Monographie de produit

Incluant les renseignements destinés aux patients

[Pr]**ACH-PRAVASTATIN**

Comprimés de pravastatine

10 mg, 20 mg et 40 mg de pravastatine (comme pravastatine sodique)

Pour utilisation orale

BP

Régulateur du métabolisme des lipides

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles, suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date d'approbation:

2026-04-01

Numéro de contrôle : 302696

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique	04-2026

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.5 Dose oubliée 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 8

Généralités 8

Carcinogenèse et génotoxicité 9

Système endocrinien et métabolisme 9

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 10

Système immunitaire 11

Appareil musculosquelettique 11

Fonction visuelle 13

Fonction rénale 13

Appareil respiratoire 14

7.1 Populations particulières 14

7.1.1 Grossesse 14

7.1.2 Allaitement 14
7.1.3 Enfants et adolescents 14
7.1.4 Personnes âgées 14
8 Effets indésirables 15
8.1 Aperçu des effets indésirables 15
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 19
8.5 Effets indésirables observées après la commercialisation 19
9 Interactions médicamenteuses 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 28
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 28
10 Pharmacologie clinique 28
10.1 Mode d'action 28
10.2 Pharmacodynamie 29
10.3 Pharmacocinétique Absorption 30
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 32
Partie 2 : Renseignements scientifiques 33
14 Études cliniques 34
14.1 Études cliniques par indication 34
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 40
17 Monographies de référence 46
Renseignements destinés aux patient·e·s 47

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Le traitement par des agents modifiant les lipides doit être considéré comme un élément d'une intervention sur de multiples facteurs de risque chez les personnes présentant un risque accru de maladie vasculaire athéroscléreuse due à une dyslipidémie. Le traitement par ACH-PRAVASTATIN (comprimés de pravastatine) doit être utilisé en complément d'un régime alimentaire limité en graisses saturées et en cholestérol lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres mesures non pharmacologiques seules s'est avérée inadéquate.

Hypercholestérolémie

- Le médicament ACH-PRAVASTATIN est indiqué en complément du régime alimentaire (au moins un équivalent du régime « Adult Treatment Panel III [ATP III TLC] ») pour la réduction des taux élevés de cholestérol total et de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb), lorsque la réponse au régime alimentaire et aux autres mesures non pharmacologiques seules s'est avérée inadéquate.
- Avant d'initier un traitement par ACH-PRAVASTATIN, les causes secondaires de l'hypercholestérolémie, telles que l'obésité, le diabète mal pris en charge, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, les dysprotéinémies, une maladie hépatique obstructive, un autre traitement médicamenteux ou l'alcoolisme, doivent être exclues et il convient de déterminer que les patients pour lesquels le traitement par ACH-PRAVASTATIN est envisagé ont un taux élevé de C-LDL comme cause d'une élévation du cholestérol sérique total. Un profil lipidique doit être réalisé pour mesurer le cholestérol total, le cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et les triglycérides (TG).
- Pour les patients dont le taux total de triglycérides est inférieur à 4,52 mmol/L (400 mg/dL), le C-LDL peut être estimé à l'aide de l'équation suivante :

  C-LDL (mmol/L) = Cholestérol total - [(0,37 x triglycérides) + C-HDL]

  C-LDL (mg/dL) = Cholestérol total - [(0,16 x triglycérides) + C-HDL]
- Lorsque le taux total de triglycérides dépasse 4,52 mmol/L (400 mg/dL), cette équation est moins précise et les concentrations de C-LDL doivent être déterminées par ultracentrifugation.
- Comme c'est le cas avec d'autres traitements hypolipémiants, le traitement par ACH-PRAVASTATIN n'est pas indiqué lorsque l'hypercholestérolémie est attribuable à une hyperalphalipoprotéinémie (taux élevé de C-HDL). L'efficacité de la pravastatine n'a pas été évaluée dans les pathologies dans lesquelles l'anomalie majeure est l'élévation des chylomicrons, des VLDL ou des LDL (c'est-à-dire l'hyperlipoprotéinémie ou la dyslipoprotéinémie de types I, III, IV ou V).

Prévention primaire des événements coronariens

- Chez les patients hypercholestérolémiques sans maladie coronarienne cliniquement évidente, le traitement par ACH-PRAVASTATIN est indiqué pour :

- réduire le risque d'infarctus du myocarde;
- réduire le risque de subir des procédures de revascularisation myocardique;
- réduire le risque de mortalité totale en réduisant les décès d'origine cardiovasculaire.

Prévention secondaire des événements cardiovasculaires

- Chez les patients dont le taux de cholestérol total se situe dans la plage normale à modérément élevée et qui présentent une maladie coronarienne cliniquement évidente, le traitement par ACH-PRAVASTATIN est indiqué pour :
    - réduire le risque de mortalité totale;
    - réduire le risque de décès attribuable aux maladies coronariennes;
    - réduire le risque d'infarctus du myocarde;
    - réduire le risque de subir des procédures de revascularisation myocardique;
    - réduire le risque d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire (AIT);
    - réduire le nombre total d'hospitalisations.

Il a également été constaté que les comprimés de pravastatine sodique réduisait le taux de progression de l'athérosclérose chez les patients atteints d'une maladie coronarienne dans le cadre d'une stratégie de traitement visant à diminuer le cholestérol total et LDL aux taux souhaités. Dans deux essais incluant ce type de patients[1] (c'est-à-dire dans une intervention de prévention secondaire), il a été démontré que la monothérapie aux comprimés de pravastatine réduisait le taux de progression de l'athérosclérose tel qu'évalué par l'angiographie quantitative et échographie en mode B. Cet effet peut être associé à une amélioration des critères d'évaluation coronariens (infarctus du myocarde mortel ou non mortel). Cependant, dans ces essais, aucun effet n'a été observé sur la mortalité toutes causes confondues (voir 14.1 Études cliniques par indication, Progression de la maladie athéroscléreuse).

