

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**<sup>Pr</sup>APO-PRAVASTATIN**

**Comprimés de pravastatine sodique USP**

**10 mg, 20 mg ou 40 mg**

**Régulateur du métabolisme des lipides**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :**  
16 novembre 2017

**Numéro de contrôle : 210809**

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES .....	37
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>41</b>

**Pr APO-PRAVASTATIN**  
Comprimés de pravastatine sodique USP

**PARTIE I : INFORMATIONS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme / Teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés à 10 mg, 20 mg ou 40 mg	cellulose microcristalline (PH 102), croscarmellose sodique, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), laque d'aluminium jaune D&C n° 10 à 14-18 %, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F. à 12 % (40 mg), oxyde de fer jaune (20 mg), oxyde de fer rouge (teinte orange n° 34690) (10 mg) et stéarate de magnésium.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Il faut considérer les médicaments affectant le taux des lipides comme faisant partie des multiples interventions ciblant les facteurs de risque, chez les personnes à risque d'athérosclérose vasculaire en raison d'une dyslipidémie. APO-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) doit être ajoutée à un régime alimentaire à faible teneur en graisses saturées et en cholestérol, lorsque la réponse au régime et à d'autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.

**Hypercholestérolémie**

APO-PRAVASTATIN est indiqué en association au régime alimentaire (au moins équivalent au régime recommandé par le Adult Treatment Panel III [ATP III TLC diet]) pour réduire le taux de cholestérol total (CT) et de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-C) dans l'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb), lorsque la réponse au régime alimentaire et à d'autres mesures non pharmacologiques est insuffisante.

Avant de commencer un traitement avec APO-PRAVASTATIN, on doit exclure les causes d'hypercholestérolémie secondaire (telles que obésité, diabète mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémie, maladie hépatique obstructive, effet médicamenteux ou alcoolisme), et s'assurer que le patient chez lequel on envisage un traitement avec APO-PRAVASTATIN présente bien une augmentation du taux de LDL-C comme cause de l'élévation du taux sérique de cholestérol total (CT). Un profil lipidique complet doit être effectué, afin de mesurer le CT, le cholestérol lié aux protéines de haute densité (HDL-C) et les triglycérides (TG).

Chez les patients dont les triglycérides sont inférieurs à 4,52 mmol/l (400 mg/dl), on peut estimer

le LDL-C à partir de l'équation suivante :

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

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

Lorsque le taux des triglycérides dépasse 4,52 mmol/l (400 mg/dl), cette équation devient moins précise et le taux de LDL-C doit être déterminé par ultracentrifugation.

Tout comme les autres hypolipémiants, APO-PRAVASTATIN n'est pas indiqué lorsque l'hypercholestérolémie est secondaire à une hyperalphalipoprotéïnémie (taux élevé de HDL-C). L'efficacité de la pravastatine n'a pas été évaluée dans les contextes où l'anomalie principale est une élévation du taux de chylomicrons, des VLDL ou du LDL (c'est-à-dire les hyperlipoprotéïnémies ou dyslipoprotéïnémies de types I, III, IV ou V).

### **Prévention primaire d'événements coronariens**

Chez les patients présentant une hypercholestérolémie sans évidence clinique de maladie coronarienne, APO-PRAVASTATIN est indiqué pour :

- Réduire le risque d'infarctus du myocarde;
- Réduire le risque de devoir subir une revascularisation myocardique;
- Réduire la mortalité totale en réduisant la mortalité cardiovasculaire.

### **Prévention secondaire d'événements cardiovasculaires**

Chez les patients dont le cholestérol total est normal ou modérément élevé et qui présentent des signes cliniques de maladie coronarienne, APO-PRAVASTATIN est indiqué pour :

- Réduire la mortalité totale
- Réduire la mortalité coronarienne
- Réduire le risque d'infarctus du myocarde
- Réduire le risque de devoir subir une revascularisation myocardique
- Réduire le risque d'AVC et d'AIT (accident ischémique transitoire)
- Réduire le total d'hospitalisation

On a constaté que la pravastatine ralentissait la progression de l'athérosclérose chez les patients atteints de maladie coronarienne, lorsqu'elle était utilisée dans le cadre d'une stratégie de traitement visant à abaisser le cholestérol total (CT) et le cholestérol LDL (LDL-C) jusqu'aux valeurs souhaitées. Au cours de deux essais chez ce type de patients<sup>1</sup> (c'est-à-dire dans un

---

<sup>1</sup>: Études PLAC I et II (*Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary/Carotid Arteries*)

contexte de prévention secondaire), on a montré que la pravastatine en monothérapie ralentissait la progression de l'athérosclérose, telle qu'évaluée par angiographie quantitative et échographie bidimensionnelle. Cet effet pourrait être associé à l'amélioration des paramètres coronariens (infarctus mortel ou non). Toutefois, dans ces essais, aucun effet n'a été observé sur la mortalité de toute cause (voir **ESSAIS CLINIQUES - Progression de l'athérosclérose**).

### **Pédiatrie (<16 ans)**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de la pravastatine sodique en pédiatrie. La pravastatine n'est pas recommandée en pédiatrie pour l'instant.

### **Gériatrie (≥ 65 ans)**

L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients de plus de 65 ans montre une augmentation de la SSC. Par précaution, il convient d'administrer à ces patients la plus petite dose possible au départ (voir **RÉFÉRENCES**).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation.

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**).

### **Grossesse et allaitement**

Le cholestérol, de même que d'autres produits dérivés de la synthèse du cholestérol, est essentiel au développement fœtal (notamment à la synthèse des hormones du groupe stéroïde et des membranes cellulaires). Puisque les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine, réduisent la synthèse du cholestérol et, potentiellement, la synthèse d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, elles pourraient nuire au fœtus si on les administrait durant la grossesse. APO-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) ne devrait être administré à une femme en âge de procréer que si son risque de grossesse est très faible, et si les risques lui ont été expliqués. Si une grossesse apparaît en cours de traitement par APO-PRAVASTATIN, il faut interrompre le traitement immédiatement et aviser la patiente des risques pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus à long terme, l'interruption du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides durant la grossesse ne devrait avoir que peu d'impact sur les résultats à long terme du traitement de l'hypercholestérolémie primaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Grossesse, Allaitement**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Effets sur les muscles**

On a rapporté des cas d'élévation du taux sérique de créatine phosphokinase (CK, fraction MM) lors de traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, dont la pravastatine sodique.

On a rapporté, sous pravastatine sodique, des effets sur le muscle squelettique, tels que myalgies,

myopathie et, rarement, rhabdomyolyse.

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

Il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages d'utiliser des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase en association avec : immunosuppresseurs, fibrates, érythromycine, antifongiques azolés non topiques et niacine à dose hypolipémiante.

On a rapporté, avec la pravastatine sodique comme avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, de rares cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë par myoglobulinurie.

Il faut penser à une myopathie (définition : douleur ou faiblesse musculaire avec élévation de la créatine phosphokinase (CK) de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale) chez tout patient présentant des myalgies diffuses, de la sensibilité ou de la faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. On doit aviser les patients de rapporter rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, particulièrement en association avec des malaises ou de la fièvre. Il faut mesurer le taux de CK en cas d'apparition de signes ou de symptômes suggérant une myopathie. La pravastatine sodique doit être interrompue si le taux de CK est très élevé ou si l'on soupçonne une myopathie.

Tout comme avec les autres statines, le risque de myopathie et de rhabdomyolyse peut augmenter substantiellement en association avec un immunosuppresseur comme la cyclosporine et également en association avec le gemfibrozil, l'érythromycine ou la niacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On n'a observé aucun cas de myopathie dans les essais cliniques auxquels participaient de petits groupes de patients sous pravastatine sodique en association avec des immunosuppresseurs, un dérivé de l'acide fibrique ou la niacine (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Les fibrates en monothérapie sont parfois associés à une myopathie. Au cours d'un essai clinique de petite taille portant sur l'association entre pravastatine (40 mg/jour) et gemfibrozil (1200 mg/jour), on n'a rapporté aucun cas de myopathie, bien qu'on ait noté une tendance à l'augmentation du taux de CK et à l'apparition de symptômes musculosquelettiques. On devrait en général éviter d'associer la pravastatine aux fibrates.

On ne dispose d'aucune information sur l'association pravastatine-érythromycine.

Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse : Tout comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, il faut user de prudence en prescrivant la pravastatine sodique en présence de facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse. Ces facteurs comprennent :

- Antécédents personnels ou familiaux de maladies héréditaires des muscles
- Antécédents personnels de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase
- Prise concomitante d'un fibrate ou de niacine
- Hypothyroïdie non maîtrisée
- Abus d'alcool
- Exercice physique excessif
- Âge avancé (> 65 ans)

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Diabète avec stéatose hépatique
- Intervention chirurgicale et traumatisme
- Santé fragile
- Contexte favorisant une élévation du taux plasmatique du médicament

Il faut suspendre ou cesser le traitement à la pravastatine sodique s'il survient une maladie aiguë grave suggérant une myopathie ou pouvant favoriser l'apparition de rhabdomyolyse (p. ex. : septicémie, hypotension, intervention chirurgicale importante, traumatisme, troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques graves ou convulsions non maîtrisées).

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

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

### Atteinte hépatique

On a associé les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase à des anomalies au bilan hépatique. Comme avec tous les hypolipémiants, y compris les résines chélatrices des acides biliaires, on a rapporté sous pravastatine une augmentation du taux des enzymes hépatiques de moins de trois fois la limite supérieure de la normale. La portée clinique de ces changements, qui se produisent généralement durant les premiers mois de traitement, est inconnue. Chez la plupart des patients sous pravastatine dans les essais cliniques, le taux redescendait spontanément vers les valeurs prétraitement même sans aucun ajustement de posologie.

