étude clinique portant sur un traitement associant la pravastatine (40 mg / jour) et le gemfibrozil (1 200 mg / jour), on n'a signalé aucun cas de myopathie, bien qu'on ait observé une tendance à l'élévation du taux de CPK et aux symptômes musculosquelettiques. On devrait en général éviter l'association

pravastatine et fibrates.

On ne possède pas de données sur le traitement associant la pravastatine et l'érythromycine.

Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse: On devrait prescrire Sandoz Pravastatin Tablets, tout comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse. Voici ces facteurs:

- Antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire due à la prise d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Usage concomitant d'un fibrate ou de la niacine
- Hypothyroïdie non maîtrisée
- Alcoolisme
- Exercices physiques excessifs
- Vieillesse (> 65 ans)
- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète accompagné d'une modification des tissus adipeux du foie
- Chirurgie et traumatismes
- Santé fragile
- Cas où il y a un risque d'élévation du taux plasmatique de l'ingrédient actif

On devrait interrompre temporairement le traitement par la pravastatine sodique 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).

De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire, une myopathie autoimmune associée avec l'usage des statines, ont été signalés. La myopathie nécrosante à médiation immunitaire se caractérise par:

- une faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux de créatinine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine
- une biopsie musculaire présentant une myopathie nécrosante sans inflammation significative
- une amélioration avec des agents immunosuppresseurs

Dysfonctionnement hépatique

On a associé l'administration des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase à des anomalies biochimiques de la fonction hépatique. Tout comme dans le cas des autres agents hypolipémiants, comprenant les résines non absorbables qui fixent les acides biliaires (chélateurs), on a noté, au cours du traitement par la pravastatine, des élévations des taux d'enzymes hépatiques inférieures à trois fois la limite supérieure de la normale. La signification de ces modifications, qui se manifestent habituellement au cours des premiers mois qui suivent le début du traitement, reste inconnue. Lors des études cliniques, chez la majorité des patients traités par la pravastatine, ces

valeurs accrues ont chuté aux taux antérieurs au traitement malgré la poursuite du traitement à la même dose.

Lors des études cliniques, on a observé chez 6 des 1 142 (0,5 %) patients traités par la pravastatine des élévations persistantes marquées (supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale) du taux de transaminases sériques (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les élévations se sont habituellement manifestées de trois à douze mois après le début du traitement par Sandoz Pravastatin Tablets (pravastatine sodique). Ces élévations n'ont pas été reliées à des signes et des symptômes cliniques de maladie hépatique et elles ont habituellement chuté aux taux antérieurs au traitement lorsqu'on a arrêté l'administration du médicament. Des patients ont rarement présenté des anomalies persistantes marquées pouvant éventuellement être attribuables au traitement. Lors de la plus vaste étude de longue durée, contrôlée par placebo, portant sur la pravastatine (Pravastatin Primary Prevention Study/WOSCOPS), aucun patient présentant une fonction hépatique normale après 12 semaines de traitement (n = 2 875 patients traités par la pravastatine) n'a connu des élévations subséquentes du taux d'ALAT dépassant trois fois la limite supérieure de la normale, lors de deux mesures consécutives. Deux de ces 2 875 patients traités par la pravastatine (0,07 %) et un des 2 919 patients sous placebo (0,03 %) ont connu des élévations des taux d'ASAT dépassant trois fois la limite supérieure de la normale lors de deux mesures consécutives au cours des 4,8 années de l'étude (durée médiane du traitement).

Il faudrait effectuer chez tous les patients des tests de l'exploration de la fonction hépatique, à la visite initiale et 12 semaines après le début du traitement ou après l'augmentation de la dose. Il faudrait accorder une attention particulière aux patients dont les taux de transaminases s'élève. On devrait répéter dans ce cas les tests de l'exploration de la fonction hépatique afin de confirmer cette élévation et pratiquer par la suite la surveillance à des intervalles plus fréquents. **Il faudrait interrompre le traitement si les élévations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) sont d'au moins trois fois la limite supérieure de la normale et si elles persistent.**

De rares cas d'insuffisance hépatique, mortelle ou non, ont été rapportés au cours de traitements par des statines, y compris pravastatine sodique, 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 Sandoz Pravastatin Tablets, 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 Sandoz Pravastatin Tablets.

On devrait administrer Sandoz Pravastatin Tablets, ainsi que les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, avec prudence chez les patients qui consomment de grandes quantités d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Une maladie hépatique évolutive ou des élévations inexplicables des taux de transaminases sériques constituent des contre-indications à l'administration de Sandoz Pravastatin Tablets; si ces troubles se manifestent en cours de traitement, il faudrait interrompre la médication.

Généralités

Avant de commencer le traitement par Sandoz Pravastatin Tablets (pravastatine sodique), il faudrait essayer de corriger l'hypercholestérolémie par une diétothérapie appropriée, l'exercice et la perte

pondérale chez les patients obèses ou qui souffrent d'embonpoint et de traiter les troubles sous-jacents (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE). Il faudrait prévenir les patients qu'ils doivent signaler à tous les médecins qu'ils consulteront ultérieurement qu'ils ont suivi un traitement par la pravastatine sodique.

La pravastatine peut élever les taux de créatine-phosphokinase et de transaminases. On devrait tenir compte de cet effet possible lors du diagnostic différentiel des douleurs thoraciques chez un patient traité par la pravastatine.

Effet sur le cristallin

Les données actuelles, provenant d'études cliniques, n'indiquent pas que la pravastatine exerce des effets nocifs sur le cristallin de l'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

On n'a pas évalué la pravastatine chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, une forme rare d'hypercholestérolémie. La plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont moins efficaces ou inefficaces chez ce sous-groupe de patients hypercholestérolémiques (voir RÉFÉRENCES).

Effet sur les lipoprotéines (a)

Chez certains patients, l'effet bénéfique de l'abaissement des taux de cholestérol total et de C - LDL peut être partiellement atténué par une élévation concomitante du taux de lipoprotéines (a) [Lp(a)]. On poursuit actuellement les recherches pour essayer d'élucider la signification des variations des Lp(a). Par conséquent, jusqu'à ce qu'on puisse obtenir de plus amples renseignements à ce sujet, on conseille, chaque fois que cela est possible, de mesurer les taux sérique de Lp(a) chez les patients prenant la pravastatine (voir RÉFÉRENCES).

Effet sur le taux de CoQ10 (ubiquinone)

On a observé une diminution importante de courte durée du taux plasmatique de CoQ10 chez les patients traités par pravastatine sodique. Des études cliniques de plus longue durée ont également montré une réduction du taux sérique d'ubiquinone au cours du traitement par la pravastatine et par d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. La signification clinique d'un déficit prolongé possible en CoQ10, induit par les statines, n'a pas encore été établie. Toutefois, on n'a signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone dans le myocarde peut entraîner un dysfonctionnement cardiaque chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque limite (voir RÉFÉRENCES).

Carcinogénèse

Une étude de 21 mois, menée sur des souris, avec des doses de pravastatine de 10 à 100 mg / kg par jour, administrées par voie orale, n'a mis en évidence aucun potentiel carcinogène. Lors d'une étude de deux ans menée sur des rats, on a observé une élévation significative sur le plan statistique de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les rats mâles qui ont reçu 100 mg / kg par jour de pravastatine (60 fois la dose maximale administrée chez les humains). On n'a observé cette modification ni chez les rats mâles qui ont reçu 40 mg / kg par jour (25 fois la dose recommandée chez les humains) ou moins, ni chez les femelles à aucune des doses.

Hypersensibilité

Lors de l'administration de la lovastatine, on a signalé quelques rares cas de syndrome apparent d'hypersensibilité, caractérisé par au moins l'un des troubles suivants : anaphylaxie, angio- œdème, syndrome lupoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, test positif de recherche des anticorps antinucléaires, vitesse de sédimentation globulaire accrue, arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre et malaise.

Bien qu'on n'ait pas encore décrit le syndrome d'hypersensibilité comme tel, dans de rares cas, l'éosinophilie et des éruptions cutanées semblent être induites par le traitement par pravastatine sodique. En cas d'hypersensibilité soupçonnée, il faut interrompre l'administration de Sandoz Pravastatin Tablets. Informer le patient qu'il doit rapidement signaler tous les signes d'hypersensibilité comme l'angio-œdème, l'urticaire, la photosensibilité, la polyarthralgie, la fièvre, les malaises.

Système endocrinien

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase altèrent la synthèse du cholestérol et, par le fait même, pourraient en théorie atténuer la production de stéroïdes par les surrénales ou les gonades.

Lors d'une étude de longue durée portant sur la fonction endocrinienne de patients hypercholestérolémiques, pravastatine sodique n'a exercé aucun effet sur les concentrations basales et stimulées de cortisol ni sur la sécrétion d'aldostérone. Bien qu'on n'ait signalé aucune modification de la fonction testiculaire, on a observé des résultats conflictuels lors de l'analyse de la motilité des spermatozoïdes après l'administration de pravastatine sodique. On a signalé un cas d'impuissance réversible chez un homme de 57 ans recevant 20 mg par jour de pravastatine et du métoprolol (voir RÉFÉRENCES). On n'a pas réussi à établir un lien de cause à effet entre le traitement par Sandoz Pravastatin Tablets et ce phénomène. D'autres études sont nécessaires pour clarifier les effets des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sur la fertilité masculine. De plus, les effets, s'il en existe, sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les femmes préménopausées sont inconnus.