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 16 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients âgés de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Par mesure de précaution, la dose la plus faible doit être initialement administrée chez ces patients.

2 Contre-indications

Le traitement par ACH-PRAVASTATIN est contre-indiqué dans les cas suivants :

[1] Limitation de l'athérosclérose dans les artères coronaires/carotides (PLAC I et II) par la pravastatine

- Patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un quelconque ingrédient de la formulation, notamment à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section 6 « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement ».
- Maladie hépatique active ou élévations persistantes inexpliquées du taux sérique de transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique).
- **Chez les femmes enceintes et allaitantes**

  Le cholestérol et d'autres produits de la biosynthèse du cholestérol sont des composants essentiels au développement du fœtus (y compris à la synthèse des stéroïdes et des membranes cellulaires). Étant donné que les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase tels que le traitement par ACH-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) diminuent la synthèse du cholestérol et éventuellement la synthèse d'autres substances biologiquement actives dérivées du cholestérol, ils peuvent nuire au fœtus lorsqu'ils sont administrés à des femmes enceintes. Le traitement par ACH-PRAVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque ces patientes sont très peu susceptibles de concevoir et qu'elles ont été informées des effets nocifs possibles. Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ACH-PRAVASTATIN, le médicament doit être arrêté immédiatement et la patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. L'athérosclérose étant un processus chronique, l'arrêt du traitement par un régulateur du métabolisme des lipides au cours de la grossesse devrait avoir peu d'effet sur les résultats du traitement à long terme de l'hypercholestérolémie primaire (voir la section 7.1.1 Grossesse et 7.1.2 Allaitement).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard (au moins équivalent au régime ATP III TLC du « Adult Treatment Panel III ») avant de recevoir ACH-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) et doivent poursuivre ce régime pendant le traitement par ACH-PRAVASTATIN. Un programme de surveillance du poids et des exercices physiques doit être mis en œuvre si le médecin le juge approprié.
- Avant de commencer le traitement avec la pravastatine sodique, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Hypercholestérolémie et maladie coronarienne

- La dose initiale recommandée est de 20 mg, une fois par jour, au coucher. Lorsqu'une diminution importante du taux de LDL-C est nécessaire chez des patients, 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. ACH-PRAVASTATIN peut être pris sans tenir compte des repas (voir la section 10.1 Mode d'action).

- Chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement rénal ou hépatique important, une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée.

Traitement concomitant

- Certains patients peuvent nécessiter un traitement en association avec un ou plusieurs agents hypolipémiants. L'interaction pharmacocinétique avec la pravastatine administrée simultanément avec l'acide nicotinique ou le gemfibrozil n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la biodisponibilité de la pravastatine. L'utilisation combinée de la pravastatine et des fibrates doit cependant généralement être évitée (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).

- Les effets hypolipidémiants de la pravastatine sodique sur le cholestérol total et le cholestérol des lipoprotéines de faible densité (LDL) sont complémentaires lorsque celle-ci est associée à une résine liant les acides biliaires. Cependant, lors de l'administration d'une résine liant les acides biliaires (par exemple, la cholestyramine, le colestipol) et la pravastatine, la pravastatine sodique ne doit pas être administrée de manière concomitante, mais doit être administrée une heure ou plus avant ou au moins quatre heures après la résine (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides).

- Chez les patients prenant de la cyclosporine, avec ou sans autres médicaments immunosuppresseurs, en concomitance avec la pravastatine, le traitement doit être initié à la dose de 10 mg par jour et l'augmentation progressive des doses doit être effectuée avec prudence. La plupart des patients traités avec cette association ont reçu une dose maximale de pravastatine de 20 mg/jour (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament, Cyclosporine).

- La posologie de l'ACH-PRAVASTATIN doit être individualisée en fonction du taux du C-LDL de base, du rapport C-total/C-HDL et/ou des taux de TG pour atteindre les valeurs lipidiques souhaitées à la dose la plus faible possible.

4.5 Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose programmée. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Vous ne devez pas prendre deux doses en même temps.

5 Surdose

Il y a eu deux signalements de surdosage avec la pravastatine, tous deux asymptomatiques et non associés à des anomalies de laboratoire clinique.

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien, et une thérapie appropriée doit être instaurée. Jusqu'à ce que davantage d'expérience soit acquise, aucun traitement spécifique en cas de surdosage ne peut être recommandé. La dialysabilité de la

pravastatine et de ses métabolites n'est pas connue.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 10 mg, 20 mg et 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.

Description
Les comprimés d'ACH-PRAVASTATIN 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 d'ACH-PRAVASTATIN 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 d'ACH-PRAVASTATIN 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 d'ACH-PRAVASTATIN 10 mg, 20 mg et 40 mg sont disponibles en bouteilles de 100 et dans des plaquettes Alu-Alu de 10 comprimés (3 plaquettes thermoformées par carton).

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Avant d'instaurer un traitement par ACH-PRAVASTATIN (pravastatine sodique), il convient de tenter de contrôler l'hypercholestérolémie par un régime alimentaire approprié, de l'exercice, une perte de poids chez les patients en surpoids et obèses, et de traiter d'autres problèmes médicaux sous-jacents (voir la section 1 Indications). Il faut conseiller aux patients d'informer les médecins qu'ils consulteront par la suite qu'ils ont déjà utilisé la pravastatine sodique.