**On a remarqué une élévation persistante marquée des transaminases sériques (de plus de trois fois la limite supérieure de la normale) chez 6 des 1142 patients (0,5 %) sous pravastatine dans les essais cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES).** Ce phénomène, qui apparaissait généralement de 3 à 12 mois après le début du traitement, n'était associé à aucun signe ou symptôme clinique d'atteinte hépatique, et le taux des transaminases revenait généralement aux valeurs prétraitement à l'arrêt du médicament. Rarement, les patients présentaient une anomalie persistante marquée pouvant être attribuable au traitement. Durant la plus vaste étude à long terme, contrôlée par placebo, sur la pravastatine (Pravastatin Primary Prevention Study/WOSCOPS), aucun des patients dont le bilan hépatique était normal après 12 semaines de traitement (N=2875 patients sous pravastatine) n'a présenté d'élévation subséquente de l'ALT dépassant trois fois la limite supérieure de la normale lors de deux mesures consécutives. Deux des 2875 patients sous pravastatine (0,07 %) et l'un des 2919 patients sous placebo (0,03 %) ont présenté une élévation de l'AST dépassant trois fois la limite supérieure de la normale lors de deux mesures consécutives durant les 4,8 ans (durée médiane du traitement) de l'étude.

Le bilan hépatique doit être évalué au départ et après 12 semaines de traitement ou d'augmentation de la posologie. Il faut surveiller de près les patients dont le taux de transaminases s'élève. Le bilan hépatique doit alors être contrôlé, pour confirmer l'anomalie, puis surveillé à intervalles

plus fréquents. **Si le taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) est égal ou supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale de façon persistante, il faut mettre fin au traitement.**

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

Il faut user de prudence, comme avec tout inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en utilisant la pravastatine sodique chez des patients qui consomment des quantités importantes d'alcool et/ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Une maladie hépatique active, de même qu'une élévation inexplicquée du taux sérique des transaminases, constituent des contre-indications à l'utilisation de la pravastatine sodique; en cas d'apparition de tels problèmes durant un traitement à la pravastatine, le traitement devra être interrompu.

### **Généralités**

Avant d'instaurer un traitement par la pravastatine sodique, il faut tenter de maîtriser l'hypercholestérolémie à l'aide de mesures appropriées : régime alimentaire, exercice, baisse du poids chez les patients obèses ou en surpoids, ainsi que traitement des problèmes médicaux associés (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). Il faut également aviser le patient d'informer à l'avenir tout médecin consulté de sa prise de pravastatine sodique.

La pravastatine peut causer une élévation du taux sérique de la créatine phosphokinase et des transaminases. Il faut en tenir compte dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient sous pravastatine.

### **Effets sur le cristallin**

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

### **Pneumopathie interstitielle :**

Des cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle ont été signalés avec certaines statines, y compris la pravastatine, surtout pendant un traitement de longue durée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Les caractéristiques initiales peuvent comprendre une dyspnée, une toux non productive et une détérioration de l'état de santé global (fatigue, perte de poids et fièvre). Si l'on soupçonne qu'un patient est atteint de pneumopathie interstitielle, le traitement par la statine doit être interrompu.

### **Hypercholestérolémie familiale homozygote**



On n'a pas évalué la pravastatine dans les rares cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote. L'efficacité de la plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase est limitée ou nulle dans ce sous-groupe de patients atteints d'hypercholestérolémie (voir RÉFÉRENCES).

### **Effets sur la lipoprotéine (a)**

Chez certains patients, les effets bénéfiques de la baisse du CT et du LDL-C pourraient être limités partiellement par une élévation concomitante du taux de lipoprotéine (a) [Lp(a)]. Les recherches se poursuivent en vue d'élucider la portée clinique des variations du taux de Lp(a). Par conséquent, en attendant des données supplémentaires, il est recommandé si possible de surveiller le taux de Lp(a) chez les patients sous pravastatine (voir RÉFÉRENCES).

### **Effets sur le taux de CoQ10 (ubiquinone)**

On a observé, sous pravastatine sodique, une diminution temporaire significative du taux sérique de CoQ10. Les essais cliniques de plus longue durée ont également montré une réduction du taux sérique d'ubiquinone sous pravastatine et autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. La portée clinique d'une possible déficience à long terme en CoQ10 induite par les statines n'est pas établie. On a rapporté qu'une baisse du taux de CoQ10 dans le myocarde pourrait affecter la fonction cardiaque chez des patients en insuffisance cardiaque légère (voir RÉFÉRENCES).

### **Cancérogénèse**

Durant une étude par voie orale de 21 mois chez la souris, la pravastatine à dose de 10 à 100 mg/kg/jour n'a manifesté aucun pouvoir cancérogène. Durant une étude par voie orale de 2 ans chez le rat, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinome hépatocellulaire a été observée chez les rats mâles sous 100 mg/kg/jour (60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) de pravastatine. Ce changement n'a pas été constaté chez les rats mâles sous 40 mg/kg/jour (25 fois la dose maximale recommandée chez l'humain) ou moins, ni chez les femelles quelle que soit la dose.

### **Hypersensibilité**

On a rapporté sous lovastatine de rares cas d'un syndrome suggérant une hypersensibilité, qui comprenait au moins l'une des caractéristiques suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome lupique, polymyalgie rhumatismale, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, présence d'anticorps anti-nucléaires (ANA), augmentation de la vitesse de sédimentation, arthrite, arthralgies, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre et malaises.

Bien que, à ce jour, aucun syndrome d'hypersensibilité n'ait été rapporté sous pravastatine sodique, quelques cas d'éosinophilie et d'éruptions cutanées ont été associés au traitement. En cas d'hypersensibilité soupçonnée, il faut mettre fin au traitement par la pravastatine sodique. Les patients doivent être avisés de rapporter rapidement tout signe d'hypersensibilité, notamment : œdème de Quincke, urticaire, photosensibilité, polyarthralgies, fièvre et malaises.

### **Effets sur les glandes endocrines**

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase perturbent la synthèse du cholestérol, ce qui pourrait affecter la production d'hormones du groupe stéroïde par les glandes surrénales et les gonades.

Dans une étude à long terme portant sur les glandes endocrines dans l'hypercholestérolémie, la pravastatine sodique n'a manifesté aucun effet ni sur le taux de cortisol (basal et post-stimulation), ni sur la sécrétion d'aldostérone. Bien qu'aucun effet sur le testicule n'ait été observé, on a rapporté des résultats contradictoires à l'évaluation de la motilité du sperme sous pravastatine sodique. Un cas d'impuissance réversible a été rapporté chez un homme de 57 ans recevant de la pravastatine à 20 mg/jour et du métoprolol (voir **RÉFÉRENCES**). On n'a pas réussi à établir un lien de cause à effet entre le traitement par la pravastatine sodique 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 hypophysogonadique chez les femmes préménopausées sont inconnus.

Les patients sous pravastatine sodique chez qui apparaissent des signes cliniques de dysfonction endocrinienne doivent subir une évaluation appropriée. Il faut user de prudence en prescrivant des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (ou tout autre hypolipémiant) chez des patients qui prennent d'autres médicaments (p. ex. : kétoconazole, spironolactone ou cimétidine) pouvant abaisser le taux des hormones endogènes du groupe stéroïde.

On a signalé une augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c 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.

### **Hypercholestérolémie grave**

Les fortes doses ( $\geq 40$  mg/jour) rendues nécessaires chez certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave produisent un taux sérique élevé de pravastatine. **Il faut user de prudence chez ces patients en présence d'insuffisance rénale significative ou d'âge avancé** (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

### **Populations particulières**

#### **Grossesse**

**APO-PRAVASTATIN est contre-indiqué durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).**

L'innocuité de la pravastatine durant la grossesse n'est pas établie. Bien que la pravastatine n'ait produit aucun effet tératogène chez le rat même à dose de 1000 mg/kg/jour, ni chez le lapin à doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, on ne devrait administrer APO-PRAVASTATIN à une femme en âge de procréer que si son risque de grossesse est très faible et si les risques lui ont été expliqués. Si une grossesse apparaît en cours de traitement par APO-PRAVASTATIN, il faut interrompre le traitement immédiatement et aviser à nouveau la patiente des risques pour le fœtus.

## Allaitement

La pravastatine passe en quantité négligeable dans le lait maternel. À cause du risque d'effet indésirable chez l'enfant allaité, il faut interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par la pravastatine sodique si une femme qui allaite prend ce médicament.

## Pédiatrie (<16 ans)

On dispose de peu de données sur l'utilisation des statines chez les enfants (voir RÉFÉRENCES). On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation de la pravastatine sodique en pédiatrie. Aucune utilisation n'est recommandée en pédiatrie pour l'instant.

## Gériatrie (≥ 65 ans)

L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients de plus de 65 ans montre une augmentation de la SSC. On n'a rapporté aucune augmentation d'incidence d'effets indésirables dans ces études, ni dans d'autres études comportant une population gériatrique. Par précaution, il convient d'administrer la plus petite dose possible au départ (voir RÉFÉRENCES).

Les patients âgés pourraient être plus sujets à la myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles**, Facteurs prédisposant à la myopathie/rhabdomyolyse).

## Insuffisance rénale

La pravastatine n'a pas été étudiée en présence d'insuffisance rénale. Par précaution, il convient d'administrer la plus petite dose possible au départ dans ce contexte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles**).

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables au médicament

La pravastatine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables rapportés étaient généralement légers ou modérés, et de nature transitoire. Les effets indésirables observés ou rapportés au cours d'études à court et à long terme sont énumérés ci-dessous.