Les patients traités par Sandoz Pravastatin Tablets qui ont manifesté un dysfonctionnement endocrinien sur le plan clinique devraient subir une évaluation appropriée. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre agent pour abaisser les taux de cholestérol des patients qui prennent d'autres médicaments (par exemple, du kétoconazole, de la spironolactone ou de la cimétidine) qui pourraient 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

Des doses plus élevées (40 mg / jour) de pravastatine, nécessaires chez certains patients souffrant d'hypercholestérolémie grave, sont associées à des taux plasmatiques accrus de ce médicament. **Il faudrait administrer la pravastatine avec précaution chez ces patients, s'il s'agit en même temps de personnes âgées ou de sujets qui souffrent d'insuffisance rénale grave** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Populations particulières

Femmes enceintes

L'administration de Sandoz Pravastatin Tablets est contre-indiquée pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

On n'a pas établi l'innocuité de cet agent chez les femmes enceintes. Bien que la pravastatine ne se soit avérée tératogène ni chez les rates, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg par jour, ni chez les lapines, à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par jour, il ne faudrait administrer Sandoz Pravastatin Tablets aux femmes en âge de procréer que s'il est vraisemblablement peu probable que ces patientes deviennent enceintes et si on les a informées des dangers possibles. Si la grossesse intervient au cours du traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, il faut interrompre l'administration et aviser de nouveau les patientes des risques possibles pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Une quantité négligeable de pravastatine est excrétée dans le lait maternel. À cause du risque de réactions indésirables chez les nourrissons, il faudrait interrompre l'allaitement ou interrompre l'administration d' Sandoz Pravastatin Tablets.

Pédiatrie (< 16 ans)

On possède peu de données sur l'administration des statines chez les enfants (voir RÉFÉRENCES). De plus, aucune étude n'a été menée jusqu'à présent sur l'utilisation de Sandoz Pravastatin Tablets chez ces patients. Par conséquent, il n'est pas recommandé pour l'instant d'administrer ce traitement à des enfants.

Gériatrie (≥ 65 ans)

L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients de plus de 65 ans indique un élargissement de l'aire sous la courbe. Aucune élévation de la fréquence des réactions indésirables n'a été signalée lors de ces études ni lors d'autres études menées chez des patients de ce groupe d'âge. Par mesure de précaution, il faudrait administrer au départ la dose la plus faible (voir RÉFÉRENCES).

Les personnes âgées peuvent être davantage prédisposées à la myopathie (voir MISES EN GARDE

ET PRÉCAUTIONS- Effets musculaires - Facteurs prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse).

Usage chez les insuffisants rénaux

Aucune étude n'a été menée sur l'administration de la pravastatine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Par mesure de précaution, il faudrait administrer à ces patients la dose la plus faible (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La pravastatine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables, habituellement transitoires, ont été de légers à modérés. Les effets indésirables qui ont été observés ou signalés lors des études de courte et de longue durée sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Études contrôlées de courte durée

Le tableau suivant présente tous les épisodes cliniques indésirables (sans égard à leur imputabilité) qui ont été signalés chez plus de 2 % des patients traités par la pravastatine lors d'études contrôlées par placebo d'une durée allant jusqu'à quatre mois; on y indique aussi le pourcentage de patients chez lesquels on croit que ces réactions étaient liées ou probablement liées au médicament.

Épisodes indésirables chez plus de 2 % des patients recevant de 10 à 40 mg de pravastatine dans le cadre d'études de courte durée, contrôlées par placebo

Appareil ou système / effets	Ensemble des effets		Effets attribués au médicament à l'étude	
	Pravastatine (n = 900) % de patients	Placebo (n = 411) % de patients	Pravastatine (n = 900) % de patients	Placebo (n = 411) % de patients
<i>Cœur</i>				
Douleurs thoraciques de nature cardiaque	4,0	3,4	0,1	0
<i>Peau</i>				
Éruption cutanée	4,0*	3,4	0,1	0,9
Nausées/vomissements	7,3	7,1	2,9	3,4
Diarrhée	6,2	5,6	2,0	1,9

Appareil ou système / effets	Ensemble des effets		Effets attribués au médicament à l'étude	
	Pravastatine (n = 900) % de patients	Placebo (n = 411) % de patients	Pravastatine (n = 900) % de patients	Placebo (n = 411) % de patients
Douleurs abdominales	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>Effets généraux</i>				
Fatigue	3,8	3,4	1,9	1,0
Douleurs thoraciques	3,7	1,9	0,3	0,2
Grippe	2,4*	0,7	0	0
<i>Appareil musculosquelettique</i>				
Douleurs localisées	10,0	9,0	1,4	1,5
Myalgie	2,7	1,0	0,6	0
<i>Système nerveux</i>				
Céphalées	6,2	3,9	1,7*	0,2
Étourdissements	3,3	3,2	1,0	0,5
<i>Appareil génito-urinaire</i>				
Anomalie des voies urinaires	2,4	2,9	0,7	1,2
<i>Appareil respiratoire</i>				
Rhume	7,0	6,3	0	0
Rhinite	4,0	4,1	0,1	0
Toux	2,6	1,7	0,1	0

* Différence statistiquement significative vs le placebo

Lors de deux études contrôlées d'une durée moyenne de 8,6 mois, l'innocuité et la tolérabilité de la pravastatine sodique, à une dose de 80 mg, ont été similaires à celles de pravastatine sodique à des doses plus faibles, sauf chez 4 des 464 patients prenant la dose de 80 mg de pravastatine qui ont présenté une seule élévation du taux de CPK (créatine-phosphokinase) > 10 X LSN (limite supérieure de la normale) comparativement à aucun des 115 patients prenant 40 mg de pravastatine.

Études prolongées et contrôlées, portant sur la morbidité et la mortalité

Lors de sept études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo, menées chez plus de 21 500 patients sous pravastatine (n = 10 784) ou sous placebo (n = 10 719), l'innocuité et la tolérabilité dans le groupe prenant la pravastatine ont été comparables à celles observées dans le groupe sous placebo. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 années, tandis que le reste des patients ont été suivis pendant au moins deux ans.

Les effets indésirables cliniques, qu'ils soient reliés de façon possible, probable ou certaine au

médicament, sont survenus chez au moins 0,5 % des patients traités par la pravastatine ou un placebo au cours de ces études prolongées portant sur la morbidité et la mortalité, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

	<u>PRAVASTATINE SODIQUE</u> (n = 10 784) %	<u>PLACEBO</u> (n = 10 719) %
<u>Appareil 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>Tractus gastro-intestinal</u>		
Dyspepsie/brûlures d'estomac	3,5	3,7
Nausées/vomissements	1,4	1,6
Flatulence	1,2	1,1
Constipation	1,2	1,3
Diarrhée	0,9	1,1
Douleurs abdominales	0,9	1
Distension abdominale	0,5	0,5
<u>Appareil musculosquelettique</u>		
Douleurs musculosquelettiques (incluant l'arthralgie)	5,9	5,7
Crampes musculaires	2	1,8
Myalgie	1,4	1,4
Traumatisme musculosquelettique	0,5	0,3
<u>Système nerveux</u>		
Étourdissements	2,2	2,1
Céphalées	1,9	1,8
Troubles du sommeil	1	0,9
Dépression	1	1
Anxiété/nervosité	1	1,2
Paresthésie	0,9	0,9
Engourdissements	0,5	0,4
<u>Effets généraux</u>		
Fatigue	3,4	3,3
Douleurs thoraciques	2,6	2,6
Gain pondéral	0,6	0,7
Grippe	0,6	0,5
<u>Cinq sens</u>		
Troubles de la vue (incluant la vision trouble)	1,5	1,3
Troubles oculaires (incluant l'inflammation oculaire)	0,8	0,9

	<u>PRAVASTATINE SODIQUE</u> (n = 10 784) %	<u>PLACEBO</u> (n = 10 719) %
Anomalie auditive (incluant les acouphènes et la perte	0,6	0,5
<u>Peau</u>		
Éruption cutanée	2,1	2,2
Prurit	0,9	1
<u>Appareil génito-urinaire</u>		
Anomalie des voies urinaires (incluant la dysurie et la	1	0,8
<u>Appareil génito-urinaire</u>		
Dyspnée	1,6	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	1,3
Toux	1	1
Anomalie sinusale (incluant la sinusite)	0,8	0,8
Pharyngite	0,5	0,6

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

On a mentionné auparavant des élévations des taux de transaminases sériques et de créatine-phosphokinase (CPK) chez les patients traités par la pravastatine sodique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables associés au médicament après sa commercialisation

Les épisodes indésirables suivants ont aussi été rarement signalés après la commercialisation de la pravastatine sodique, sans égard à l'évaluation d'un lien causal:

- Appareil cardiovasculaire :* angio-œdème.
- Peau :* divers changements touchant la peau (prurit, anomalies du cuir chevelu, sécheresse de la peau et dermatite)
- Système endocrinien :* augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c}
- Tractus gastro-intestinal :* pancréatite, hépatite et nécrose hépatique fulminante, insuffisance hépatique mortelle ou non, ictère (incluant l'ictère cholestatique), modifications des tissus adipeux du foie, cirrhose, thrombocytopénie, hépatome, selles anormales et changement de l'appétit; anomalies des résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.
- Effets généraux :* douleurs thoraciques (de nature non cardiovasculaire), faiblesse, transpiration excessive, bouffées vasomotrices et fièvre.

<i>Hypersensibilité :</i>	anaphylaxie, syndrome apparenté au lupus érythémateux, polymyalgie, douleurs rhumatismales, dermatomyosite, vasculite, purpura, anémie hémolytique, résultats positifs au dosage des anticorps antinucléaires, accélération de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, arthrite, arthralgie, asthénie, réaction de photosensibilité, frissons, malaise, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, incluant le syndrome de Stevens-Johnson.
<i>Système immunitaire :</i>	allergie.
<i>Appareil musculo-squelettique :</i>	myopathie, rhabdomyolyse, foulure, déchirure et rupture musculaires, troubles tendineux (en particulier tendinite et rupture de tendon), polymyosite et myopathie nécrosante à médiation immunitaire.
<i>Système nerveux :</i>	dysfonctionnement de certains nerfs crâniens (incluant l'altération du goût, anomalie du mouvement extra-oculaire, parésie faciale), paralysie des nerfs périphériques, paresthésie, déséquilibre, vertiges, troubles de la mémoire, tremblements, sautes d'humeur, troubles de l'humeur dont dépression, troubles du sommeil dont insomnie et cauchemars.
<i>Appareil reproducteur :</i>	gynécomastie, impuissance (voir fonction endocrinienne), urticaire, dysfonctionnement sexuel, modification de la libido.
<i>Appareil respiratoire :</i>	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.
<i>Cinq sens :</i>	symptômes oculaires (incluant douleurs, sécheresse ou démangeaisons), acouphènes, altération du goût.