La pravastatine peut augmenter les taux de créatine phosphokinase et de transaminase. Ceci

doit être pris en compte dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient sous traitement par la pravastatine.

Hypercholestérolémie familiale homozygote : La pravastatine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote rare. La plupart des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont peu ou pas efficaces dans ce sous-groupe de patients hypercholestérolémiques.

Effet sur la lipoprotéine (a) : Chez certains patients, l'effet bénéfique de la réduction des taux de cholestérol total (CT)et de C-LDL peut être partiellement amoindri par une augmentation concomitante des taux de lipoprotéine (a) [Lp (a)]. Des recherches supplémentaires sont en cours pour élucider la signification des variations de la Lp (a). Par conséquent, jusqu'à ce que davantage d'expérience ne soit obtenue, lorsque cela est possible, il est suggéré de suivre les analyses de la Lp (a) sérique chez les patients sous traitement à la pravastatine.

Effet sur les taux de CoQ10 (ubiquinone) : Une diminution significative à court terme des taux plasmatiques de CoQ10 a été observée chez les patients traités par les comprimés de pravastatine. Des essais cliniques plus longs ont également montré une réduction des taux sériques d'ubiquinone pendant le traitement par la pravastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase. La signification clinique d'une éventuelle carence à long terme en CoQ10 (provoquée par les
statines) n'a pas été établie. On a signalé qu'une diminution du taux d'ubiquinone myocardique pourrait entraîner une insuffisance cardiaque dans les cas limites d'insuffisance cardiaque congestive.

Carcinogenèse et génotoxicité

Une étude, par voie orale, de 21 mois chez la souris, avec des doses de 10 à 100 mg/kg par jour de pravastatine, n'a démontré aucun potentiel cancérigène. Dans une étude par voie orale de 2 ans menée chez le rat, une augmentation statistiquement significative de l'incidence du carcinome hépatocellulaire a été observée chez les rats mâles ayant reçu 100 mg/kg/jour (60 fois la dose maximale chez l'humain) de pravastatine. Ce changement n'a pas été observé chez les rats mâles ayant reçu 40 mg/kg/jour (25 fois la dose recommandée chez l'humain) ou moins, ni chez les rats femelles à un quelconque taux de dose.

Système endocrinien et métabolisme

Étant donné les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase interfèrent avec la synthèse du cholestérol, il existe un risque théorique qu'ils affaiblissent la production surrénalienne ou gonadique de stéroïdes.

Lors d'une étude à long terme examinant la fonction endocrinienne chez les patients hypercholestérolémiques, les comrpimés de pravastatine sodique n'a démontré aucun effet sur les taux de cortisol basaux et stimulés, ainsi que sur la sécrétion d'aldostérone. Bien qu'aucun changement n'ait été signalé dans la fonction testiculaire, des résultats contradictoires ont été observés dans l'analyse de la motilité des spermatozoïdes après l'administration des comprimés de pravastatine. Un cas d'impuissance réversible chez un homme de 57 ans recevant de la pravastatine à 20 mg par jour et du métoprolol a été signalé. On n'a pas réussi à établir un lien de cause à effet entre le traitement par les comrpimés de pravastatine 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 hypophyso-gonadique chez les femmes préménopausées sont inconnus.

Les patients sous ACH-PRAVASTATIN qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate. La prudence est de mise si un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre hypocholestérolémiant est administré à des patients recevant d'autres médicaments (p. ex., kétoconazole, spironolactone ou cimétidine) qui pourraient réduire les concentrations d'hormones stéroïdiennes endogènes.

Des cas d'augmentation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été signalés avec la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Pour certains présentant un risque élevé de diabète, l'hyperglycémie a été suffisante pour les faire évoluer vers un état diabétique. Toutefois, les bienfaits du traitement continuent de l'emporter sur ce faible risque accru. Une surveillance périodique de ces patients est recommandée.

Patients souffrant d'hypercholestérolémie grave : Des doses plus élevées (≥ 40 mg/jour) requises pour certains patients atteints d'hypercholestérolémie grave sont associées à des taux plasmatiques accrus de pravastatine. **La prudence est de mise chez les patients présentant également une insuffisance rénale importante ou chez les patients âgés** (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont été associés à des anomalies biochimiques de la fonction hépatique. Comme c'est le cas avec d'autres agents hypolipémiants, notamment les résines de liaison des acides biliaires non absorbables, des augmentations des enzymes hépatiques, jusqu'à moins de trois fois la limite supérieure de la normale, ont été observées au cours du traitement par la pravastatine. L'importance de ces changements, qui apparaissent généralement au cours des premiers mois suivant le début du traitement, n'est pas connue. Chez la majorité des patients traités par pravastatine dans les essais cliniques, ces valeurs élevées ont diminué pour revenir aux taux pré-traitement malgré la poursuite du traitement à la même dose.