### Effets indésirables survenus au cours d'essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, le taux de réactions indésirables observées dans les essais peut ne pas refléter le taux observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

### Essais cliniques contrôlés à court terme

Les effets indésirables cliniques (sans égard à la cause) rapportés chez plus de 2 % des patients sous pravastatine dans les essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée allant jusqu'à 4 mois sont énumérés au tableau suivant; le tableau donne également le pourcentage des patients chez lesquels ces événements semblaient ou pouvaient être reliés au médicament.

**Effets indésirables survenus chez >2 % des patients sous 10-40 mg de pravastatine au cours d'essais cliniques contrôlés à court terme**

Système / Effet	Tous effets		Effets attribués au médicament à l'étude	
	Pravastatine (N=900) % des patients	Placebo (N=411) % des patients	Pravastatine (N=900) % des patients	Placebo (N=411) % des patients
<i>Cardiovasculaire</i> Douleur thoracique cardiaque	4,0	3,4	0,1	0,0
<i>Peau</i> Éruption	4,0*	1,1	1,3	0,9
<i>Digestif</i> Nausée/Vomissement	7,3	7,1	2,9	3,4
Diarrhée	6,2	5,6	2,0	1,9
Douleur abdominale	5,4	6,9	2,0	3,9
Constipation	4,0	7,1	2,4	5,1
Flatulences	3,3	3,6	2,7	3,4
Brûlures d'estomac	2,9	1,9	2,0	0,7
<i>Organisme entier</i> Fatigue	3,8	3,4	1,9	1,0
Douleur thoracique	3,7	1,9	0,3	0,2
Influenza	2,4*	0,7	0,0	0,0
<i>Locomoteur</i> Douleur localisée	10,0	9,0	1,4	1,5
Myalgies	2,7	1,0	0,6	0,0
<i>Système nerveux</i> Céphalées	6,2	3,9	1,7*	0,2
Étourdissements	3,3	3,2	1,0	0,5
<i>Rénal/Génito-urinaire</i> Anomalie urinaire	2,4	2,9	0,7	1,2
<i>Respiratoire</i> Rhume	7,0	6,3	0,0	0,0
Rhinite	4,0	4,1	0,1	0,0
Toux	2,6	1,7	0,1	0,0

\* différence avec le placebo statistiquement significative

Au cours de deux essais cliniques d'une durée moyenne de 8,6 mois, l'innocuité et la tolérabilité de la pravastatine sodique à dose de 80 mg s'est avérée similaire à celle retrouvée à dose moindre, à une exception près : 4 des 464 patients sous 80 mg de pravastatine sodique ont présenté une seule instance d'élévation de la CK de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, par comparaison avec 0 sur 115 patients sous 40 mg de pravastatine.

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

Au cours de sept études randomisées à double insu, contrôlées par placebo, menées auprès de 21 500 patients sous pravastatine (N=10 784) ou placebo (N=10 719), l'innocuité et la tolérabilité étaient comparables dans le groupe pravastatine et dans le groupe témoin. Plus de 19 000 patients ont été suivis pour une durée médiane de 4,8-5,9 ans, alors que les patients restants ont été suivis deux ans ou plus.

Les effets indésirables probablement ou possiblement reliés au médicament, ou dont la relation au traitement était incertaine, et qui se sont produits chez au moins 0,5 % des patients sous pravastatine ou placebo durant ces études de morbidité/mortalité à long terme apparaissent au tableau ci-dessous :

	<b><u>Pravastatine</u></b> <b>(N=10 784) %</b>	<b><u>Placebo</u></b> <b>(N=10 719) %</b>
<b><u>Cardiovasculaire</u></b>		
Angine	3,1	3,4
Perturbation subjective du rythme cardiaque	0,8	0,7
Hypertension	0,7	0,9
Œdème	0,6	0,6
Infarctus du myocarde	0,5	0,7
<b><u>Digestif</u></b>		
Dyspepsie / brûlures d'estomac	3,5	3,7
Nausée / vomissements	1,4	1,6
Flatulences	1,2	1,1
Constipation	1,2	1,3
Diarrhée	0,9	1,1
Douleur abdominale	0,9	1,0
Ballonnement	0,5	0,5
<b><u>Locomoteur</u></b>		
Douleur musculosquelettique (dont arthralgies)	5,9	5,7
Crampes musculaires	2,0	1,8
Myalgies	1,4	1,4
Traumatisme musculosquelettique	0,5	0,3
<b><u>Système nerveux</u></b>		
Étourdissements	2,2	2,1
Céphalées	1,9	1,8
Troubles du sommeil	1,0	0,9
Dépression	1,0	1,0
Anxiété / nervosité	1,0	1,2
Paresthésies	0,9	0,9
Engourdissement	0,5	0,4

	<b><u>Pravastatine</u></b> (N=10 784) %	<b><u>Placebo</u></b> (N=10 719) %
<b><u>Organisme entier</u></b>		
Fatigue	3,4	3,3
Douleur thoracique	2,6	2,6
Gain de poids	0,6	0,7
Influenza	0,6	0,5
<b><u>Organes des sens</u></b>		
Troubles visuels (dont vision brouillée) Trouble oculaire (dont inflammation oculaire) Anomalie auditive (dont acouphène et baisse de l'ouïe)	1,5	1,3
Opacité du cristallin	0,8	0,9
	0,6	0,5
	0,5	0,4
<b><u>Peau</u></b>		
Éruption	2,1	2,2
Prurit	0,9	1,0
<b><u>Rénal / Génito-urinaire</u></b>		
Anomalie urinaire (dont dysurie et nycturie)	1,0	0,8
<b><u>Respiratoire</u></b>		
Dyspnée	1,6	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	1,3
Toux	1,0	1,0
Anomalie des sinus (dont sinusite)	0,8	0,8
Pharyngite	0,5	0,6

### **Anomalies hématologiques et biochimiques**

Les anomalies du taux sérique des transaminases et de la créatine phosphokinase (CK) sous pravastatine sodique ont déjà été discutées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Rapports de pharmacovigilance**

De rares cas des effets indésirables suivants ont été rapportés sous pravastatine sodique en pharmacovigilance, sans égard à la cause.

*Cardiovasculaire :* œdème de Quincke

*Peau :* divers changements cutanés (prurit, anomalies des cheveux, sécheresse de la peau et dermatite)

*Système endocrinien :* augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub>

*Digestif :* pancréatite, hépatite et nécrose hépatique fulminante, insuffisance hépatique mortelle ou non, jaunisse (dont ictère cholestatique),

	stéatose hépatique, cirrhose, thrombocytopénie, hépatome, selles anormales et changement de l'appétit, anomalies du bilan hépatique
<i>Organisme entier :</i>	douleur thoracique (non cardiovasculaire), faiblesse, diaphorèse, bouffées vasomotrices et fièvre
<i>Hypersensibilité :</i>	anaphylaxie, syndrome lupique, polymyalgie rhumatismale, dermatomyosite, vascularite, purpura, anémie hémolytique, présence d'anticorps anti-nucléaires (ANA), augmentation de la vitesse de sédimentation, arthrite, arthralgies, asthénie, photosensibilité, frissons, malaises, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe (incluant le syndrome de Stevens-Johnson)
<i>Immunitaire :</i>	allergie
<i>Locomoteur :</i>	myopathie, rhabdomyolyse, troubles tendineux (en particulier tendinite et rupture de tendon), polymyosite et myopathie nécosante à médiation immunitaire.
<i>Système nerveux :</i>	dysfonctionnement de certains nerfs crâniens (dont dysgueusie, parésie extra-oculaire, parésie faciale), paralysie de nerfs périphériques, paresthésies, troubles de l'équilibre, vertige, trouble de la mémoire, tremblements, changement de l'humeur, troubles de l'humeur dont dépression, troubles du sommeil dont insomnie et cauchemars.
<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>Reproducteur :</i>	gynécomastie, impuissance (voir Effets sur les glandes endocrines), urticaire, dysfonctionnement sexuel, changements de la libido
<i>Organes des sens :</i>	symptômes oculaires (dont douleur, sécheresse ou démangeaison), acouphènes, dysgueusie

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec d'autres statines : hépatite, ictère cholestatique, anorexie, perturbations psychiques dont l'anxiété, hypospermie, hypersensibilité, et augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA<sub>1c</sub> (voir **MISES EN GARDE ET**

## PRÉCAUTIONS).

### **Cristallin**

Les données cliniques provenant d'essais cliniques n'indiquent pas d'effets indésirables de la pravastatine sur le cristallin chez l'humain.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions avec des médicaments**

#### **Association avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides**

Les données de pharmacosurveillance indiquent que le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et la niacine (acide nicotinique) à dose hypolipémiante peuvent augmenter le risque de myopathie lorsque administrés en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, probablement parce qu'ils peuvent produire une myopathie lorsqu'ils sont administrés seuls (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets sur les muscles). Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on envisage un traitement d'association.

#### **Chélateurs des acides biliaires**

Des données préliminaires indiquent que les effets hypocholestérolémiants de la pravastatine sodique et des chélateurs des acides biliaires (cholestyramine/colestipol) soient additifs.

Lorsque de la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine, ou encore une heure avant du colestipol et un repas normal, on ne constatait aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique. L'administration simultanée résultait en une diminution de 40-50 % de la SSC moyenne de la pravastatine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Traitement d'association**).

#### **Gemfibrozil et acide nicotinique**

Le gemfibrozil et l'acide nicotinique n'affectent pas de façon statistiquement significative la biodisponibilité de la pravastatine. Toutefois, dans un essai clinique de taille limitée, on a constaté une tendance à l'élévation de la CK et à l'apparition de symptômes musculosquelettiques chez des patients prenant de la pravastatine et du gemfibrozil.

On a rapporté des cas de myopathie et de rhabdomyolyse chez des patients recevant à la fois un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, des dérivés de l'acide fibrique et de la niacine, particulièrement en présence d'insuffisance rénale préexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Effets sur les muscles).