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.

On a aussi signalé les troubles suivants lors de l'administration d'autres statines: hépatite, ictère cholestatique, anorexie, troubles psychiques comprenant l'anxiété, hypospermie, hypersensibilité et augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c} (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Cristallin

D'après les données actuelles provenant d'études cliniques, la pravastatine n'entraîne aucun effet indésirable sur le cristallin humain.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique

Selon des études de surveillance après commercialisation, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et les doses hypolipémiantes de niacine (acide nicotinique) peuvent augmenter le risque de myopathie lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent entraîner la myopathie lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires). Par conséquent, on devrait faire preuve de prudence lorsqu'on administre un traitement d'association.

Chélateurs des acides biliaires

Les données préliminaires laissent entendre que les effets hypocholestérolémiants de la pravastatine sodique et des chélateurs des acides biliaires, de la cholestyramine et du colestipol sont cumulatifs.

Lorsqu'on a administré la pravastatine une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine ou une heure avant le colestipol et un repas normal, on n'a noté aucune diminution significative sur le plan clinique, de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique. L'administration concomitante a entraîné une diminution approximative de 40 à 50 % de l'aire moyenne sous la courbe de la pravastatine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION - Traitement concomitant).

Gemfibrozil et acide nicotinique

Le gemfibrozil et l'acide nicotinique n'ont aucun effet significatif sur le plan statistique sur la biodisponibilité de la pravastatine. Toutefois, lors d'une étude clinique portant sur un échantillon limité, on a observé une tendance vers l'élévation du taux de CPK et la manifestation de symptômes musculosquelettiques chez les patients recevant simultanément la pravastatine et le gemfibrozil.

La myopathie, incluant la rhabdomyolyse, est survenue chez les patients qui ont reçu en même temps un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, un dérivé de l'acide fibrique et de la niacine, particulièrement chez les sujets présentant une insuffisance rénale préexistante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Autres traitements concomitants

L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie grave, incluant la rhabdomyolyse, qui peut être plus fréquente lorsqu'ils sont administrés avec des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que la pravastatine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 3A4, du moins pas à un niveau cliniquement significatif, comme l'ont prouvé des études menées sur des inhibiteurs

connus du cytochrome P450 3A4.

Digoxine

On a montré que l'administration concomitante de digoxine et d'autres inhibiteurs de l'HMG- CoA réductase augmentait les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre. Les effets potentiels de la coadministration de la digoxine et de la pravastatine sodique sont inconnus. Par prudence, on devrait suivre de près les patients prenant de la digoxine.

Antipyrine

On a utilisé l'antipyrine comme modèle de médicament métabolisé par les enzymes hépatiques microsomiales (système cytochrome P450). La pravastatine n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.

Anticoagulants dérivés de la coumarine

La pravastatine n'a exercé aucun effet clinique important sur le temps de prothrombine, comme l'a démontré une étude où elle a été administrée à des personnes âgées dont l'état avait été stabilisé par la warfarine.

Antiacides et cimétidine

En général, les antiacides (administrés une heure avant la pravastatine sodique) réduisent la biodisponibilité de la pravastatine alors que la cimétidine l'augmente. Ces modifications n'avaient pas de signification statistique. La signification clinique de ces interactions n'est pas connue, mais, si l'on juge d'après l'interaction avec les aliments (voir MOISE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE – Pharmacologie chez l'Humain), elle doit être minime.

On ne possède aucune donnée sur l'interaction de la pravastatine et de l'érythromycine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Bien qu'on n'ait pas mené des études précises d'interaction aux cours des essais cliniques, on n'a signalé aucune interaction médicamenteuse notable lorsqu'on a ajouté la pravastatine sodique à un traitement par des diurétiques, des antihypertenseurs, des dérivés digitaliques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs calciques, des bêta-bloquants ou de la nitroglycérine.

Propranolol

L'administration concomitante 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 notées avec la pravastatine ont quintuplé en présence de cyclosporine. On n'a observé aucune accumulation de pravastatine après l'administration de plusieurs doses (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 essais de laboratoire

La pravastatine peut élever les taux de créatine-phosphokinase et de transaminases. On devrait tenir compte de cet effet possible lors du diagnostic différentiel des douleurs thoraciques chez un patient traité par la pravastatine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

On devrait recommander aux patients une diétothérapie hypocholestérolémiante standard [étant au moins l'équivalent du régime recommandé par l'Adult Treatment Panel III (ATP III TLC diet)] avant de recevoir Sandoz Pravastatin Tablets et ceux-ci devraient la poursuivre au cours de leur traitement par Sandoz Pravastatin Tablets. Si cela est approprié, on devrait élaborer un programme de maîtrise du poids et un programme d'exercices physiques.

Avant d'amorcer le traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, il faudrait écarter les causes secondaires des élévations des taux lipidiques plasmatiques. Il faudrait également effectuer un bilan lipidique.

Posologie recommandée et modification posologique

Hypercholestérolémie et coronaropathie

La dose initiale recommandée est de 20 mg, une fois par jour, au coucher. Lorsqu'un abaissement important du taux de C-LDL est nécessaire, on peut amorcer le traitement à 40 mg, une fois par jour. L'administration de la dose de 80 mg, une fois par jour, devrait être réservée dans les cas où on n'atteint pas la cible thérapeutique à des doses plus faibles. On peut prendre Sandoz Pravastatin Tablets sans égard aux repas (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement rénal ou hépatique, on recommande une dose de départ de 10 mg par jour.

Traitement concomitant

L'état de certains patients peut dicter un traitement d'association avec un ou plusieurs agents hypolipidémiants. L'interaction pharmacocinétique n'a provoqué aucune modification significative sur le plan statistique de la biodisponibilité de la pravastatine, lorsque celle-ci a été administrée en même temps que l'acide nicotinique, ou le gemfibrozil. En général, il faudrait toutefois éviter l'usage concomitant de la pravastatine et des fibrates (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Effets musculaires).

Lors d'un traitement conjoint, les effets hypolipidémiants de la pravastatine sodique et d'un chélateur des acides biliaires sur les taux de cholestérol total et de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité sont additifs. Toutefois, si on doit administrer un chélateur des acides biliaires (p. ex. la cholestyramine, le colestipol) en association avec la pravastatine, on ne devrait pas administrer Sandoz Pravastatin Tablets en même temps, mais plutôt au moins une heure avant ou quatre heures après le chélateur (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Traitement concomitant avec d'autres régulateurs du métabolisme lipidique).

Chez les patients prenant de la cyclosporine, avec ou sans médicaments immunosuppresseurs, le traitement par la pravastatine devrait être amorcé à raison de 10 mg par jour, et la dose devrait être majorée avec prudence. La plupart des patients traités par cette association ont reçu au maximum 20 mg par jour de pravastatine (voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Autres traitements concomitants, Cyclosporine).

On devrait établir la dose de Sandoz Pravastatin Tablets selon les taux initiaux de C-LDL, le rapport C- total/C-HDL et/ou les taux de TG afin de pouvoir atteindre les valeurs lipidiques désirés avec la dose la plus faible possible.

SURDOSAGE

On a signalé deux cas de surdosage par la pravastatine. Les deux patients étaient asymptomatiques et ne présentaient pas d'anomalies cliniques selon les épreuves de laboratoire.

En cas de surdosage, il faut recourir à un traitement de soutien axé sur la suppression des symptômes et prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Étant donné le peu d'expérience acquise à ce jour avec la pravastatine, on ne peut recommander aucun traitement particulier du surdosage. On ne sait pas si la pravastatine et ses métabolites peuvent être éliminés par la dialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La pravastatine sodique fait partie d'une classe de composés hypolipidémiants, appelés 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 qui catalyse l'étape précoce limitante de la biosynthèse du cholestérol, soit la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. La pravastatine est isolée d'une souche de *Penicillium citrinum*. Le principe actif est la forme hydroxy-acide.

La pravastatine sodique exerce son effet hypolipidémiant de deux façons. Premièrement, par suite de l'inhibition réversible de l'activité de l'HMG-CoA réductase, la pravastatine réduit modérément l'accumulation du cholestérol intracellulaire, ce qui entraîne une augmentation du nombre de récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) sur la surface des cellules ainsi qu'une intensification du catabolisme à médiation de récepteurs et de la clearance des LDL en circulation.

Deuxièmement, la pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), précurseurs des LDL.

Lors d'investigations cliniques et épidémiologiques, on a associé le risque de coronaropathie à des taux élevés de cholestérol total et de C-LDL et à des taux réduits de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont considérées comme d'importants facteurs qui contribuent à l'émergence de la maladie. D'autres facteurs, par exemple les interactions entre les lipides ou les lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, ont également été tenus responsables de la manifestation de l'athérosclérose et de ses complications chez l'humain.

Lors d'études cliniques prospectives de longue durée, le traitement efficace de l'hypercholestérolémie et de la dyslipidémie a été constamment associé à une réduction du risque de coronaropathie.

Le traitement par la pravastatine sodique a entraîné la réduction des taux sanguins de cholestérol total et de C-LDL et d'apolipoprotéines B et une diminution modeste des taux de C-VLDL et de triglycérides tout en engendrant des augmentations d'importances diverses des taux de C-HDL et d'apolipoprotéines A. Des études cliniques laissent supposer que l'effet de la pravastatine sodique sur la réduction des épisodes cliniques semble inclure la modification des taux de cholestérol et certains mécanismes secondaires.

La pravastatine possède des caractéristiques pharmacocinétiques complexes.