Des augmentations marquées et persistantes (supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale) des transaminases sériques ont été observées chez 6 des 1 142 patients (0,5 %) traités par la pravastatine dans le cadre des études cliniques (voir la section 8 Effets indésirables). Les augmentations apparaissent généralement de 3 à 12 mois après le début du traitement par les comprimés de pravastatine (pravastatine sodique). Ces augmentations n'étaient pas associées à des signes et symptômes cliniques de maladie hépatique et diminuaient généralement jusqu'aux taux pré-traitement après l'arrêt du traitement. Les patients présentaient rarement des anomalies marquées et persistantes pouvant être imputables au traitement. Dans la plus importante étude à long terme contrôlée par placebo portant sur la pravastatine (étude de prévention primaire de la pravastatine/WOSCOPS), aucun patient ayant une fonction hépatique normale après 12 semaines de traitement (n = 2 875 patients traités par la pravastatine) n'a présenté d'augmentations ultérieures de l'ALAT (alanine transaminase) supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale sur deux mesures consécutives. Deux patients parmi ces 2 875 traités par pravastatine (0,07 %) et un des 2 919 patients sous placebo (0,03 %) ont présenté des augmentations de l'AST (aspartate transférase) supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale sur deux mesures consécutives au cours des 4,8 années (traitement médian) de l'étude.

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début du traitement et 12 semaines après le début du traitement ou de l'augmentation de la dose. Une attention

particulière doit être accordée aux patients chez lesquels une augmentation des taux de transaminases est observée. Les tests de la fonction hépatique doivent être répétés pour confirmer une augmentation et une surveillance doit ensuite être effectuée à des intervalles plus fréquents. **Si les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sont égales ou supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale et que celles-ci persistent, le traitement doit être interrompu.**

De rares cas d'insuffisance hépatique mortelle et non mortelle ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients prenant des statines, y compris la pravastatine sodique. Si une lésion hépatique grave accompagnée de symptômes cliniques et/ou d'une hyperbilirubinémie ou d'une jaunisse survient pendant le traitement par l'ACH-PRAVASTATIN, interrompez rapidement le traitement. Si aucune étiologie alternative n'est identifiée, ne recommencez pas le traitement par l'ACH-PRAVASTATIN.

À l'instar d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'ACH-PRAVASTATIN doit être utilisée avec précaution chez les patients qui consomment de l'alcool en quantités substantielles ou qui ont des antécédents de maladie hépatique. Une maladie hépatique active ou des augmentations inexpliquées des taux de transaminases sériques constituent des contre-indications à l'utilisation d'ACH-PRAVASTATIN; si une telle affection survient pendant le traitement, il faut l'arrêter.

Système immunitaire

Hypersensibilité : Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été signalé (rare) avec la lovastatine, comprenant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, syndrome de type lupique, polymyalgie rhumatismale, thrombocytopénie, leucopénie, anémie hémolytique, anticorps antinucléaires (ANA) positifs, augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), arthrite, arthralgie, urticaire, asthénie, photosensibilité, fièvre et malaise.

Bien que le syndrome d'hypersensibilité n'ait pas été décrit à ce jour en tant que tel, dans quelques cas, une éosinophilie et des éruptions cutanées semblent être associées au traitement par la pravastatine sodique. Si une hypersensibilité est soupçonnée, le traitement par ACH-PRAVASTATIN doit être interrompu. Il convient de conseiller aux patients de signaler rapidement tout signe d'hypersensibilité tel qu'un œdème de Quincke, une urticaire, une photosensibilité, une polyarthralgie, de la fièvre ou un malaise.

Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI) : De rares cas de myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI), une myopathie auto-immune associée à l'utilisation d'une statine, ont été signalés. La MNMI se caractérise par :

- une faiblesse musculaire proximale et une élévation du taux de créatine kinase, qui persistent malgré l'arrêt du traitement par la statine;
- une myopathie nécrosante sans inflammation notable (confirmée par biopsie musculaire);
- une amélioration avec des agents immunosuppresseurs.

Appareil musculosquelettique

Des augmentations des taux de créatinine phosphokinase (CK [fraction MM]) ont été signalées avec l'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, notamment les comrpimés de pravastatine.

Des effets sur les muscles squelettiques, comme la myalgie, la myopathie et, dans de rares cas, la rhabdomyolyse, ont été signalés chez des patients traités par les comprimés de pravastatine.

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

Les bénéfices et les risques de l'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec des médicaments immunosuppresseurs, des fibrates, de l'érythromycine, des agents systémiques antifongiques dérivés de l'azole ou des doses hypolipémiantes de niacine doivent être soigneusement évalués.

De rares cas de rhabdomyolyse associée à une insuffisance rénale aiguë consécutive à une myoglobinurie ont été signalés avec le traitement par les comprimés de pravastatine et d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.

Des déchirures et des foulures musculaires, notamment des ruptures musculaires, ont été signalées avec des comprimés de pravasatatine.

Une myopathie, définie par des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une augmentation des valeurs de la créatine phosphokinase (CK) de plus de dix fois la limite supérieure de la normale, doit être envisagée chez tout patient qui présente une myalgie diffuse, une sensibilité ou des faiblesses musculaires ou une élévation marquée du taux de CK. Il faut conseiller aux patients de signaler sans tarder toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexpliquées, surtout si ces signes sont accompagnés de malaise ou de fièvre. Il faut mesurer le taux de CK chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes évoquant une myopathie. Le traitement par l'ACH-PRAVASTATIN doit être immédiatement interrompu si des taux de CK nettement élevés sont mesurés ou si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée.

Comme avec d'autres statines, le risque de myopathie, notamment de rhabdomyolyse, peut être considérablement augmenté par un traitement immunosuppresseur concomitant, y compris les cyclosporines, et par un traitement concomitant par le gemfibrozil, l'érythromycine ou la niacine.

Aucune myopathie n'a été observée dans les études cliniques portant sur un petit nombre de patients traités par la pravastatine sodique en association avec des immunosuppresseurs, des dérivés de l'acide fibrique ou de la niacine (voir la section 14 Études cliniques).