#### **Autres traitements concomitants**

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été associés à des cas graves de myopathie, dont des cas de rhabdomyolyse, qui pourraient être plus fréquents lorsque ces médicaments sont



administrés avec des produits inhibant les cytochromes P-450. Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent une absence de biotransformation cliniquement significative de la pravastatine par l'isozyme 3A4 des cytochromes P-450. Ce phénomène a été démontré dans des études portant sur des inhibiteurs connus de cet isozyme.

### Digoxine

On a démontré que l'association entre la digoxine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase augmentait la concentration à l'équilibre de la digoxine. On ignore les effets potentiels de l'association digoxine et pravastatine sodique. Par précaution, il convient de surveiller de près les patients prenant de la digoxine.

### Antipyrine

L'antipyrine a servi de modèle de médicament métabolisé par le système enzymatique des microsomes hépatiques (les cytochromes P-450). La pravastatine n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.

### Anticoagulants de type coumarine

La pravastatine n'avait aucun effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine lorsque administrée à des sujets âgés normaux stabilisés sous warfarine.

### Antiacides et cimétidine

En moyenne, les antiacides (pris une heure avant la pravastatine sodique) diminuent la biodisponibilité de la pravastatine, alors que la cimétidine l'augmente. Ces changements ne sont pas statistiquement significatifs. La portée clinique de ces interactions est inconnue, mais elle est probablement minime si l'on en juge à partir des interactions avec la nourriture (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie humaine**).

Il n'existe aucune donnée sur l'interaction entre l'érythromycine et la pravastatine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles**).

Bien que les essais cliniques n'aient pas comporté spécifiquement d'études d'interactions, on n'a décelé aucune interaction lorsque la pravastatine sodique était associée à des diurétiques, des antihypertenseurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bloqueurs calciques ou la nitroglycérine.

### Propranolol

L'administration concomitante de propranolol et de pravastatine réduisait leurs SSC respectives de 23 % et de 16 %.

### Cyclosporine

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

Au cours d'une étude multicentrique, la SSC de la pravastatine était 5 fois plus élevée en présence de cyclosporine. On n'a constaté aucune accumulation de la pravastatine après doses multiples (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.

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

La pravastatine peut faire s'élever le taux de la créatine phosphokinase et des transaminases. Il faut en tenir compte dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient sous pravastatine.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients devraient adopter un régime alimentaire hypocholestérolémiant classique (au moins équivalent au régime recommandé par le Adult Treatment Panel III [ATP III TLC diet]) avant de recevoir APO-PRAVASTATIN (pravastatine sodique), et ils devraient conserver ce régime alimentaire tout en prenant APO-PRAVASTATIN. Si nécessaire, il faudrait également mettre en œuvre un programme de contrôle du poids et d'exercice physique.

Avant de démarrer un traitement de pravastatine sodique, il faut s'assurer que l'élévation des lipides plasmatiques n'est pas secondaire à une autre cause. Un profil lipidique doit également être obtenu.

### **Posologie recommandée et ajustements**

#### **Hypercholestérolémie et maladie coronarienne**

La posologie de départ recommandée est de 20 mg une fois par jour, au coucher. Chez les patients nécessitant une réduction importante de LDL-C, on peut commencer avec 40 mg par jour. Il faut réserver la dose de 80 mg/jour aux patients dont les cibles de traitement ne sont pas atteintes avec les doses moindres. APO-PRAVASTATIN peut être pris sans égard aux heures de repas (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique importante, on recommande une posologie de départ de 10 mg une fois par jour.

#### **Traitements d'association**

Il peut être nécessaire, chez certains patients, d'associer plusieurs hypolipémiants. L'interaction

pharmacocinétique entre la pravastatine et l'acide nicotinique ou le gemfibrozil n'affecte pas d'une manière statistiquement significative la biodisponibilité de la pravastatine. Toutefois, on doit généralement éviter d'associer la pravastatine et les fibrates (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur les muscles).

L'effet hypolipémiant de la pravastatine sodique sur le cholestérol total et sur les lipoprotéines à basse densité s'additionne à l'effet des résines chélatrices des acides biliaires. Toutefois, la pravastatine sodique ne doit pas être administrée simultanément à la résine chélatrice des acides biliaires (e.g. cholestyramine, colestipol) mais plutôt une heure avant (ou plus), ou bien quatre heures après (ou plus) la résine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Association avec d'autres régulateurs du métabolisme des lipides).

Chez les patients sous cyclosporine, avec ou sans autres immunosuppresseurs, la posologie de départ de la pravastatine doit être de 10 mg par jour, et toute augmentation de la dose doit être faite avec prudence. La plupart des patients recevant cette association ont reçu une dose maximale de 20 mg/jour de pravastatine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Autres traitements concomitants, Cyclosporine).

La posologie de la pravastatine sodique doit être individualisée en fonction des valeurs de départ du LDL-C, du rapport CT/HDL-C et/ou du taux de triglycérides, afin d'atteindre les valeurs-cibles recommandées au moyen de la plus petite dose possible de médicament.

## SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné du médicament, contactez immédiatement le centre antipoison de votre région.

On a rapporté deux cas de surdose de pravastatine, n'ayant provoqué aucun symptôme ni aucune anomalie aux épreuves de laboratoire.

En cas de surdose, il faut offrir un traitement symptomatique de soutien approprié. En l'absence de données cliniques pertinentes, aucun traitement spécifique de la surdose ne peut être recommandé. On ignore si la dialyse permettrait d'épurer la pravastatine et ses dérivés.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

La pravastatine sodique fait partie d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines, qui réduisent la synthèse du cholestérol. Ces médicaments sont des inhibiteurs compétitifs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme qui catalyse l'étape cinétiquement limitante de la synthèse du cholestérol, à savoir la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. La pravastatine est isolée à partir d'une culture de *Penicillium citrinum*. La forme pharmacologiquement active est l'hydroxyacide.

La pravastatine sodique exerce ses effets hypolipémiants de deux façons. D'abord, par suite d'une inhibition réversible de l'action de l'HMG-CoA réductase, elle réduit légèrement les réserves intracellulaires de cholestérol. Il en résulte une augmentation du nombre des récepteurs de lipoprotéines à basse densité à la surface des cellules et donc, une augmentation du

catabolisme et de la clairance du LDL-C circulant, médiée par ces récepteurs. Ensuite, la pravastatine inhibe la production de LDL-C en inhibant la synthèse hépatique de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), précurseurs du LDL-C.

Des études épidémiologiques et cliniques ont permis d'établir une association entre le risque de maladie coronarienne (MC) et l'élévation du taux de CT et de LDL-C, de même qu'avec la baisse du taux de HDL-C. On considère ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines comme responsables, en bonne partie, de l'apparition de la maladie. D'autres facteurs, par exemple l'interaction entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, ont également été mis en cause dans l'apparition de l'athérosclérose et de ses complications chez l'humain.

Les essais cliniques prospectifs à long terme ont permis de vérifier l'association systématique entre le traitement efficace de l'hypercholestérolémie/dyslipidémie et la réduction du risque de maladie coronarienne.

On a démontré que la pravastatine sodique réduisait le taux de CT, de LDL-C, d'apolipoprotéine B, et qu'elle réduisait légèrement le taux de VLDL-C et de triglycérides, tout en augmentant de façon variable le taux de HDL-C et d'apolipoprotéine A. Les essais cliniques suggèrent que la diminution des événements cliniques liée à la pravastatine soit liée à la fois à ses effets sur le cholestérol et à un mécanisme ancillaire.

La pharmacocinétique de la pravastatine présente des caractéristiques complexes.

### **Pharmacologie chez l'humain**

Tant chez les volontaires que chez les patients atteints d'hypercholestérolémie, la pravastatine sodique réduit le taux de CT, de LDL-C, d'apolipoprotéine B, de VLDL-C et de triglycérides tout en augmentant le taux de HDL-C et d'apolipoprotéine A. Le mode d'action de la pravastatine est complexe. La pravastatine sodique inhibe la synthèse et/ou la sécrétion hépatique de VLDL-C, ce qui résulte en une diminution de la formation de précurseurs du LDL-C. La réduction des réserves cellulaires hépatiques de cholestérol, qui résulte de l'inhibition sélective réversible de l'activité de l'HMG-CoA réductase, accélère le catabolisme des fractions IDL et LDL, à travers une augmentation de l'expression des récepteurs à LDL à la surface des cellules hépatiques. Il résulte de l'ensemble de ces mécanismes, et peut-être d'autres effets métaboliques encore inconnus, une diminution du taux sérique du cholestérol.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Après ingestion orale de pravastatine sodique administrée sous sa forme active, la pravastatine est rapidement absorbée, le pic sérique étant atteint après environ 1-1,5 heure. Le taux moyen d'absorption de la pravastatine, tel qu'évalué par mesure du taux urinaire de médicament radiomarqué après administration par voie orale ou intraveineuse, est de 34 %; la biodisponibilité absolue moyenne de la molécule mère est de 17 %. La réponse thérapeutique à la pravastatine sodique ne change pas, que le médicament soit pris avec les repas ou une heure avant, bien que la présence de nourriture dans le tube digestif produise une diminution de la biodisponibilité générale du médicament.

<b>Pourcentage de diminution du LDL-C</b>		
<b>Pravastatine</b>	<b>10 mg 2 f.p.j.</b>	<b>20 mg 2 f.p.j.</b>
Avec un repas	- 25%	- 37%
Avant le repas *	- 26%	- 36%
* médicament administré une heure ou plus avant le repas.		