Pharmacologie chez l'Humain

Chez les volontaires normocholestérolémiques, ainsi que chez les patients hypercholestérolémiques, le traitement par la pravastatine sodique a réduit les taux de C-total, de C-LDL, d'apolipoprotéines B, de C-VLDL et de TG et a élevé les taux de C-HDL et d'apolipoprotéines A. Le mécanisme d'action de la pravastatine sodique est complexe. Il entraîne l'inhibition de la synthèse et (ou) de la sécrétion des VLDL hépatiques, ce qui a pour effet la diminution de la formation des précurseurs des LDL. La réduction du capital de cholestérol dans les cellules hépatiques, qui résulte d'une inhibition spécifique et réversible de l'activité de l'HMG-CoA réductase, entraîne une accélération du catabolisme fractionnel des lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et des lipoprotéines de basse densité (LDL) par une expression accrue des récepteurs LDL à la surface des cellules hépatiques. Par une association de ces effets et, probablement, d'autres effets métaboliques inconnus, il s'ensuit une chute des taux sériques de cholestérol.

Pharmacocinétique

Absorption

On administre la pravastatine sodique par voie orale sous sa forme active. Suite à l'ingestion orale, elle est rapidement absorbée et les pics plasmatiques sont atteints en l'espace d'une heure à une heure et demie approximativement. D'après la fraction de la dose orale ou intraveineuse de médicament, marqué avec un radio-isotope, qu'on retrouve dans l'urine, l'absorption moyenne de la pravastatine est de 34 %. La biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est de 17 %.

La réponse au traitement par la pravastatine sodique est similaire, qu'il soit administré en même temps que les repas ou une heure avant, bien que la présence d'aliments dans le tube digestif réduise la biodisponibilité générale.

Diminution en Pourcentage du C-LDL

Pravastatine	10 mg, 2 fois par jour	20 mg, 2 fois par jour
avec les repas	- 25 %	- 37 %
avant les repas *	- 26 %	- 36 %

* une heure au moins avant le repas

Distribution

La pravastatine subit une forte extraction (taux d'extraction hépatique évalué à 66 %) au cours d'un premier passage dans le foie, son principal lieu d'action, et elle est excrétée dans la bile. Par conséquent, les taux plasmatiques du médicament ne sont probablement pas très utiles pour évaluer son efficacité thérapeutique. Néanmoins, les mesures des taux plasmatiques de pravastatine par spectrométrie de masse et chromatographie en phase gazeuse ont montré la proportionnalité des doses pour l'aire sous la courbe des taux en fonction du temps, et les taux plasmatiques maximaux et à l'état d'équilibre. D'après les aires sous la courbe des taux plasmatiques à l'état d'équilibre en fonction du temps et les taux plasmatiques maximaux (C_{max}) ou minimaux (C_{min}), il n'y a aucune accumulation de pravastatine par suite de l'administration unquotidienne ou biquotidienne de comprimés de la pravastatine sodique.

Métabolisme

La pravastatine subit un fort métabolisme. Le principal métabolite est l'isomère 3 α -hydroxy, qui possède de un dixième à un quarantième de l'effet inhibiteur de la molécule mère sur l'HMG- CoA réductase.

Excrétion

Le taux de fixation de la pravastatine aux protéines est de 50 % environ. Sa demi-vie d'élimination plasmatique se situe entre 1,5 et 2 heures (2,5 à 3 heures chez les sujets hypercholestérolémiques). Une fraction de 20 % environ de la dose orale de médicament marqué avec un radio-isotope est excrétée dans l'urine et 70 %, dans les fèces.

Après l'administration intraveineuse de la pravastatine à des sujets en bonne santé, environ 47 % de la clearance totale du médicament se fait par excrétion rénale de la pravastatine intacte et 53 % environ par des voies autres que rénales, à savoir, excrétion biliaire et biotransformation.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

On possède peu de données sur l'administration des statines chez les enfants (voir RÉFÉRENCES). De plus, aucune étude n'a été menée jusqu'à présent sur l'utilisation de la pravastatine sodique chez ces patients. Par conséquent, il n'est pas recommandé pour l'instant d'administrer ce traitement à des enfants.

Gériatrie

Les études menées sur la pravastatine sodique, administré en une seule dose à des hommes et des femmes âgés et en bonne santé (de 65 à 78 ans), indiquent une élévation de 30 à 50 % des taux plasmatiques.

Insuffisance rénale

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Il faut garder Sandoz Pravastatin Tablets (pravastatine sodique) à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les ingrédients non médicinaux de Sandoz Pravastatin Tablets sont croscarmellose sodique, D & C jaune no. 10 (comprimés à 40 mg), FD & C bleu no. 1 (comprimé à 40 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 10 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 20 mg), lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Les comprimés de Sandoz Pravastatin Tablets à 10 mg sont de couleur rose, tachetés, arrondis rectangulaires, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription « PDT » sur un côté et « 10 » de l'autre côté.

Les comprimés de Sandoz Pravastatin Tablets à 20 mg sont de couleur jaune, tachetés, arrondis rectangulaires, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription « PDT » d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

Les comprimés de Sandoz Pravastatin Tablets à 40 mg sont de couleur verte, tachetés, arrondis rectangulaires, biconvexes, non enrobés, portant l'inscription « PDT » sur un côté et « 40 » de l'autre côté.

Les comprimés de Sandoz Pravastatin Tablets sont disponibles en bouteilles de 100 et dans des plaquettes 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

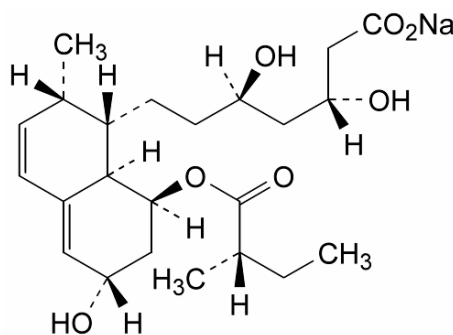
Nom propre: pravastatine sodique

Nom chimique: La désignation chimique de la pravastatine sodique est sel monosodique de [1 S - [1 α (β S * , δ S *) 2 α , 6 α , 8 β (R *) , 8 a α]] - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 8 a - hexahydro - β , δ , 6 - trihydroxy - 2 - méthyl - 8 - (2 - méthyl - 1 - oxobutoxy) - 1 - acide naphthalèneheptanoïque.

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

Masse moléculaire : 446,52 g / mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La pravastatine est une poudre cristalline de couleur blanc à blanc cassé, très 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

Résumé des études établissant la bioéquivalence pravastatine sodique 40 mg et de PRAVACHOL® 40 mg (Produit de Référence)

Résumé statistique des données comparatives de biodisponibilité:

Une étude de bioéquivalence, à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée avec 1x 40 mg pravastatine sodique et 1x 40 mg PRAVACHOL® (pravastatine sodique; Bristol-Myers Squibb Canada) a été menée avec trente neuf (39) adultes en bonne santé, sujets humains de sexe masculin dans des conditions de jeûne.

Pravastatine (1 comprimé x 40 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (ng.h / mL)	273.9 298. 2 (47.1)	257.3 290.6 (47.4)	106.5	95.9 - 118.3
ASC _I (ng.h / mL)	283.6 307.6 (46.0)	267.9 300.4 (46.4)	105.0	95.7-117.1
C _{max} (ng / mL)	113.8 128.0 (52.8)	108.9 125.7 (52.8)	104.5	91.4 - 119.5
T _{max} (h)§	1.0 (0.5 - 1.8)	1.0 (0. 7 - 1.8)		
t _{1/2} [¶] (h)	2.0 (29.8)	2.0 (23.6)		

* Comprimés de pravastatine sodique à 40 mg

† Comprimés de P^r PRAVACHOL® (pravastatine sodique) à 40 mg (Bristol-Myers Squibb Canada) achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement

¶ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV%)

Hypercholestérolémie

La pravastatine sodique abaisse de façon très efficace les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. On observe une réaction notable en l'espace d'une semaine, mais la réponse thérapeutique maximale se produit habituellement en l'espace de quatre semaines. La réponse se maintient pendant le traitement prolongé. De plus, la pravastatine sodique est efficace dans le ralentissement de l'évolution de l'athérosclérose, la réduction du risque d'épisodes coronariens, du taux de mortalité totale et des décès par coronaropathie et la diminution de l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux chez les patients hypercholestérolémiques souffrant d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. De plus, la pravastatine sodique réduit efficacement le risque de décès par coronaropathie (IM d'issue fatale et mort subite) et d'IM d'issue non fatale, sans augmenter le taux de décès dus à des causes autres que cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques n'ayant jamais subi d'infarctus du myocarde. La réduction du risque est manifeste dans les 6 mois qui suivent le début du traitement (voir Figure 1).

Les doses unquotidiennes de la pravastatine sodique sont efficaces. Comme on peut le voir dans le

tableau ci-dessous, la pravastatine sodique, administré une fois par jour ou en doses fractionnées (2 fois par jour), exerce les mêmes effets sur la réduction des taux de C-total et de C-LDL. L'administration univoquotidienne semble être légèrement plus bénéfique le soir que le matin, probablement parce que la synthèse hépatique du cholestérol se fait surtout la nuit.

Voici les résultats d'une étude multicentrique, à double insu, qui comparait les réponses au placebo et à la pravastatine, administrés pendant huit semaines à des groupes parallèles de patients:

Posologie Univoquotidienne Contre Posologie Bivoquotidienne *

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
40 mg, 1 f./matin	41	- 23 %	- 30 %	+ 4 %	- 11 %
40 mg, 1 f./soir	33	- 26 %	- 33 %	+ 8 %	- 24 %
20 mg, 2 f./jour	44	- 27 %	- 34 %	+ 8 %	- 25 %

* On a administré les doses du soir au moins trois heures après le dîner et les doses du matin, au moins une heure avant le petit déjeuner.

Patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire (71 % familiale ou familiale combinée, 29 % non familiale). Taux initial moyen de C-LDL = 6,34 mmol/l (245,4 mg/dl).