L'utilisation de fibrates en monothérapie est parfois associée à une myopathie. Lors d'une étude clinique de taille limitée portant sur une thérapie combinée avec la pravastatine (40 mg/jour) et le gemfibrozil (1 200 mg/jour), aucune myopathie n'a été signalée, bien qu'une tendance à l'augmentation des CK et à l'apparition des symptômes musculosquelettiques ait été observée. L'utilisation combinée de pravastatine et de fibrates doit généralement être évitée.

Aucune information n'est disponible sur le traitement combiné de la pravastatine avec l'érythromycine.

Facteurs prédisposant à la myopathie et à la rhabdomyolyse : À l'instar des autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le traitement par ACH-PRAVASTATIN doit être prescrit avec prudence aux patients présentant des facteurs les prédisposant à la myopathie ou à la rhabdomyolyse. Par exemple :

- des antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires;
- des antécédents de toxicité musculaire en présence d'un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase;
- l'utilisation concomitante d'un fibrate ou de niacine;
- une hypothyroïdie non maîtrisée;
- l'alcoolisme;
- la pratique excessive d'exercices physiques;
- un âge avancé (> 65 ans);
- une insuffisance rénale;
- une insuffisance hépatique;
- un diabète associé à une stéatose hépatique;
- une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- un état de santé fragile;
- une situation pouvant mener à une hausse de la concentration plasmatique de l'ingrédient actif.

Le traitement par ACH-PRAVASTATIN doit être temporairement suspendu ou interrompu chez un patient qui présente une affection aiguë grave suggérant une myopathie ou prédisposant au développement d'une rhabdomyolyse (par exemple, septicémie, hypotension, intervention chirurgicale majeure, traumatisme, troubles métaboliques endocriniens et électrolytiques graves ou crises incontrôlées).

Myasthénie grave/myasthénie oculaire : Les statines peuvent, dans de rares cas, induire ou aggraver les troubles chez les patients atteints de myasthénie grave ou de myasthénie oculaire (voir la section 8.5 Effets indésirables après la commercialisation), notamment en provoquant une récidive lorsque la même statine ou une autre statine a été administrée. Le traitement par ACH-PRAVASTATIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ces pathologies et doit être interrompu si les symptômes sont induits ou aggravés.

Fonction visuelle

Effet sur le cristallin : Les données actuelles issues des essais cliniques n'indiquent pas d'effet indésirable de la pravastatine sur le cristallin humain.

Fonction rénale

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de la pravastatine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Par mesure de précaution, la dose la plus faible doit être utilisée chez ces

patients (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).

Appareil respiratoire

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 la section 8.5 Effets indésirables observés après la 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 et fièvre). Si l'on soupçonne qu'un patient est atteint de pneumopathie interstitielle, le traitement par la statine doit être interrompu.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Le traitement par ACH-PRAVASTATIN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir la section 2 Contre-indications).
L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Bien que la pravastatine ne soit pas tératogène chez les rats à des doses aussi élevées que 1 000 mg/kg/jour ni chez les lapins à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, le traitement par ACH-PRAVASTATIN ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que lorsque ces patientes ont très peu de chances de concevoir et ont été informées des dangers potentiels. Si une femme devient enceinte pendant qu'elle prend ACH-PRAVASTATIN, le traitement par ACH-PRAVASTATIN doit être interrompu et la patiente doit être à nouveau informée des risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Une quantité négligeable de pravastatine est excrétée dans le lait maternel humain. En raison du risque de réactions indésirables chez les nourrissons allaités, si la mère est traitée par l'ACH-PRAVASTATIN, l'allaitement doit être interrompu ou le traitement par l'ACH-PRAVASTATIN doit être arrêté.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 16 ans) : L'expérience disponible sur l'utilisation des statines chez les enfants est limitée. Il n'existe à ce jour aucune expérience concernant l'utilisation des comprimés de pravastatine chez ces patients. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients à l'heure actuelle.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'évaluation pharmacocinétique de la pravastatine chez les patients âgés de plus de 65 ans indique une augmentation de l'ASC. Aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables n'a été signalée dans ces études ou dans d'autres études portant sur des patients de cette tranche d'âge. Par mesure de précaution, la dose la plus faible doit être initialement administrée.

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter une myopathie (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique, Facteurs prédisposant à la myopathie et à la rhabdomyolyse).

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

La pravastatine est généralement bien tolérée. Les effets indésirables ont été généralement légers à modérés et transitoires. Les événements indésirables observés ou signalés lors des études à court et à long terme sont les suivants.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, les fréquences des effets indésirables observés lors des études cliniques peuvent ne pas refléter les fréquences observées dans la pratique clinique et ne doivent pas être comparées aux fréquences signalées lors des études cliniques d'un autre médicament.

Études contrôlées à court terme

Tous les événements cliniques indésirables (quelle que soit leur attribution) signalés chez plus de 2 % des patients traités par la pravastatine dans le cadre d'études contrôlées par placebo d'une durée maximale de quatre mois sont identifiés dans le tableau suivant. Les pourcentages de patients chez lesquels ces événements médicaux étaient considérés comme étant liés ou possiblement liés au médicament sont également indiqués.