## **Distribution**

La pravastatine, qui subit un important effet de premier passage (extraction estimée après premier passage : 66 %) dans le foie, son principal site d'action, est excrétée dans la bile. Par conséquent, la mesure du taux sérique du médicament présente peu d'intérêt pour prédire son efficacité thérapeutique. Toutefois, la mesure du taux plasmatique de pravastatine par chromatographie gazeuse et par spectrométrie de masse a démontré que la surface sous la courbe concentration-temps (SSC) était proportionnelle à la dose, de même que le pic sérique et la concentration sérique à l'équilibre. À l'équilibre, la surface sous la courbe concentration-temps de même que la concentration plasmatiques maximale ( $C_{max}$ ) et minimale ( $C_{min}$ ) ne révèlent aucune accumulation du médicament après administration de comprimés de pravastatine sodique, en une prise ou deux prises par jour.

## **Métabolisme**

La pravastatine subit une importante biotransformation. Son dérivé principal est l'isomère 3  $\alpha$ -hydroxy, dont l'activité sur l'HMG-CoA réductase se situe entre un dixième et un quarantième de celle de la molécule mère.

## **Excrétion**

La pravastatine est liée aux protéines plasmatiques à environ 50 %. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine se situe entre 1,5 et 2 heures (de 2,5 à 3 heures chez les patients atteints d'hypercholestérolémie). Environ 20 % d'une dose radiomarquée est excrétée dans l'urine, et 70 % dans les selles.

Après administration intraveineuse à des sujets sains, environ 47 % de la clairance du médicament total s'effectue par excrétion rénale de pravastatine intacte, et environ 53 % par voie extrarénale, c'est-à-dire par excrétion biliaire et par biotransformation.

## **Populations et affections particulières**

### **Pédiatrie**

On ne dispose que de peu de données sur l'utilisation des statines chez les enfants (voir RÉFÉRENCES). On ne dispose d'aucune donnée à ce jour sur l'utilisation de la pravastatine en pédiatrie. Jusqu'à nouvel ordre, on ne recommande pas d'utiliser la pravastatine sodique en pédiatrie.

### **Gériatrie**

Les études portant sur l'administration d'une dose unique de pravastatine sodique à des personnes de 65 à 78 ans des deux sexes ont montré une augmentation de 30-50 % du taux sérique de la pravastatine.

### **Insuffisance rénale**

La pravastatine n'a pas été étudiée en présence d'insuffisance rénale.

### **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Rangez à température ambiante de 15 °C à 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

APO-PRAVASTATIN, comprimés de 10 mg : Chaque comprimé rectangulaire biconvexe arrondi, de couleur rose à pêche, portant l'inscription « PRA | 10 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 10 mg de pravastatine sodique. Offert en flacons de 100, 250 ou 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 comprimés.

APO-PRAVASTATIN, comprimés de 20 mg : Chaque comprimé rectangulaire biconvexe arrondi, de couleur jaune, portant l'inscription « PRA | 20 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 20 mg de pravastatine sodique. Offert en flacons de 100, 250 ou 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 comprimés.

APO-PRAVASTATIN, comprimés de 40 mg : Chaque comprimé rectangulaire biconvexe arrondi, de couleur rose à pêche, portant l'inscription « PRA | 40 » d'un côté et « APO » de l'autre contient 40 mg de pravastatine sodique. Offert en flacons de 100, 250 ou 500 comprimés, et en conditionnement unitaire de 30 comprimés.

En plus du principe actif pravastatine, chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose et stéarate de magnésium .

Selon leur teneur, les comprimés contiennent également les colorants suivants :

10 mg : oxyde de fer rouge

20 mg : oxyde de fer jaune

40 mg : jaune D&C n° 10 et bleu FD&C n° 1

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Principe actif

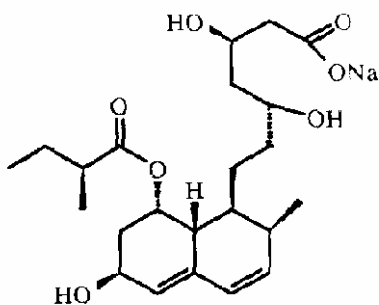
Dénomination internationale : pravastatine sodique

Nom chimique : sel monosodique de [ 1 S - [ 1  $\alpha$  (  $\beta$  S \* ,  $\delta$  S \* ) 2  $\alpha$  , 6  $\alpha$  , 8  $\beta$  ( R \* ) , 8 a  $\alpha$  ] ] - 1 , 2 , 6 , 7 , 8 , 8 a - hexahydro -  $\beta$  ,  $\delta$  , 6 - trihydroxy - 2 - méthyl - 8 - ( 2 - méthyl - 1 - oxobutoxy ) - 1 - acide naphthalèneheptanoïque

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

Poids moléculaire : 446,52 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : La pravastatine est une poudre cristalline de 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

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains. La rapidité et l'importance de l'absorption de la pravastatine ont été mesurées et comparées après l'administration d'une seule dose orale de 40 mg d'Apo-Pravastatin (2 x 20 mg) ou de Pravachol<sup>MD</sup> (2 x 20 mg) en comprimés. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée**

Pravastatine (Dose : 2x20 mg) À partir de données mesurées			
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes géométriques (%)**
	Apo-Pravastatin	Pravachol <sup>MD</sup> ⊥	
ASC <sub>T</sub> (ng•h/ml)	129 151 (56)	135 148 (44)	95,2
ASC <sub>I</sub> (ng•h/ml)	135 156 (54)	142 155 (43)	95,1
C <sub>max</sub> (ng/ml)	59,3 71,3 (65)	62,6 70,3 (35)	94,8
T <sub>max</sub> (h)*	0,97 (25)	0,99 (18)	--
t <sub>1/2</sub> (h)*	2,82 (44)	2,94 (37)	--

\* Moyenne arithmétique (% CV).  
 \*\* Estimation par la méthode des moindres carrés  
 ⊥ Les comprimés de Pravachol<sup>MD</sup> (Bristol-Myers Squibb) ont été achetés dans une pharmacie de détail aux États-Unis.

### Hypercholestérolémie

La pravastatine sodique réduit très efficacement le taux sérique de cholestérol total et de LDL-cholestérol chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. On constate une réponse marquée la première semaine, la réponse maximale étant atteinte en 4 semaines. La réponse persiste durant le traitement au long cours. De plus, la pravastatine sodique réduit efficacement la progression de l'athérosclérose, ce qui diminue le risque d'événements coronariens, diminue la mortalité totale, la mortalité coronarienne et l'incidence d'AVC chez les patients atteints d'hypercholestérolémie et de maladie cardiovasculaire causée par l'athérosclérose. La pravastatine réduit également efficacement le risque de mortalité coronarienne (infarctus mortel et mort subite) et d'infarctus non mortel, sans augmenter la mortalité de cause non cardiovasculaire chez les patients atteints d'hypercholestérolémie sans antécédent d'infarctus du myocarde. La réduction



du risque est évidente dès le 6<sup>e</sup> mois d'utilisation du médicament (voir figure 1).

La pravastatine sodique est efficace en dose quotidienne unique. Comme le montre le tableau suivant, la diminution du CT et du LDL-C est la même que la dose soit administrée en une fois ou divisée en deux prises par jour. L'administration une fois par jour au coucher semble légèrement plus efficace que l'administration une fois par jour au lever, peut-être parce que la synthèse hépatique du cholestérol s'effectue surtout la nuit.

Les résultats d'une étude de réponse, multicentrique, à double insu, comparant la pravastatine au placebo, menée auprès de groupes parallèles de patients durant 8 semaines, sont résumés au tableau suivant :

#### Administration une fois ou deux fois par jour\*

Pravastatine	N	CT	LDL-C	HDL-C	TG
40 mg le matin	41	- 23 %	- 30 %	+ 4 %	- 11 %
40 mg le soir	33	- 26 %	- 33 %	+ 8 %	- 24 %
20 mg 2 f.p.j.	44	- 27 %	- 34 %	+ 8 %	- 25 %
* Les doses données le soir étaient administrées au moins 3 heures après le repas du soir. Les doses données le matin étaient administrées au moins une heure avant le petit déjeuner.					

Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (71 % familiale ou mixte, 29 % non familiale). LDL-C moyen au départ = 6,34 mmol/l (245,4 mg/dl).

Au cours d'études multicentriques à double insu sur l'hypercholestérolémie primaire, on a comparé au placebo la pravastatine sodique administrée en dose quotidienne allant de 5 mg à 80 mg, chez plus de 1100 patients. La pravastatine réduisait significativement le CT, le LDL-C, et les rapports CT/HDL-C et LDL-C/HDL-C. De plus, la pravastatine élevait légèrement le HDL-C et réduisait légèrement le taux sérique de VLDL-C et de triglycérides.

La relation dose-effet de la pravastatine sodique sur les lipides, constatée au cours de deux études après 8 semaines d'administration, une fois ou deux fois par jour, est résumée aux tableaux ci-dessous :

#### Relation Dose-Réponse\* (Administration une fois par jour au coucher)

Pravastatine	N	CT-total	LDL-C	HDL-C	TG
5 mg 1 f.p.j.	16	- 14 %	- 19 %	+ 5 %	- 14 %
10 mg 1 f.p.j.	18	- 16 %	- 22 %	+ 7 %	- 15 %
20 mg 1 f.p.j.	19	- 24 %	- 32 %	+ 2 %	- 11 %

40 mg 1 f.p.j.	18	- 25 %	- 34 %	+ 12 %	- 24 %
* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (28 % familiale ou mixte, 72 % non familiale). LDL-C moyen au départ = 5,68 mmol/l (219,6 mg/dl).					

### Relation Dose-Réponse \* Administration deux fois par jour

Pravastatine	N	C-total	LDL-C	HDL-C	TG
5 mg 2 f.p.j.	59	- 15 %	- 20 %	+7 %	- 14 %
10 mg 2 f.p.j.	53	- 18 %	- 24 %	+ 6 %	- 17 %
20 mg 2 f.p.j.	56	- 24 %	- 31 %	+ 5 %	- 17 %
* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (70 % familiale ou mixte, 30 % non familiale). LDL-C moyen au départ = 6,06 mmol/l (234,5 mg/dl).					