Lors d'études multicentriques, à double insu, menées chez plus de 1 100 patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire, on a comparé la pravastatine sodique, administré en doses quotidiennes de 5 mg à 80 mg, à un placebo. La pravastatine sodique a réduit de façon significative les taux de C-total et de C-LDL ainsi que les rapports de C-total/C-HDL et de C-LDL/C-HDL. De plus, la pravastatine a augmenté légèrement les taux de C-HDL et a diminué ceux de C-VLDL et de triglycérides plasmatiques.

Dans les tableaux ci-dessous, on illustre les effets dose-réponse sur les lipides provenant de deux études, évalués huit semaines après l'administration de la pravastatine sodique une ou deux fois par jour.

Résultats Dose-Réponse * (Administration univoquotidienne au coucher)

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
5 mg, 1/jour	16	- 14 %	- 19 %	+ 5 %	- 14 %
10 mg, 1/jour	18	- 16 %	- 22 %	+ 7 %	- 15 %
20 mg, 1/jour	19	- 24 %	- 32 %	+ 2 %	- 11 %
40 mg, 1/jour	18	- 25 %	- 34 %	+ 12 %	- 24 %

* Patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire (28 % familiale ou familiale combinée, 72 % non familiale). Taux initial moyen de C-LDL = 5,68 mmol/l (219,6 mg/dl).

Résultats Dose-Réponse * (Administration bivoquotidienne)

Pravastatine	N	C-total	C-LDL	C-HDL	TG
5 mg, 2/jour	59	- 15 %	- 20 %	+ 7 %	- 14 %
10 mg, 2/jour	53	- 18 %	- 24 %	+ 6 %	- 17 %
20 mg, 2/jour	56	- 24 %	- 31 %	+ 5 %	- 17 %

- * Patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire (70 % familiale ou familiale combinée, 30 % non familiale). Taux initial moyen de C-LDL = 6,06 mmol/l (234,5 mg/dl).

La pravastatine sodique est également efficace lorsqu'il est administré en association avec une résine fixatrice des acides biliaires (chélateur). Dans une étude où l'on a administré la pravastatine sodique seul ou en association avec la cholestyramine, on a observé des réductions marquées des taux de C- LDL. De plus, la pravastatine sodique a atténué l'élévation des taux de TG observée lors de l'administration de la cholestyramine seule. (Il faut interpréter les résultats de l'étude, indiqués dans le tableau qui suit, en tenant compte d'un taux exceptionnellement élevé de patients fidèles au traitement avec la résine fixatrice des acides biliaires (chélateur) [70 % des patients prenaient 20 ou 24 g par jour]).

Comparaison avec le Résine de Cholestyramine *

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

* Patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire (68 % familiale ou familiale combinée, 32 % non familiale). Taux initial moyen de C-LDL = 6,09 mmol/l (235,3 mg/dl).

** La dose de résine administrée pendant cette étude était de 24 g.

Prévention primaire des épisodes coronariens

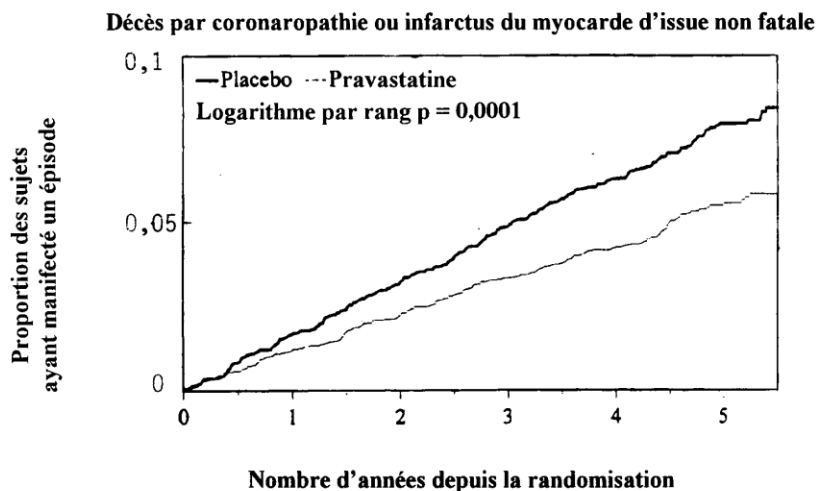
La pravastatine sodique s'est révélé efficace dans la réduction du risque de décès par coronaropathie et d'IM d'issue non fatale chez les patients hypercholestérolémiques n'ayant pas subi d'infarctus du myocarde.

Lors de l'étude *West of Scotland* (WOS), on a évalué l'effet du traitement par la pravastatine sodique sur la coronaropathie d'issues fatale et non fatale chez 6 595 patients. Cette population de patients était composée d'hommes (âgés de 45 à 66 ans, n'ayant pas d'antécédent d'infarctus du myocarde, mais présentant des taux élevés de C-LDL se situant entre 4 et 6,7 mmol / l (entre 156 et 254 mg / dl). Lors de cette étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, les patients ont reçu des soins standard incluant des conseils sur l'alimentation et 40 mg de la pravastatine sodique par jour (n = 3 302) ou le placebo (n = 3 293), pendant une durée médiane de 4,8 années.

La pravastatine sodique a réduit de façon significative, soit de 31 %, le risque de décès par coronaropathie et d'IM d'issue non fatale (248 patients dans le groupe prenant le placebo [décès par coronaropathie = 44; IM d'issue non fatale = 204] par rapport à 174 patients recevant la pravastatine sodique [décès par coronaropathie = 31; IM d'issue non fatale = 143]; p = 0,0001). Comme le montre la figure ci-dessous, la divergence dans les courbes des taux d'épisodes cumulatifs pour ce point d'aboutissement se manifeste dans les six mois suivant le début du traitement. Cette réduction a été similaire et significative pour tous les taux de cholestérol LDL initiaux avec une réduction du risque de 37 % pour des taux de cholestérol LDL se situant entre 4 et 4,8 mmol/l (entre 156 et 188 mg/dl) (p =

0,003) et une réduction du risque de 27 % pour des taux de cholestérol LDL se situant entre 4,9 et 6,7 mmol/l (entre 189 et 254 mg/dl) ($p = 0,03$). Cette réduction a été également similaire et significative pour tous les groupes d'âge évalués, la réduction du risque étant de 40 % chez les patients âgés de moins de 55 ans ($p = 0,002$) et de 27 %, chez les patients âgés de 55 ans et plus ($p = 0,009$).

Figure 1



Le taux de mortalité totale par maladie cardiovasculaire a diminué de 32 % (73 contre 50, $p = 0,03$) et le taux de mortalité globale, de 22 % (135 contre 106, $p = 0,051$). On n'a noté aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes de traitement en termes de décès par des causes autres que cardiovasculaires, incluant les décès par cancer. La pravastatine sodique a aussi diminué de 37 % le besoin d'intervention de revascularisation du myocarde (greffes par pontage aortocoronarien ou angioplastie coronarienne) (80 contre 51 patients; $p = 0,009$) et de 31 % celui d'angiographie coronarienne [128 contre 90 patients; $p = 0,007$]).

Dans l'étude *West of Scotland*, on a exclu les femmes, les personnes âgées et la plupart des patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale (HF). Par conséquent, on n'a pas établi jusqu'à quel point les résultats de l'étude WOS peuvent être extrapolés à ces sous-populations de patients hypercholestérolémiques.

- Chez les patients souffrant d'une HF hétérozygote, la réduction optimale des taux de cholestérol total et de cholestérol LDL nécessite un traitement d'association chez la majorité d'entre eux (voir RÉFÉRENCES).
(Pour une HF homozygote, voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Usage dans le cas d'une hypercholestérolémie familiale homozygote).
- Étant donné qu'il n'y a pas de données tirées de l'étude WOS portant sur les cas d'hyperlipidémie familiale combinée, on ne peut évaluer l'effet de la pravastatine sodique chez ce sous-groupe de patients dyslipidémiques exposés à un risque élevé.

Prévention secondaire des épisodes cardiovasculaires

La pravastatine sodique s'est avérée efficace dans la réduction du risque de mortalité totale, de décès par coronaropathie, d'épisodes coronariens récurrents (incluant l'infarctus du myocarde), de la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou des accès ischémiques transitoires (AIT), du recours aux

interventions de revascularisation du myocarde et à l'hospitalisation chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable.

Lors de l'étude LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), on a évalué l'effet d'une dose unique quotidienne de la pravastatine sodique à 40 mg chez 9 014 hommes et femmes dont les taux de cholestérol sérique étaient de normaux à élevés (taux initial de C-total = 155 - 271 mg / dl [4,0 - 7,0 mmol / l]; taux médian de C-total = 218 mg / dl [5,66 mmol / l]; taux médian de C-LDL = 150 mg / dl [3,88 mmol / l]). Ces patients avaient aussi subi un infarctus du myocarde ou avaient été hospitalisés en raison d'une angine instable, au cours des 3 à 36 mois antérieurs. Les patients présentant une vaste gamme de taux de triglycérides initiaux ont été inscrits à l'étude (≤ 443 mg / dl [5,0 mmol / l]). De plus, les taux initiaux de C-HDL ne restreignaient pas l'inscription à l'étude. Au départ, 82 % des patients recevaient de l'aspirine, 47 %, un bêta-bloquant et 76 %, un antihypertenseur. La durée moyenne de la participation à cette étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, a été de 5,6 ans (durée médiane = 5,9 ans).