Tableau 2 - Effets indésirables chez > 2 % des patients traités par la pravastatine à raison de 10 à 40 mg lors d'études contrôlées par placebo à court terme

Classification par système et organe/terme privilégié	Tous les événements		Événements 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
Troubles cardiaques				
Douleur thoracique d'origine cardiaque	4,0	3,4	0,1	0,0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées/vomissements	7,3	7,1	2,9	3,4
Diarrhée	6,2	5,6	2,0	1,9
Douleurs abdominales	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

Classification par système et organe/terme privilégié	Tous les événements		Événements 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
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Fatigue	3,8	3,4	1,9	1,0
Douleur thoracique	3,7	1,9	0,3	0,2
Grippe	2,4*	0,7	0,0	0,0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Douleur localisée	10,0	9,0	1,4	1,5
Myalgie	2,7	1,0	0,6	0,0
Troubles du système nerveux				
Maux de tête	6,2	3,9	1,7*	0,2
Étourdissements	3,3	3,2	1,0	0,5
Troubles rénaux et urinaires				
Anomalie urinaire	2,4	2,9	0,7	1,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Rhume banal	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
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée	4,0	1,1	1,3	0,9

* Différence statistiquement significative par rapport au placebo

L'innocuité et la tolérance de la pravastatine sodique à une dose de 80 mg dans deux études contrôlées avec une exposition moyenne de 8,6 mois étaient similaires à celles de la pravastatine sodique à des doses plus faibles, sauf que 4 patients sur 464 prenant 80 mg de pravastatine ont présenté une seule élévation de la CK > 10 fois la LSN par rapport à 0 patient sur 115 prenant 40 mg de pravastatine.

Études contrôlées à long terme sur la morbidité et la mortalité

Dans le cadre de sept études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo portant sur plus de 21 500 patients traités par la pravastatine (n = 10 784) ou le placebo (n = 10 719),

l'innocuité et la tolérance dans le groupe de la pravastatine étaient comparables à celles du groupe du placebo. Plus de 19 000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans, tandis que les autres patients ont été suivis pendant deux ans ou plus.

Les événements indésirables cliniques probablement ou possiblement liés, ou dont la relation avec le traitement est incertaine, survenant chez au moins 0,5 % des patients traités par la pravastatine ou par placebo dans ces études de morbidité/mortalité à long terme sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 - Effets indésirables survenus chez au moins 0,5 % des patients traités par la pravastatine ou par placebo dans les études de morbidité/mortalité à long terme

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de pravastatine (n = 10 784) %	Placebo (n = 10 719) %
Troubles cardiaques		
Angine de poitrine	3,1	3,4
Perturbation du rythme subjectif	0,8	0,7
Hypertension	0,7	0,9
Œdème	0,6	0,6
Infarctus du myocarde	0,5	0,7
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Anomalie auditive (y compris les acouphènes et la perte auditive)	0,6	0,5
Troubles oculaires		
Troubles de la vision (y compris vision floue)	1,5	1,3
Trouble oculaire (y compris inflammation oculaire)	0,8	0,9
Opacité de la lentille	0,5	0,4
Troubles gastro-intestinaux		
Dyspepsie/brûlures d'estomac	3,5	3,7
Nausées/vomissements	1,4	1,6
Flatulences	1,2	1,1
Constipation	1,2	1,3
Diarrhée	0,9	1,1
Douleurs abdominales	0,9	1,0

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de pravastatine (n = 10 784) %	Placebo (n = 10 719) %
Distension abdominale	0,5	0,5
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	3,4	3,3
Douleur thoracique	2,6	2,6
Gain de poids	0,6	0,7
Grippe	0,6	0,5
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur musculosquelettique (y compris l'arthralgie)	5,9	5,7
Crampes musculaires	2,0	1,8
Myalgie	1,4	1,4
Traumatisme musculosquelettique	0,5	0,3
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2,2	2,1
Maux de tête	1,9	1,8
Troubles du sommeil	1,0	0,9
Dépression	1,0	1,0
Anxiété/nervosité	1,0	1,2
Paresthésie	0,9	0,9
Engourdissement	0,5	0,4
Troubles rénaux et urinaires		
Anomalie urinaire (y compris dysurie et nycturie)	1	0,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	1,6	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	1,3
Toux	1,0	1,0
Anomalie des sinus (y compris la sinusite)	0,8	0,8

Classification par système et organe/terme privilégié	Comprimés de pravastatine (n = 10 784) %	Placebo (n = 10 719) %
Pharyngite	0,5	0,6
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	2,1	2,2
Prurit	0,9	1,0

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Des augmentations des transaminases sériques et de la créatine phosphokinase (CK) chez les patients traités par la pravastatine sodique ont été décrites (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).

8.5 Effets indésirables observées après la commercialisation

Les événements indésirables suivants ont également été signalés après la commercialisation de la pravastatine sodique, indépendamment du lien de causalité.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, thrombocytopénie.

Troubles cardiaques : œdème de Quincke.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : acouphène

Affections endocriniennes : augmentation de la glycémie à jeun et de l'HbA1C.

Troubles oculaires : symptômes oculaires (notamment douleur, sécheresse ou démangeaisons), myasthénie oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : troubles du goût, pancréatite, selles anormales et modification de l'appétit.

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : douleurs thoraciques (non cardiovasculaires), faiblesse, transpiration excessive, bouffées de chaleur et fièvre, asthénie, frissons, malaise.