La pravastatine sodique est également efficace en association avec une résine chélatrice des acides biliaires. Dans une étude où la pravastatine sodique était administrée seule ou en association avec la cholestyramine, on a observé une réduction marquée du taux de LDL-C. De plus, la pravastatine sodique atténuait l'augmentation des triglycérides observée sous cholestyramine en monothérapie (l'interprétation des résultats de l'étude, résumés au tableau suivant, doit tenir compte de l'exceptionnel taux d'observance du traitement à la cholestyramine [70 % des patients en prenaient 20 ou 24 g par jour]).

### Comparaison avec la Cholestyramine\*

	N	C-total	LDL-C	HDL-C	TG
<b>Pravastatine</b>					
20 mg 2 f.p.j.	49	- 24 %	- 32 %	+ 6 %	- 10 %
40 mg 2 f.p.j.	52	- 30 %	- 39 %	+ 5 %	- 15 %
Résine seule **	41	- 22 %	- 31 %	+ 2 %	+ 16 %
<b>Association</b>					
20 mg 2 f.p.j. + résine **	49	- 38 %	- 52 %	+ 5 %	- 1 %
* Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (68 % familiale ou mixte; 32 % non familiale). LDL-C moyen au départ = 6,09 mmol/l (235,3 mg/dl).					
** Dose de cholestyramine utilisée : 24 g.					

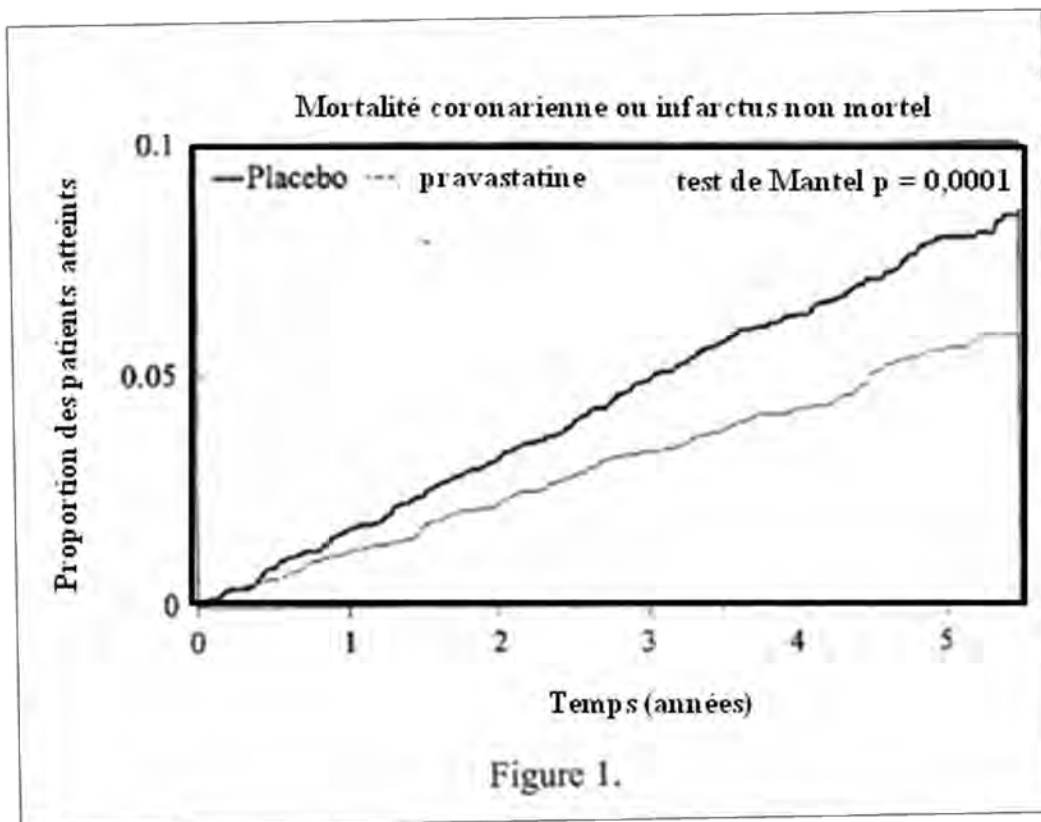
### Prévention primaire d'événements coronariens

On a démontré que la pravastatine sodique réduisait efficacement le risque composite de mortalité coronarienne ou infarctus non mortel chez des patients atteints d'hypercholestérolémie sans antécédent d'infarctus du myocarde.

L'étude WOS (*West of Scotland Study*) a évalué les effets de la pravastatine sodique sur le risque de maladie coronarienne mortelle ou non auprès de 6595 patients. Il s'agissait d'hommes entre 45 et 64 ans, sans antécédents d'infarctus du myocarde, dont le taux de LDL-C se situait entre

4 et 6,7 mmol/l (156-254 mg/dl). Au cours de cette étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, les patients recevaient un traitement classique, comprenant des conseils diététiques, et soit de la pravastatine sodique à raison de 40 mg/jour (n = 3302), soit un placebo (n = 3 293), durant 4,8 ans (médiane).

La pravastatine sodique réduisait significativement le risque composite de mortalité coronarienne ou infarctus non mortel de 31 % (248 patients dans le groupe témoin [mortalité coronarienne = 44, infarctus non mortel = 204] contre 174 patients dans le groupe traité [mortalité coronarienne = 31, infarctus non mortel = 143],  $p = 0,0001$ ). Comme l'illustre la figure ci-dessous, la différence de taux cumulatif entre les groupes, pour ce paramètre composite, débute après 6 mois de traitement. La réduction est similaire et significative quel que soit le LDL-C au départ : réduction de 37 % pour LDL-C compris entre 4-4,8 mmol/l (156-188 mg/dl) ( $p = 0,003$ ) et réduction de 27 % pour LDL-C compris entre 4,9 – 6,7 mmol/l (189-254 mg/dl) ( $p = 0,03$ ). La réduction était également similaire et significative quel que soit l'âge : réduction de 40 % avant 55 ans ( $p = 0,002$ ) et réduction de 27 % à partir de 55 ans ( $p = 0,009$ )



La mortalité cardiovasculaire était réduite de 32 % (73 patients contre 50,  $p = 0,03$ ) et la mortalité totale de 22 % (135 patients contre 106,  $p = 0,051$ ). On n'a constaté aucune différence statistiquement significative entre les groupes au plan de la mortalité non cardiovasculaire, et notamment de la mortalité par cancer. La pravastatine sodique réduisait également le risque de devoir subir une revascularisation myocardique (pontage aortocoronarien ou angioplastie coronarienne percutanée) de 37 % (80 patients contre 51,  $p = 0,009$ ) et le risque de devoir subir une angiographie coronarienne de 31 % (128 patients contre 90,  $p = 0,007$ ).

**L'étude West of Scotland excluait les femmes, les personnes âgées et la plupart des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF). Par conséquent, il a été impossible d'établir jusqu'à quel point les résultats de l'étude WOS peuvent être extrapolés à ces sous-groupes de patients atteints d'hypercholestérolémie.**

- Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la réduction optimale du CT et du LDL-C nécessite une association de médicaments dans la plupart des cas (voir RÉFÉRENCES). Pour l'hypercholestérolémie familiale homozygote, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypercholestérolémie familiale homozygote.
- L'étude WOS ne comportant aucune donnée sur des patients atteints d'hyperlipidémie familiale mixte, les effets de la pravastatine sodique sur ce sous-groupe de patients dyslipidémiques à risque élevé n'ont pu être évalués

### **Prévention secondaire d'événements cardiovasculaires**

On a démontré que la pravastatine sodique diminuait efficacement la mortalité totale, la mortalité coronarienne, le risque de nouvel événement coronarien (dont l'infarctus du myocarde), le risque d'AVC ou d'AIT, le risque de devoir subir une revascularisation myocardique et le risque d'hospitalisation chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine instable.

L'étude LIPID (**L**ong-Term **I**ntervention with **P**ravastatin in **I**schemic **D**isease) portait sur les effets de la pravastatine sodique à raison de 40 mg par jour chez 9014 patients des deux sexes à cholestérolémie normale ou élevée (CT en moyenne au départ = 4,0-7,0 mmol/l [155-271 mg/dl]; médiane du CT = 566 mmol/l [218 mg/dl]; médiane du LDL-C = 3,88 mmol/l [150 mg/dl]) ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'hospitalisation pour angine instable au cours des 3-36 mois précédents. L'étude incluait des patients présentant un vaste éventail de taux sérique de triglycérides au départ (#5,0 mmol/l [ $\leq$  443 mg/dl]), et ne discriminait pas en fonction de la valeur de départ de HDL-C. Au départ, 82 % des patients recevaient de l'aspirine, 47 % recevaient des bêtabloquants et 76 % prenaient des antihypertenseurs. La durée de cette étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo était de 5,6 ans en moyenne (médiane = 5,9 ans).