Le traitement par la pravastatine sodique a réduit de façon significative le risque de décès par coronaropathie, soit de 24 % ($p = 0,0004$). Le risque d'épisodes coronariens (décès par coronaropathie ou IM d'issue non fatale) a été significativement réduit de 24 % ($p < 0,0001$) chez les patients prenant la pravastatine sodique. Le risque d'infarctus d'issue fatale ou non fatale a chuté de 29 % ($p < 0,0001$). La pravastatine sodique a aussi réduit de 23 % ($p < 0,0001$) le risque de mortalité totale et de 25 % le risque de mortalité cardiovasculaire ($p < 0,0001$). Le besoin de recourir à une revascularisation du myocarde (pontage aortocoronarien par greffe ou angioplastie transluminale percutanée) a chuté significativement de 20 % ($p < 0,0001$) chez les patients traités par la pravastatine sodique. Le risque d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de façon significative, soit de 19 % ($p = 0,0477$). Le traitement par la pravastatine sodique a réduit de façon significative le nombre de jours d'hospitalisation par 100 personnes-années de suivi, soit de 15 % ($p < 0,001$). L'effet de la pravastatine sodique sur la réduction du nombre d'épisodes de coronaropathie a été constant sans égard à l'âge, au sexe ou à la présence de diabète. Chez les patients qui ont été admis en raison de leurs antécédents d'infarctus du myocarde, la pravastatine sodique a réduit de façon significative le risque de mortalité globale et d'IM d'issue fatale ou non fatale (réduction du risque de mortalité globale = 21 %, $p = 0,0016$; réduction du risque d'IM d'issue fatale ou non fatale = 25 %, $p = 0,0008$). Chez les patients qui avaient été admis en raison d'une hospitalisation dictée par l'angine de poitrine instable, la pravastatine sodique a réduit significativement le risque de mortalité globale et d'IM d'issue fatale ou non fatale (réduction du risque de mortalité globale = 26 %, $p = 0,0035$; réduction du risque d'IM d'issue fatale ou non fatale = 37 %, $p = 0,0003$).

Lors de l'étude CARE (Cholesterol and Recurrent Events), on a évalué l'effet d'une dose unique quotidienne de la pravastatine sodique à 40 mg sur les taux de décès par coronaropathie et d'IM d'issue non fatale chez 4 159 hommes et femmes présentant des taux de cholestérol sérique normaux (taux moyen initial de C-total = 209 mg/dl [5,4 mmol/l]) et ayant subi un infarctus du myocarde au cours des 3 à 20 mois antérieurs. Au départ, 83 % des patients recevaient de l'aspirine, 55 % avaient subi un pontage aortocoronarien par greffe ou une angioplastie transluminale percutanée, 40 % recevaient un bêta-bloquant et 82 %, un antihypertenseur. La durée moyenne de participation à cette étude à double insu et contrôlée par placebo a été de 4,9 années. Le traitement par la pravastatine sodique a réduit significativement le taux d'épisode coronarien récurrent (décès par coronaropathie ou IM d'issue non fatale), soit de 24 % (274 patients [13,3 %] ont manifesté des épisodes dans le groupe

sous placebo vs 212 patients [10,4 %] dans le groupe sous la pravastatine sodique, $p = 0,003$). La réduction du risque pour ce point d'aboutissement combiné a été significative chez les hommes et les femmes. Chez les femmes, la réduction du risque a été de 43 % ($p = 0,033$). Le besoin de recourir à une intervention de revascularisation (pontage aortocoronarien par greffe ou angioplastie transluminale percutanée) a été significativement réduit de 27 % ($p < 0,001$) chez les patients traités par la pravastatine sodique (391 [19,6 %] vs 294 [14,2 %] patients). La pravastatine sodique a également réduit de façon significative le risque d'accident vasculaire cérébral, soit de 32 % ($p = 0,032$), et celui combiné d'AVC et d'AIT, soit de 26 % (124 [6,3 %] vs 93 [4,7 %] patients, $p = 0,025$).

Évolution de l'athérosclérose

Lors de deux études contrôlées [PLAC I et PLAC II] menées chez des patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, la pravastatine s'est avérée efficace dans le ralentissement de l'évolution de l'athérosclérose, évalué par angiographie quantitative et par échographie bidimensionnelle. Cet effet peut s'accompagner d'une amélioration des points d'aboutissement coronariens (IM d'issue fatale ou non fatale). On n'a cependant noté aucune différence en ce qui a trait au taux global de mortalité durant les trois années de traitement à double insu.

Lors de l'étude multicentrique PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Artery), à répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de trois ans, menée chez 408 patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée (taux initiaux de C-LDL se situant entre 3,37 et 4,92 mmol/l [130 et 190 mg/dl]) et de coronaropathie, le traitement par la pravastatine a ralenti le rétrécissement du diamètre de la lumière de l'artère coronaire, tel que mesuré par angiographie quantitative. Les analyses des épisodes cardiovasculaires cliniques ont montré que le traitement par la pravastatine a exercé un effet favorable sur les épisodes qui sont survenus plus de 90 jours après la randomisation ainsi que sur les épisodes survenus dès la randomisation. Cet effet ne s'accompagnait pas d'une amélioration du taux global de mortalité. Dans le cadre de PLAC II (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Carotids), une étude contrôlée par placebo d'une durée de trois ans, menée chez 151 patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée (taux initiaux de C-LDL se situant entre 3,76 et 4,92 mmol/l [145 et 190 mg/dl]) et d'athérosclérose des coronaires et des carotides, le traitement par la pravastatine a ralenti de façon significative sur le plan statistique l'évolution de l'athérosclérose dans la carotide commune, telle que mesurée par échographie bidimensionnelle. Cependant, le ralentissement de l'évolution de l'épaisseur maximale moyenne de l'intima-média par la pravastatine n'a pas été significatif sur le plan statistique. On a noté une diminution de l'incidence des épisodes coronariens dont la signification statistique est limitée. On n'a observé aucune différence sur le plan du taux global de mortalité pendant les trois années de l'étude à double insu.

Greffe d'organes

On n'a observé aucun cas de myopathie, lors d'études cliniques portant sur un total de 100 patients ayant subi une greffe (76 greffes du cœur et 24 greffes du rein) et traités pendant deux ans simultanément par la pravastatine (de 10 à 40 mg) et la cyclosporine, dont certains recevaient également d'autres immunosuppresseurs. De plus, lors d'études cliniques chez de petits groupes de patients traités par la pravastatine avec de la niacine, aucun cas de myopathie n'a été signalé.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Inhibition cellulaire/tissulaire sélective de la synthèse du cholestérol

Les études *in vitro*, menées chez des animaux, ont montré que la pravastatine, inhibiteur hydrophile de l'HMG-CoA réductase, exerce un effet tissulaire sélectif. De ce fait, son effet inhibiteur est le plus élevé dans les tissus où la synthèse du cholestérol est la plus importante, tels les tissus hépatiques et iléaux.

La pravastatine sodique a fortement inhibé l'incorporation du ^{14}C dans le cholestérol, dans les suspensions d'hépatocytes de rat fraîchement isolés et dans les cultures d'un jour d'hépatocytes de rat. Dans les cultures de fibroblastes de peau humaine et dans d'autres types de cellules non hépatiques, l'effet inhibiteur de la pravastatine sur la synthèse du cholestérol a été 400 fois moindre que dans les cultures d'hépatocytes.

On a également observé que l'accumulation de la pravastatine marquée au ^{14}C variait dans les hépatocytes en fonction des taux et du temps et qu'elle était à peine perceptible dans les fibroblastes.

Chez des rats qui avaient reçu des doses orales de pravastatine sodique, la synthèse du cholestérol a été inhibée à plus de 90 % dans les coupes de tissus prélevés du foie et de l'iléon. Par contre, elle a été beaucoup plus faible sinon imperceptible dans d'autres tissus, comme ceux prélevés sur la prostate, les testicules et les surrénales.

Dans le cristallin intact du rat, l'effet inhibiteur de la pravastatine sodique sur la synthèse du cholestérol a été dix fois moins élevé que dans le foie de ces mêmes animaux. L'effet inhibiteur de la pravastatine sodique sur la synthèse des stérols dans les couches épithéliales du cristallin des souris et des lapins a été de 400 à 1 500 fois inférieur à celui produit dans les hépatocytes du rat.

Inhibition spécifique de l'HMG-CoA réductase

À des taux de pravastatine sodique au moins 20 fois supérieurs à ceux qui avaient inhibé l'incorporation de l'acétate marqué au ^{14}C dans le cholestérol, l'incorporation dans les hépatocytes, les fibroblastes ou les cellules glucidiques du mévalonate marqué au ^{14}C , produit de la transformation de l'HMG-CoA réductase en stérols, n'a pas été affectée.

À des taux 500 fois supérieurs à ceux qui ont inhibé l'incorporation de l'acétate dans le cholestérol, la pravastatine sodique n'a pas altéré la vitesse d'incorporation de l'acétate marqué au ^{14}C dans les phospholipides totaux des hépatocytes ni la répartition du radio-isotope dans les diverses classes de phospholipides. La pravastatine sodique n'a pas réduit la vitesse d'incorporation de l'acétate marqué au ^{14}C dans les triglycérides. Ces résultats ont montré que la pravastatine n'agit pas par la voie stérolique à aucune étape au-delà de la synthèse du mévalonate ni n'inhibe les enzymes nécessaires à la biosynthèse des deux autres classes importantes de lipides.

L'effet inhibiteur de la pravastatine sur l'enzyme HMG-CoA réductase a été 10^6 fois supérieur à son effet sur l'HMG-CoA lyase. Le site actif de cette enzyme, qui utilise également l'HMG-CoA comme substrat, ne réagit pas à la pravastatine.

Pharmacologie générale

On a évalué, chez les animaux ou dans les cultures de tissus (*in vitro*), l'effet de la pravastatine sodique sur les principaux systèmes physiologiques et sur les tissus isolés ainsi que ses effets agonistes et antagonistes sur les principaux neurotransmetteurs humoraux ou sur l'histamine, ses effets sur le comportement, le seuil des convulsions et les effets spécifiques aux tissus ou à l'activité. Exception faite d'une inhibition modérée de la sécrétion gastrique à une dose de 300 mg / kg, observée chez les rats, la pravastatine sodique n'a présenté aucun effet lors de ces analyses pharmacologiques, à des doses allant jusqu'à 1 000 mg / kg chez certaines espèces.