Troubles hépatobiliaires : hépatite et nécrose hépatique fulminante, insuffisance hépatique mortelle et non mortelle, ictère (y

	compris cholestatique), modification graisseuse du foie, cirrhose, hépatome, selles anormales et modification de l'appétit. Des anomalies des tests de la fonction hépatique (TFH) ont également été signalées.
Affections du système immunitaire :	anaphylaxie, syndrome de type lupus érythémateux, rhumatisme articulaire aigu, dermatomyosite, vascularite, ANA positif, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, notamment syndrome de Stevens-Johnson, allergie.
Évaluations :	Augmentation de la VS (vitesse de sédimentation érythrocytaire).
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	myopathie, rhabdomyolyse, claquages, déchirures et ruptures musculaires, troubles tendineux (en particulier tendinite et rupture tendineuse), polymyosite et myopathie nécrosante à médiation immunitaire, polymyalgie, arthrite, arthralgie, myasthénie grave.
Troubles du système nerveux :	dysfonctionnement de certains nerfs crâniens (y compris altération du goût, altération des mouvements extra-oculaires, parésie faciale), paralysie des nerfs périphériques, paresthésie, trouble de l'équilibre, vertiges, troubles de la mémoire, tremblements, changements d'humeur, troubles liés à l'humeur, notamment dépression, troubles du sommeil, y compris insomnie et cauchemars.
Troubles des organes de reproduction et du sein :	gynécomastie, impuissance (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme), urticaire, dysfonctionnement sexuel, modification de la libido.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	pneumopathie interstitielle (dans de très rares cas), en particulier avec un traitement à long terme. Si l'on soupçonne qu'un patient est atteint de pneumopathie interstitielle, le traitement par la statine doit être interrompu.
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	divers changements cutanés (prurit, anomalies des cheveux du cuir chevelu, sécheresse cutanée et dermatite), purpura, réaction de photosensibilité.

On a signalé de rares cas de déficit cognitif après la commercialisation (p. ex., perte de mémoire, oublis, amnésie, troubles de la mémoire, confusion) associés à l'utilisation de statines. Ces problèmes cognitifs ont été signalés pour toutes les statines. En général, il s'agissait de troubles bénins et réversibles à l'arrêt du traitement, avec des délais variables entre l'instauration du traitement et l'apparition des symptômes (entre 1 jour et plusieurs années), de même qu'entre l'arrêt du traitement et la disparition des symptômes (médiane de 3 semaines).

Les effets suivants ont également été signalés avec d'autres statines : hépatite, ictère cholestatique, anorexie, troubles psychiques incluant anxiété, hypospermie, hypersensibilité et augmentation de la glycémie à jeun et de l'HbA1C (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme).

Cristallin

Les données actuelles issues des essais cliniques n'indiquent pas d'effet indésirable de la pravastatine sur le cristallin humain.

9 Interactions médicamenteuses

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et cimétidine	T	En moyenne, les antiacides (une heure avant la pravastatine sodique) réduisent la biodisponibilité de la pravastatine et la cimétidine l'augmente. Ces changements n'étaient pas statistiquement significatifs. La signification clinique de ces interactions n'est pas connue mais elle est probablement minime si l'on en juge d'après l'interaction avec les aliments (voir la section 10.2 Pharmacodynamie).	
Antipyrine	T	L'antipyrine a été utilisée comme modèle pour les médicaments métabolisés par le système enzymatique hépatique microsomal (système cytochrome P450). La pravastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'antipyrine.	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Chélateurs des acides biliaires	T	Des données préliminaires suggèrent que les effets hypocholestérolémiants de la pravastatine sodique et des chélateurs des acides biliaires, la cholestyramine/colestipol, sont additifs. L'administration concomitante a entraîné une diminution d'environ 40 à 50 % de l'ASC moyenne de la pravastatine (voir la section 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).	Lorsque la pravastatine a été administrée une heure avant ou quatre heures après la cholestyramine ou une heure avant le colestipol et un repas standard, il n'y a pas eu de diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique.
Traitement concomitant par d'autres régulateurs du métabolisme des lipides	ÉC	D'après la surveillance après la commercialisation, le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates et des 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 produire une myopathie lorsqu'ils sont administrés en monothérapie (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).	Le traitement médicamenteux combiné doit être abordé avec prudence.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants coumariniques	T	La pravastatine n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur le temps de prothrombine lorsqu'elle a été administrée lors d'une étude à des sujets âgés normaux stabilisés par la warfarine.	
Cyclosporine	ÉC	Plusieurs études montrent que la cyclosporine semble augmenter de plusieurs fois la concentration plasmatique de la pravastatine. Lors d'une étude multicentrique, il a été démontré que les valeurs de l'ASC de la pravastatine sont cinq fois plus élevées en présence de cyclosporine. Aucune accumulation de pravastatine n'a été observée après l'administration de doses multiples (voir la section 4 Posologie et mode d'administration et 17 Monographies de référence).	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	T	Il a été démontré que la co-administration de la digoxine et d'autres inhibiteurs de l'HMG CoA réductase augmente les concentrations de digoxine à l'état d'équilibre. Les effets potentiels de la co-administration de la digoxine et de la pravastatine sodique ne sont pas connus.	Par mesure de précaution, les patients prenant de la digoxine doivent être étroitement surveillés.
Diurétiques, antihypertenseurs, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), inhibiteurs calciques ou nitroglycérine.	T	Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée au cours des études cliniques, aucune interaction médicamenteuse notable n'a été signalée lorsque la pravastatine sodique a été ajoutée à des diurétiques, des antihypertenseurs, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des inhibiteurs calciques ou de la nitroglycérine.	
Érythromycine	T	Aucune information n'est disponible concernant les interactions avec l'érythromycine (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Gemfibrozil et acide nicotinique	ÉC	Le gemfibrozil et l'acide nicotinique n'affectent pas statistiquement de manière significative la biodisponibilité de la pravastatine. Cependant, dans une étude clinique de taille limitée, une tendance vers des élévations de la CK et des symptômes musculosquelettiques a été observée chez les patients traités simultanément par la pravastatine et le gemfibrozil. Une myopathie, notamment une rhabdomyolyse, est survenue chez des patients recevant une co-administration d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase avec des dérivés de l'acide fibrique et de la niacine, en particulier chez des sujets présentant une insuffisance rénale préexistante (voir la section 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique).	