La pravastatine sodique réduisait significativement le risque de mortalité coronarienne, de 24 % ( $p = 0,0004$ ). Le risque d'événement coronarien (mortalité coronarienne ou infarctus non mortel) était significativement réduit, de 24 % ( $p < 0,0001$ ) sous pravastatine sodique. Le risque d'infarctus du myocarde mortel ou non était réduit de 29 % ( $p < 0,0001$ ). La pravastatine sodique réduisait à la fois le risque de mortalité totale, de 23 % ( $p < 0,0001$ ) et de mortalité cardiovasculaire, de 25 % ( $p < 0,0001$ ). Le risque de devoir subir une revascularisation myocardique (pontage aortocoronarien ou angioplastie coronarienne percutanée) était significativement réduit, de 20 % ( $p < 0,0001$ ) sous pravastatine sodique, de même que le risque d'AVC, de 19 % ( $p = 0,0477$ ). La pravastatine sodique réduisait significativement le nombre de jours d'hospitalisation par 100 personne-année de suivi, de 15 % ( $p < 0,001$ ). La réduction des événements coronariens sous pravastatine sodique était similaire quel que soit l'âge ou le sexe, et en présence ou non de diabète. Chez les patients inscrits pour antécédent d'infarctus du myocarde, la pravastatine sodique réduisait significativement la mortalité totale et le risque d'infarctus mortel ou non (réduction de la mortalité totale = 21 %,  $p = 0,0016$ ; réduction du risque d'infarctus mortel ou non = 25 %,  $p = 0,0008$ ). Chez les patients inscrits pour antécédent d'hospitalisation pour angine

instable, la pravastatine sodique réduisait significativement le risque de mortalité totale et le risque d'infarctus mortel ou non (réduction du risque de mortalité totale = 26 %,  $p=0,0035$ ; réduction du risque d'infarctus mortel ou non = 37 %,  $p=0,0003$ ).

L'étude CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*) évaluait les effets de la pravastatine sodique sur la mortalité coronarienne et l'infarctus non mortel. Le médicament, à raison de 40 mg/jour, était administré à 4159 patients des deux sexes à cholestérolémie normale (CT en moyenne au départ = 5,4 mmol/l [209 mg/dl]) ayant subi un infarctus du myocarde au cours des 3-20 mois précédents. Au départ, 83 % des patients recevaient de l'aspirine, 55 % avaient subi un pontage ou une angioplastie coronarienne percutanée, 40 % recevaient des bêtabloquants et 82 % prenaient des antihypertenseurs. La durée de cette étude à double insu contrôlée par placebo était de 54,9 ans en moyenne. La pravastatine sodique réduisait significativement la fréquence de récurrence d'événement coronarien (mortalité coronarienne ou infarctus non mortel) de 24 % (274 patients atteints [13,3 %] sous placebo contre 212 patients [10,4 %] sous pravastatine sodique,  $p=0,003$ ). La réduction du risque, pour ce paramètre composite, était significative chez les deux sexes; chez les femmes, la réduction du risque était de 43 % ( $p=0,033$ ). Le risque de devoir subir une revascularisation myocardique (pontage aortocoronarien ou angioplastie coronarienne percutanée) était significativement réduit, de 27 % ( $p=0,001$ ) sous pravastatine sodique (391 patients [19,6 %] contre 294 [14,2 %]). La pravastatine sodique réduisait également significativement le risque d'AVC de 32 % ( $p=0,032$ ), et le risque composite d'AVC/AIT de 26 % (124 patients [6,3 %] contre 93 [4,7 %],  $p=0,025$ ).

#### Progression de l'athérosclérose

Au cours de deux essais cliniques contrôlés (PLAC I et PLAC II) menés auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie modérée et d'athérosclérose cardiovasculaire, la pravastatine réduisait efficacement la progression de l'athérosclérose telle qu'évaluée par angiographie quantitative et échographie bidimensionnelle. Cet effet pourrait être associé à l'amélioration des paramètres coronariens (infarctus mortel ou non). Aucune différence dans la mortalité totale n'a été observée durant les 3 ans de traitement à double insu.

Dans l'étude PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries), multicentrique, randomisée, contre placebo, d'une durée de 3 ans, menée auprès de 408 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée (LDL-C au départ = 3,37-4,92 mmol/l [130-190 mg/dl]) la pravastatine ralentissait le rétrécissement de la lumière coronarienne, tel qu'évalué par angiographie quantitative. L'analyse des événements cliniques cardiovasculaires montrait un effet favorable de la pravastatine sur les événements, que ce soit avant ou après la date repère de 90 jours post-randomisation. Toutefois, le paramètre de la mortalité totale est demeuré inchangé. Dans l'étude PLAC II (Pravastatin Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries), contrôlée par placebo, d'une durée de 3 ans, menée auprès de 151 patients atteints d'hypercholestérolémie modérée (LDL-C de départ = 3,76-4,92 mmol/l [145-190 mg/dl]) et d'athérosclérose coronarienne et carotidienne, la pravastatine ralentissait significativement la progression de l'athérosclérose dans l'artère carotide commune, telle qu'évaluée par échographie bidimensionnelle. La progression de l'épaisseur intima-média de moyenne à maximale n'était pas significativement ralentie. On observait une réduction de l'incidence d'événements coronariens à portée clinique limite. On n'a observé aucune différence dans la mortalité totale au cours des trois ans de traitement à double insu.

### **Grefte d'organes**

On n'a observé aucun cas de myopathie durant les essais cliniques auxquels ont participé 100 patients greffés (76 greffés cardiaques, 24 greffés du rein) ayant reçu de la pravastatine (10- 40 mg) et de la cyclosporine deux années durant; certains recevaient également des immunosuppresseurs. De même, au cours d'essais cliniques où un petit nombre de patients recevaient à la fois de la pravastatine et de la niacine, on n'a rapporté aucun cas de myopathie.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Inhibition sélective de la synthèse cellulaire/tissulaire de cholestérol**

Des études menées *in vitro* et chez l'animal ont montré que l'activité de la pravastatine, inhibiteur hydrophile de l'HMG-CoA réductase, varie selon les tissus. Son activité est maximale dans les tissus à forte synthèse de cholestérol, comme le foie et l'iléon.

La pravastatine sodique, mise en suspension dans des hépatocytes de rat fraîchement isolés ou en culture d'un jour d'hépatocytes de rat, inhibe fortement l'incorporation de C<sup>14</sup> dans des molécules de cholestérol. Dans des cultures de fibroblastes de peau humaine ainsi que dans d'autres types de cellules non hépatiques, la pravastatine inhibe 400 fois moins la synthèse du cholestérol que dans les hépatocytes.

L'accumulation de pravastatine radiomarquée au C<sup>14</sup>, proportionnelle au temps et à la concentration dans les hépatocytes, est presque indétectable dans les fibroblastes.

Dans des coupes de tissus de rats ayant reçu des doses orales de pravastatine sodique, l'inhibition de la synthèse du cholestérol atteignait plus de 90 % dans les coupes de foie et d'iléon, alors qu'elle était beaucoup plus faible voire non détectable dans d'autres coupes de tissus (prostate, testicule, surrénales).

Dans le cristallin intact de rat, la pravastatine sodique inhibe la synthèse de cholestérol 10 fois moins que dans le foie du même animal. L'inhibition de la synthèse des stérols dans des lignées épithéliales provenant de cristallin de souris et de lapin est de 400 à 1500 fois moindre que dans l'hépatocyte de rat.

### **Inhibition spécifique de l'HMG-CoA réductase**

Dans les hépatocytes, les fibroblastes ou les cellules d'ovaires de hamster chinois, l'incorporation de mévalonate (résultant de l'effet de l'HMG-CoA réductase) radiomarqué au <sup>14</sup>C dans les stérols n'était pas affectée par la pravastatine sodique, à concentration au moins 20 fois supérieures à celle inhibant l'incorporation de l'acétate radiomarqué au <sup>14</sup>C dans le cholestérol.

À concentration 500 fois supérieure à celle inhibant l'incorporation d'acétate dans le cholestérol, la pravastatine sodique n'affecte ni le taux d'incorporation de l'acétate radiomarqué au <sup>14</sup>C dans des phospholipides de cellule entière d'hépatocytes, ni la distribution du radiomarqueur dans les diverses classes de phospholipides. La pravastatine sodique ne réduit pas le taux d'incorporation de l'acétate radiomarqué au <sup>14</sup>C dans les triglycérides. Ces résultats démontrent que la pravastatine n'intervient pas dans la voie métabolique des stérols au-delà de l'étape de la synthèse

du mévalonate, et qu'elle n'inhibe pas les enzymes nécessaires à la synthèse de deux autres classes importantes de lipides.

L'effet inhibiteur de la pravastatine sur l'enzyme HMG-CoA réductase est  $10^6$  fois supérieur à son effet sur l'HMG-CoA lyase. Le site actif de cette enzyme, dont l'HMG-CoA est également un substrat, ne reconnaît pas la pravastatine.

### **Pharmacologie générale**

On a évalué, chez l'animal et sur certains tissus *in vitro*, l'effet de la pravastatine sodique sur d'importants systèmes physiologiques et sur des tissus isolés, de même que son effet agoniste ou antagoniste sur certains neurotransmetteurs et sur l'histamine, ses effets sur le comportement, sur le seuil convulsif et d'autres effets spécifiques à certains tissus ou à certains types de phénomènes. À l'exception d'une inhibition modérée de la sécrétion gastrique chez le rat sous 300 mg/kg, la pravastatine sodique s'est avérée dépourvue d'effet dans ces épreuves pharmacologiques, à des posologies atteignant 1000 mg/kg chez certaines espèces.

### **Pharmacocinétique**

Des études menées chez le rat, le chien et l'humain ont démontré que la biodisponibilité de la pravastatine sodique par voie orale était faible, par suite d'un important effet de premier passage hépatique. La plus grande partie d'une dose orale de pravastatine sodique aboutit donc directement dans le foie, lequel est son principal site d'activité pharmacologique.

Chez le rat, le chien, le singe et l'humain, le taux de liaison de la pravastatine aux protéines plasmatiques est relativement faible. La plus forte concentration de pravastatine radiomarquée au  $C^{14}$  a été retrouvée dans les organes excréteurs et le système digestif de rats ( $n = 3-5$ ), d'un chien et d'un singe. Dans ces études, on constatait des patrons métaboliques similaires entre les espèces et une excrétion fécale importante chez le rat, le chien, le singe et l'humain.