Pharmacocinétique

Les études menées chez des rats, des chiens et l'humain ont montré que la biodisponibilité de la pravastatine sodique administrée par voie orale est faible à cause d'une forte extraction lors d'un premier passage hépatique. Par conséquent, la plus grande partie de la dose orale de pravastatine sodique est transportée directement au foie, siège principal de l'activité pharmacologique.

On a observé une faible fixation de la pravastatine aux protéines plasmatiques chez les rats, les chiens, les singes et l'humain. On a trouvé les taux les plus élevés de pravastatine marquée au ¹⁴C dans les organes excréteurs et dans le tube digestif de quelques rats (N=3-5), d'un chien et d'un singe. Dans ces études, on a également observé des schémas métaboliques similaires et une excrétion fécale importante chez les rats, les chiens, les singes et l'humain.

Si on compare les chiens aux autres espèces à l'étude, incluant l'humain, leur cas est unique, puisque leur exposition systémique à la pravastatine est beaucoup plus grande. Les données pharmacocinétiques tirées d'une étude portant sur des chiens qui ont reçu une dose de 1,1 mg / kg (comparable à une dose de 40 mg chez l'humain) ont montré que l'élimination de la pravastatine est plus lente chez le chien que chez l'humain. Chez le chien, la biodisponibilité absolue de la pravastatine sodique est deux fois supérieure à celle observée chez l'humain et son extraction rénale et hépatique équivaut à environ 10 et 50 p. cent, respectivement, de celle chez l'humain. Lorsqu'on a comparé les taux plasmatiques ou sériques de la pravastatine chez le rat, le chien, le lapin, le singe et l'humain, on a observé, d'après le C_{max} et l'aire sous la courbe, qu'ils étaient nettement plus élevés chez le chien. L'aire moyenne sous la courbe chez l'humain à une dose thérapeutique de 40 mg est environ 100 fois inférieure à celle du chien à la dose sans effet de 12,5 mg / kg et environ 180 fois inférieure à celle du chien, à la dose-seuil qui a provoqué une hémorragie cérébrale, à savoir 25 mg / kg.

Transfert placentaire

On a décelé de faibles taux de radioactivité chez les fœtus des rats ayant reçu une dose orale de pravastatine sodique marquée avec un radio-isotope. On a également décelé une certaine quantité de pravastatine sodique dans le lait des rates.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe (N)	Voie d'administration	DL50 (mg/kg)
Souris	M (50)	orale	10 590
	F (50)		8 939
Souris	M (50)	i.v.	2 114
	F (50)		2 011
Souris	M (50)	s.c.	2 975
	F (50)		3 667
Rat	M (20)	orale	> 12 000
	F (20)		> 12 000
Rat	M (50)	i.v.	443
	F (50)		440
Rat	M (50)	s.c.	3 172
	F (50)		4 455
Chien	M (4)	orale	> 800

Les signes de toxicité chez la souris ont été les suivants : activité réduite, respiration irrégulière, ptose, larmoiements, selles molles, diarrhée, abdomen taché d'urine, ataxie, rampement, perte du réflexe de redressement, hypothermie, incontinence urinaire, convulsion accompagnée d'horripilation et/ou prostration.

Chez le rat, les signes de toxicité ont été les suivants : selles molles, diarrhée, activité réduite, respiration irrégulière, dandinement, ataxie, perte du réflexe de redressement et/ou perte de poids.

Toxicité subaiguë et chronique

Le spectre d'effets produits par la pravastatine chez les souris, rats, lapins, chiens et singes, indiqué dans le tableau ci-dessous, n'est pas inattendu si l'on considère l'ampleur des doses employées et la forte activité de la pravastatine sur 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	+	+	+	-	+
Reins	-	-	+	-	+
Muscles squelettiques	-	+	+	-	-
Cerveau	-	-	-	+	-

+ Organe affecté d'une certaine façon par le médicament

- Aucun effet observé dans cet organe chez ces espèces

À des doses calculées en mg/kg, les lapins semblent plus sensibles aux effets néphrotoxiques de la

pravastatine sodique que les singes, la seule autre espèce présentant une toxicité rénale. On a observé chez les lapins un dysfonctionnement rénal et des effets hépatiques à des doses ≥ 25 mg/kg par jour. Chez les singes, l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité sont survenues à des doses de 100 mg/kg par jour. La dose-seuil de toxicité rénale chez les lapins est 31 fois plus élevée que la dose maximale administrée chez l'humain.

Modifications Indésirables Importantes

	Pravastatine	
	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	Dose sans effet (mg/kg/jour)
Souris		
Nécrose des cellules hépatiques individuelles	40	20
Taux de transaminases sériques élevés	20	10
Rats		
Tumeurs hépatiques	100	40
Foyers d'altération hépatocellulaire	30	12
Taux de transaminases sériques élevés	100	50
Myolyse des muscles squelettiques	400	250
Lapins		
Mort	400	100
Nécrose hépatocellulaire	100	25
Dégénérescence des tubules rénaux	25	6,25
Myolyse musculosquelettique	100	25
Taux de transaminases sériques élevés	100	25
Chiens		
Mort	25	12,5
Hémorragie cérébrale	25	12,5
Singes		
Mort	200	100
Nécrose hépatocellulaire	100	50
Dégénérescence des tubules rénaux	100	50
Taux de transaminases sériques élevés	100	50

On a tiré de ces études des résultats importants, tels que des degrés variés d'hépatotoxicité chez toutes les espèces analysées, une toxicité rénale chez les lapins et les singes, des lésions musculosquelettiques chez les lapins, des symptômes touchant le SNC et la mort attribuables à une hémorragie cérébrale chez les chiens ainsi qu'une incidence accrue des lésions hépatiques et des signes manifestes d'hépatocarcinome (à une dose de 100 mg/kg pour ces derniers) chez les rats traités pendant deux ans. Dans tous les cas, ces changements sont survenus seulement à des doses quotidiennes d'au moins 20 mg/kg (plus de 25 fois la dose maximale administrée chez l'humain).

Les résultats portant sur la toxicité chronique chez les chiens sont indiqués dans les pages suivantes.

Espèce, souche	Sexe	Nbre/dose	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Effets
Toxicité subaiguë						
Chien, Beagle	M	3	0, 12,5, 50 ou 200	orale (capsule)	5 semaines	<u>200 mg/kg</u> : Un chien mort et quatre sacrifiés entre le 11e et le 22e jour après l'apparition d'une ataxie et/ou de convulsions, d'une hypersalivation, d'une incontinence urinaire et/ou fécale. Lésions ecchymotiques (foyers hémorragiques) dans le cerveau.
	F	3				
Chien, Beagle	M	6	0 ou 100 (2 M, 2 F témoins) (4M, 4F traités)	orale (capsule)	13 semaines	<u>100 mg/kg</u> : Une femelle morte (F) le 42e jour; au préalable, diminution marquée de l'activité, salivation séreuse et vomissements. Diapédèse hémorragique et dégénérescence des cellules endothéliales des veinules chez une F et chez la femelle morte.
	F	6				
Toxicité chronique						
Chien, Beagle	M F	4M, 4F à 12,5 et à 25 6M, 6F à 0, 50 et 100)	0, 12,5, 25, 50 ou 100	orale (capsule)	2 ans	<u>25 mg/kg</u> : Deux F sacrifiées au cours de la 60e et de la 61e semaine. L'une présentait des lésions découlant d'une coagulopathie idiopathique, l'autre des signes cliniques de toxicité du SNC (avant la mort) et des lésions cérébrales ¹ . <u>50 mg/kg</u> : Tous les chiens montraient des signes cliniques de toxicité du SNC; 5 chiens sur 6 présentaient des lésions cérébrales ¹ . <u>100 mg/kg</u> : Trois M et 5 F sont morts ou ont été sacrifiés entre la 2e et la 24e semaine. Un M est mort au cours de la 76e semaine. Tous les chiens ont manifesté des signes cliniques de toxicité du SNC avant leur mort. Neuf chiens sur neuf présentaient des lésions cérébrales.

¹ Les lésions cérébrales (principalement dans les lobes piriformes) étaient caractérisées par des hémorragies discrètes, à foyers multiples, dans les veinules et les capillaires périvasculaires. Dans les cas de lésions plus graves, on a noté un nombre accru de foyers hémorragiques périvasculaires associés à une dégénérescence précoce des neutrophiles incluant la vacuolisation, l'œdème et l'infiltration légère des neutrophiles. Des éléments vasculaires plus grands n'ont pas été atteints. D'après les études de microscopie électronique et classique, on n'a observé aucun changement des cellules endothéliales vasculaires.

Toxicité chronique (suite)

Chez le chien, la pravastatine sodique a entraîné des effets toxiques à des doses élevées et une hémorragie cérébrale avec des signes cliniques de toxicité aiguë du SNC (par exemple, ataxie, convulsions). On a démontré clairement qu'il existait une relation dose-effet pour l'incidence des effets toxiques sur le SNC. Chez le chien, la dose-seuil toxique pour le SNC est de 25 mg/kg. La forte exposition systémique à une dose orale de pravastatine, chez le chien, (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE) pourrait être reliée à une plus grande biodisponibilité et à une élimination plus lente de la pravastatine et elle pourrait jouer un rôle important dans l'apparition des lésions du SNC observées chez cet animal.

À ce jour, on n'a observé aucune hémorragie cérébrale chez les autres espèces étudiées en laboratoire. Les effets toxiques sur le SNC observés chez le chien pourraient représenter une caractéristique propre à l'espèce.

Reproduction et tératologie

Mise à part une légère toxicité maternelle, observée chez les lapines, à une dose de 50 mg / kg, et chez les rates, à une dose de 1 000 mg / kg, on n'a noté aucun effet relié au traitement.

Chez le lapin et le rat, respectivement, à des doses 60 et 600 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain, la pravastatine sodique n'a exercé aucun effet nocif sur la reproduction lors de l'examen des rats de la génération F₁ et elle n'a causé aucune anomalie fœtale ou anatomique chez les lapins de la génération F₁ et chez les rats de la génération F₂.

Carcinogénèse et mutagenèse

Chez les souris et les rats, respectivement, traités pendant 21 mois avec des doses orales environ 12 et 25 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (à savoir 20 mg / kg par jour et 40 mg / kg par jour), la pravastatine sodique n'a pas été carcinogène. Chez ces mêmes espèces, on a administré pendant 86 et 104 semaines, respectivement, des doses orales environ 60 fois supérieures à la dose maximale administrée chez l'humain (à savoir 100 mg / kg par jour); on a observé des augmentations significatives sur le plan statistique de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires, chez les rats mâles seulement.

Lors des tests de mutagenèse *in vivo* où on a administré par voie intrapéritonéale des doses maximales de 1 400 mg / kg et des tests *in vitro* où on a utilisé des taux maximaux de 10 000 mcg par ml ou par plaque, on a constaté que la pravastatine sodique ne possédait aucun pouvoir mutagène.

Par ailleurs, la pravastatine n'est pas génotoxique.

RÉFÉRENCES

1. Monographie de produit pour les comprimés de ^{Pr}PRAVACHOL[®] (pravastatine sodique) par Bristol-Myers Squibb Canada Inc., Numéro de contrôle de la présentation: 234107. Date de révision: 4 mars 2020.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SANDOZ PRAVASTATIN TABLETS (Comprimés de pravastatine BP) pravastatine sodique

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée lorsque Sandoz Pravastatin Tablets a été approuvée pour la vente au Canada, et il s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas toutes les renseignements pertinents au sujet de Sandoz Pravastatin Tablets. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Vous ne pouvez vous procurer Sandoz Pravastatin Tablets que sur ordonnance. Ce médicament est un adjuvant thérapeutique au régime alimentaire recommandé et suivi de près par votre médecin en traitement prolongé de l'hypercholestérolémie. Cet agent ne remplace pas la diétothérapie. Ce médicament abaisse efficacement le risque de subir une première ou une deuxième crise cardiaque, ou un accident vasculaire cérébral et peut aider à prévenir la cardiopathie si elle est causée par l'obstruction des vaisseaux sanguins par le cholestérol ou à ralentir l'évolution de l'athérosclérose (durcissement) des artères qui irriguent le cœur, c'est-à-dire la coronaropathie. De plus, selon votre état, votre médecin peut vous recommander un programme approprié d'exercices et de perte de poids, ainsi que d'autres mesures.

Les effets de ce médicament :

Sandoz Pravastatin Tablets diminue les taux sanguins de cholestérol et particulièrement ceux du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL). Sandoz Pravastatin Tablets réduit la production hépatique de cholestérol et entraîne certaines modifications dans le transport et la répartition du cholestérol dans le sang et les tissus.

Personnes qui ne devraient pas prendre ce médicament :

Ne prenez pas Sandoz Pravastatin Tablets si :

- vous êtes enceinte, car son utilisation pourrait nuire au fœtus. Seules les patientes chez lesquelles l'éventualité d'une grossesse est extrêmement faible peuvent prendre Sandoz Pravastatin Tablets. En cas de grossesse en cours de traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, il faut en interrompre l'administration et en informer le médecin.
- vous savez que vous êtes allergique à la pravastatine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de Sandoz Pravastatin Tablets.
- vous avez une maladie du foie.

¹ Lipitor est une marque déposée de Pfizer Ireland Pharmaceuticals.

² Mevacor et Zocor sont des marques déposées de Merck & Co. Inc.

- vous avez moins de 16 ans. L'innocuité de Sandoz Pravastatin Tablets n'a pas été établie chez les patients de ce groupe d'âge.

L'ingrédient médicamenteux est :

Pravastatine sodique

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

croscarmellose sodique, D & C jaune no. 10 (comprimés à 40 mg), FD & C bleu no. 1 (comprimé à 40 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 10 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 20 mg), lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de 10, 20 et 40 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Utilisez ce produit selon le mode d'emploi prescrit. Ne modifiez pas sa posologie, sauf sur recommandation du médecin. Consultez votre médecin avant d'interrompre la prise de ce médicament pour éviter le risque d'élévation des taux de lipides dans le sang.

Avant de prendre Sandoz Pravastatin Tablets, vous devez prévenir votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous allaitez ou vous avez l'intention de le faire;
- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
- vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires (douleur, sensibilité) après la prise d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (« statine »), tel que l'atorvastatine (Lipitor[®])¹, la fluvastatine (Lescol[®]), la lovastatine (Mevacor[®])², la pravastatine (Pravachol[®])³, la rosuvastatine (Crestor[®])⁴ ou la simvastatine (Zocor[®])² ou vous avez manifesté une allergie ou une intolérance à ces médicaments;
- vous avez des troubles rénaux ou hépatiques;
- vous êtes diabétique;
- vous avez subi une chirurgie ou d'autres lésions tissulaires;
- vous faites des exercices physiques excessifs.
- vous faites une consommation excessive d'alcool;
- vous avez 65 ans ou plus.

Grossesse

Avant de prendre ce médicament, vous devriez discuter avec votre médecin des points suivants :

- Les composés du cholestérol sont des éléments essentiels au développement du fœtus.
- Les hypocholestérolémiants peuvent être nocifs pour le fœtus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, discutez avec votre médecin des risques possibles pour le fœtus et

³ Pravachol est une marque déposée de Bristol-Meyers Squibb Canada

⁴ Crestor est une marque déposée d'IPR Pharmaceuticals Inc.

de l'importance d'utiliser des méthodes de contraception adéquates.

- Sandoz Pravastatin Tablets ne devraient pas être administrés à des femmes enceintes. Si vous devenez enceinte, cessez immédiatement de prendre Sandoz Pravastatin Tablets 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 MÉDICAMENTEUSES

Sandoz Pravastatin Tablets peut interagir avec d'autres médicaments, incluant les médicaments en vente libre. Avant de commencer votre traitement par Sandoz Pravastatin Tablets, vous devez informer votre médecin ou pharmacien de tous les médicaments que vous prenez ou que vous prévoyez prendre, dont les médicaments sur ordonnance, les médicaments en vente libre, les produits à base d'herbes médicinales et les suppléments.

Vous devriez également informer votre médecin si vous prenez d'autres hypocholestérolémiants tels que des fibrates (gemfibrozil, fénofibrate), la niacine ou l'ézétimibe. Si vous prenez ces médicaments et Sandoz Pravastatin Tablets en même temps, vous pourriez vous exposer à un risque accru de myopathie (maladie musculaire s'accompagnant de douleurs et de faiblesse).

Si vous prenez une résine hypocholestérolémiante (tels la cholestyramine ou le colestipol), le médecin vous recommandera de prendre Sandoz Pravastatin Tablets au moins une heure avant ou quatre heures après la prise de la résine. Si vous prenez ces médicaments en même temps, la quantité de Sandoz Pravastatin Tablets dans votre sang sera moindre, ce qui réduit son efficacité.

Si vous prenez de la cyclosporine, le médecin devra probablement adapter la dose de Sandoz Pravastatin Tablets.

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

Vous devriez éviter de boire des quantités excessives d'alcool pendant votre traitement par Sandoz Pravastatin Tablets. Si vous buvez régulièrement *trois verres ou plus* de boissons alcoolisées par jour, vous devriez en informer votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Ne changez pas la dose de votre médicament à moins que le médecin vous l'ait indiqué.
- Sandoz Pravastatin Tablets devrait être pris en une seule fois au coucher, comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Votre médecin surveillera à des intervalles réguliers votre état clinique et les résultats des prises de sang. Il est important de vous soumettre à ces examens au moment prévu. Veuillez donc respecter vos rendez-vous.

- Signalez à votre médecin toute maladie qui pourrait se manifester au cours de votre traitement par Sandoz Pravastatin Tablets ainsi que le nom de tous les médicaments d'ordonnance ou en vente libre que vous prenez. Si vous avez besoin de consulter un autre médecin pour une quelconque raison, veuillez le prévenir que vous prenez Sandoz Pravastatin Tablets.
- Prévenez votre médecin si vous devez vous soumettre à une intervention chirurgicale importante ou si vous avez été victime d'un accident grave.
- Signalez à votre médecin toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires qui pourrait se manifester au cours du traitement par Sandoz Pravastatin Tablets (voir PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES).

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose initiale recommandée est de 20 mg, une fois par jour, au coucher. Lorsqu'un abaissement important du taux de cholestérol est nécessaire, on peut amorcer le traitement à 40 mg, une fois par jour. L'administration de la dose de 80 mg, une fois par jour, devrait être réservée dans les cas où on n'atteint pas la cible thérapeutique à des doses plus faibles. On peut prendre Sandoz Pravastatin Tablets sans égard aux repas.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de Sandoz Pravastatin Tablets, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

On a signalé des effets secondaires tels que des douleurs musculaires, des foulures, déchirures et ruptures musculaires, une maladie musculaire accompagnée de douleurs ou de faiblesse, la rhabdomyolyse (atrophie musculaire), une sensibilité qui y est associée et de rares cas de rhabdomyolyse menant à l'insuffisance rénale lors de la prise d'autres médicaments de cette classe, connus sous le nom d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (« statines »), incluant Sandoz Pravastatin Tablets.

Étant donné que ces troubles musculaires sont, dans de rares cas,

graves, vous devriez contacter votre médecin si vous manifestez l'un des symptômes paraissant au tableau ci-dessous.

Sandoz Pravastatin Tablets peut aussi causer des anomalies des résultats des analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer les analyses sanguines et interprétera leurs résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares	Douleurs musculaires que vous ne pouvez 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			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	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		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Pravastatin Tablets, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Il faut garder Sandoz Pravastatin Tablets (pravastatine sodique) à la température ambiante (entre 15 et 30 oC), à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Pravastatin Tablets:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web du fabricant (<https://www.sandoz.ca/fr>) ou en appelant au 1-800-361-3062.

ou par demande écrite à :

110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec, Canada
J4B 1E6

ou par courriel à :

medinfo@sandoz.com

Dernière révision : 20 Avril 2021