Le chien présente une particularité : son exposition générale à la pravastatine est nettement plus élevée que celle des autres espèces étudiées (humain inclus). Les données pharmacocinétiques d'une étude sur le chien à dose de 1,1 mg/kg (équivalente à 40 mg chez l'humain) montrent une élimination de la pravastatine beaucoup plus lente que chez l'humain. La biodisponibilité absolue est deux fois plus élevée chez le chien que chez l'humain, et on estime l'extraction rénale et l'extraction hépatique de la pravastatine chez le chien à, respectivement, un dixième et à la moitié de leur valeur chez l'humain. Lorsqu'on a comparé la concentration plasmatique de la pravastatine chez le rat, le chien, le lapin, le singe et l'humain, on a constaté que l'exposition du chien était beaucoup plus élevée, telle qu'évaluée à partir de la  $C_{max}$  et de la SSC. La SSC moyenne chez l'humain à la dose thérapeutique de 40 mg est environ 100 fois plus faible que la SSC chez le chien à la dose sans effet de 12,5 mg/kg, et environ 180 fois plus faible que la SSC chez le chien à la dose seuil pour l'hémorragie cérébrale, soit 25 mg/kg.

### **Barrière placentaire**

On a trouvé un faible taux de radioactivité dans les fœtus de rats ayant reçu de la pravastatine radiomarquée par voie orale. On a également constaté que la pravastatine sodique passait dans le lait maternel chez le rat.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

Espèce	Sexe (N)	Voie	DL <sub>50</sub> (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)		3667
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 observés chez la souris comprenaient : activité réduite, respiration irrégulière, ptose, larmoiement, selles molles, diarrhée, taches d'urine sur l'abdomen, ataxie, reptation, perte du réflexe de redressement, hypothermie, incontinence urinaire, pilo-érection, convulsions et/ou prostration.

Les signes de toxicité chez le rat comprenaient selles molles, diarrhée, activité réduite, respiration irrégulière, démarche en canard, ataxie, perte du réflexe de redressement et/ou perte de poids.

### **Toxicité à moyen et à long terme**

L'étendue des effets de la pravastatine sur la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, illustrée au tableau suivant, n'est pas étonnante compte tenu des fortes doses utilisées et de la puissance de l'effet inhibiteur de ce composé sur l'HMG-CoA réductase.

#### **organes cibles observés dans les études animales**

Organe	Souris	Rat	Lapin	Chien	Singe
Foie, effet cancérigène	-	+	-	-	-
Foie, effet non cancérigène	+	+	+	-	+
Rein	-	-	+	-	+
Muscles squelettiques	-	+	+	-	-
Cerveau	-	-	-	+	-
+ = Organe affecté d'une manière ou d'une autre par le médicament					
- = Aucun effet observé dans cet organe pour une espèce donnée					



À dose équivalente en mg/kg, le lapin semble plus sensible aux effets néphrotoxiques de la pravastatine que le singe, seule autre espèce à manifester une toxicité rénale. Chez le lapin, on observait un dysfonctionnement rénal et des effets sur le foie à partir de 25 mg/kg/jour. Chez le singe, hépatotoxicité et néphrotoxicité apparaissaient à partir de 100 mg/kg/jour. La dose seuil pour la toxicité rénale chez le lapin est 31 fois plus élevée que la dose maximale recommandée chez l'humain.

### Effets indésirables importants

<b>Pravastatine</b>		
	<b>Seuil de toxicité (mg/kg/jour)</b>	<b>Dose sans effet (mg/kg/jour)</b>
<b>Souris</b>		
Nécrose hépatocellulaire isolée	40	20
Augmentation du taux des transaminases	20	10
<b>Rat</b>		
Tumeurs hépatiques	100	40
Foyers de perturbation hépatocellulaire	30	12
Augmentation du taux des transaminases	100	50
Myolyse, muscles squelettiques	400	250
<b>Lapin</b>		
Mort	400	100

Nécrose hépatocellulaire	100	25
Dégénérescence des tubules rénaux	25	6,25
Myolyse, muscles squelettiques	100	25
Augmentation du taux des transaminases	100	25
<b>Chien</b>		
Mort	25	12,5
Hémorragie cérébrale	25	12,5
<b>Singe</b>		
Mort	200	100
Nécrose hépatocellulaire	100	50
Dégénérescence des tubules rénaux	100	50
Augmentation du taux des transaminases	100	50

Les observations notables dans ces études comprennent : degré variable d'hépatotoxicité dans toutes les espèces étudiées, toxicité rénale chez le lapin et le singe, lésions des muscles squelettiques chez le lapin, symptômes au CNS et mortalité par hémorragie cérébrale chez le chien, ainsi qu'incidence accrue de lésions hépatiques et d'hépatocarcinome (sous 100 mg/kg dans le dernier cas) chez le rat après deux ans de traitement. Dans tous les cas, les changements ne se produisaient qu'à partir de 20 mg/kg (plus de 25 fois la dose maximale recommandée chez l'humain).

Les pages suivantes résument les données de toxicité à long terme chez le chien.

Espèce/ Race	Sexe	N/ Posologie	Posologie (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Effets
<b>Toxicité à moyen terme</b>						
Chien Beagle	M F	3 3	0, 12,5, 50 ou 200	Orale (capsule)	5 semaine s	<u>200 mg/kg</u> : Un chien est mort, 4 ont été sacrifiés entre le 11 <sup>e</sup> et le 22 <sup>e</sup> jour après avoir manifesté ataxie et/ou convulsions, sialorrhée, incontinence urinaire et/ou fécale. Foyers hémorragiques cérébraux.
Chien Beagle	M F	6 6	0 ou 100 (2M, 2F témoins) (4M, 4F traités)	Orale (capsule)	13 semaines	<u>100 mg/kg</u> : Une F est morte le 42 <sup>e</sup> jour après diminution marquée de l'activité, salivation séreuse et vomissement. Hémorragie par diapédèse et dégénérescence de l'endothélium veineux chez

						la F morte et chez une autre F.
<b>Toxicité à long terme</b>						
Chien Beagle	M F	4M, 4F sous 12,5 & 25  6M, 6F sous 0, 50 & 100	0, 12,5, 25, 50 ou 100	Orale (capsule)	2 ans	<p><u>25 mg/kg</u> : Deux femelles sacrifiées à la 60<sup>e</sup> et à la 61<sup>e</sup> semaine. L'une présentait des lésions compatibles avec un trouble de la coagulation idiopathique. L'autre, qui avait manifesté des signes cliniques de toxicité pour le SNC, présentait des lésions cérébrales<sup>1</sup>.</p> <p><u>50 mg/kg</u> : Tous les chiens manifestaient des signes cliniques de toxicité pour le SNC; 5 sur 6 présentaient des lésions cérébrales<sup>1</sup>.</p> <p><u>100 mg/kg</u> : Trois M et 5 F sont morts ou ont été sacrifiés entre la 2<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> semaine. Un M est mort à la 76<sup>e</sup> semaine. Ces chiens avaient tous manifesté des signes cliniques de toxicité pour le SNC, et tous (9/9) présentaient des lésions cérébrales.</p>
<p><sup>1</sup> Les lésions cérébrales (touchant surtout le lobe piriforme) étaient caractérisées par de discrètes hémorragies périvasculaires multifocales entourant capillaires et veinules. On constatait dans les lésions plus graves un plus grand nombre de foyers d'hémorragie périvasculaire, associé à des changements dégénératifs précoces des neutrophiles comprenant vacuolisation, œdème et légère infiltration neutrophile. Les gros vaisseaux n'étaient pas touchés. On n'a constaté aucune atteinte endothéliale, que ce soit au microscope optique ou au microscope électronique.</p>						

Chez le chien, la pravastatine à forte dose est toxique, causant des hémorragies cérébrales et des signes cliniques de toxicité pour le SNC (p. ex. : ataxie, convulsions). L'incidence de toxicité pour le SNC est clairement proportionnelle à la dose. Chez le chien, le seuil de toxicité pour le SNC est de 25 mg/kg. La forte exposition générale observée après administration orale de pravastatine chez le chien (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique) est sans doute liée à une importante biodisponibilité et à une élimination lente du médicament, ce qui joue probablement un rôle important dans l'apparition de lésions du SNC chez cette espèce.

On n'a observé aucun cas d'hémorragie cérébrale à ce jour chez d'autres espèces d'animaux de laboratoire. La toxicité sur le SNC observée chez le chien pourrait être spécifique à cette

espèce.

### **Reproduction et tératogénèse**

La seule observation reliée au traitement est une légère toxicité maternelle, chez le lapin sous 50 mg/kg et chez le rat sous 1000 mg/kg.

Chez le lapin et le rat, à dose représentant respectivement 60 et 600 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, la pravastatine sodique n'exerçait aucun effet nocif sur la reproduction chez la génération F<sub>1</sub> chez le rat, et ne causait ni toxicité fœtale ni anomalies anatomiques sur les portées de la génération F<sub>1</sub> chez le lapin, non plus que sur les portées de la génération F<sub>2</sub> chez le rat.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Chez la souris et le rat, après 21 mois de traitement par voie orale (20 mg/kg et 40 mg/kg, représentant respectivement d'environ 12 et 25 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), la pravastatine s'est avérée non cancérogène. Après respectivement 86 et 104 semaines de traitement chez des souris et des rats, à raison de doses orales représentant approximativement 60 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (c'est-à-dire 100 mg/kg/jour), on a observé, chez les mâles seulement, une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinome hépatocellulaire.

Dans des tests de mutagenèse *in vivo*, avec injection péritonéale de doses allant jusqu'à 1 400 mg/kg, et dans des tests de mutagenèse *in vitro*, à concentration allant jusqu'à 10 000 µg/ml ou par gélose, la pravastatine s'est avérée non mutagène. La pravastatine s'est également avérée non génotoxique.