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Macrolides	T	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.
Propranolol	T	L'administration concomitante de propranolol et de pravastatine a réduit les valeurs de l'ASC de 23 et 16 % respectivement.	
Autres traitements concomitants	ÉC	L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée à une myopathie grave, notamment une rhabdomyolyse, qui peut devenir plus fréquente si ces inhibiteurs sont administrés en même temps que des médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P450. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que la pravastatine n'est pas métabolisée par le cytochrome P450 3A4 dans une mesure cliniquement significative. Ceci a été démontré dans des études portant sur des inhibiteurs connus du cytochrome P450 3A4.	

Légende : É = étude de cas; ÉC = étude clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

La pravastatine peut augmenter les taux de créatine phosphokinase et de transaminase. Ceci doit être pris en compte dans le diagnostic différentiel d'une douleur thoracique chez un patient sous traitement par la pravastatine.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La pravastatine (pravastatine sodique) fait partie d'une nouvelle classe de composés hypolipémiants connus sous le nom d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui réduisent la biosynthèse du cholestérol. Ces agents sont des inhibiteurs compétitifs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl- coenzyme A (HMG-CoA) réductase, l'enzyme catalysant l'étape précoce limitant la vitesse de la biosynthèse du cholestérol, la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate. La pravastatine est isolée à partir d'une souche de *Penicillium citrinum*. La substance active du médicament est la forme hydroxyacide.

La pravastatine sodique produit son effet hypolipémiant de deux manières. Premièrement, en raison de son inhibition réversible de l'activité de l'HMG-CoA réductase, il entraîne de modestes réductions des réserves intracellulaires de cholestérol. Cela entraîne une augmentation du nombre de récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL) à la surface des cellules et une amélioration du catabolisme et de l'élimination des LDL circulantes médiés par les récepteurs. Deuxièmement, la pravastatine inhibe la production de LDL en inhibant la synthèse hépatique des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), le précurseur du LDL.

Des études épidémiologiques et cliniques ont associé le risque de maladie coronarienne (MC) à des taux élevés de cholestérol total et de C-LDL et à des taux diminués de C-HDL. Ces anomalies du métabolisme des lipoprotéines sont considérées comme les principaux contributeurs au développement de la maladie. D'autres facteurs, comme les interactions entre les lipides/lipoprotéines et l'endothélium, les plaquettes et les macrophages, contribuent également à la survenue de l'athérosclérose et à ses complications chez l'humain. Lors des études cliniques prospectives à long terme, un traitement efficace de l'hypercholestérolémie/dyslipidémie a toujours été associé à une réduction du risque de MC.

Il a été démontré que le traitement par les comprimés de pravastatine réduit le cholestérol total, le C-LDL et l'apolipoprotéine B circulants, réduit modestement le C-VLDL et les triglycérides (TG) tout en produisant des augmentations d'ampleur variable du C-HDL et de l'apolipoprotéine A.

Les études cliniques suggèrent que l'effet des comprimés de pravastatine sur la réduction des événements cliniques semble incorporer à la fois la modification du cholestérol et un mécanisme auxiliaire.

La pravastatine présente des caractéristiques pharmacocinétiques complexes.

10.2 Pharmacodynamie

Chez les volontaires sains et les patients souffrant d'hypercholestérolémie, le traitement par la pravastatine sodique a réduit le cholestérol total, le C-LDL, l'apolipoprotéine B, le C-VLDL et les TG tout en augmentant le C-HDL et l'apolipoprotéine A. Le mécanisme d'action de la pravastatine sodique est complexe. L'inhibition de la synthèse et/ou de la sécrétion hépatique des VLDL se produit, entraînant une diminution de la formation des précurseurs des LDL. La réduction des réserves cellulaires hépatiques de cholestérol, résultant de l'inhibition spécifique et réversible de l'activité de l'HMG-CoA réductase, conduit à une augmentation du taux catabolique fractionnaire des IDL et des LDL via une expression accrue des récepteurs LDL à la surface des cellules hépatiques. La combinaison de ces effets et d'autres effets métaboliques peut-être inconnus entraîne une diminution du taux de cholestérol sérique.

Inhibition sélective de la synthèse du cholestérol au niveau des cellules et des tissus

Des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que la pravastatine, un inhibiteur hydrophile de l'HMG-CoA réductase, est sélective au niveau des tissus, de sorte que l'activité inhibitrice est la plus élevée dans les tissus présentant les taux les plus élevés de synthèse du cholestérol, comme le foie et l'iléon.

Dans des suspensions d'hépatocytes de rat fraîchement isolés et dans des cultures d'hépatocytes de rat d'une journée, la pravastatine sodique a montré une puissante inhibition de l'incorporation de 14C dans le cholestérol. Dans les fibroblastes cutanés humains en culture et dans d'autres types de cellules non hépatiques, la pravastatine a inhibé la synthèse du cholestérol 400 fois moins que dans les hépatocytes.

L'accumulation de 14C-pravastatine était dépendante de la concentration et du temps dans les hépatocytes et à peine détectable dans les fibroblastes.

Dans les coupes de tissus de rats ayant reçu des doses orales de pravastatine sodique, la synthèse du cholestérol a été inhibée de plus de 90 % dans les coupes de foie et d'iléon et était sensiblement plus faible ou non détectable dans d'autres coupes de tissus telles que la prostate, les testicules et les surrénales.

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

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

L'incorporation du 14C-mévalonate, le produit de la réaction de l'HMG–CoA réductase en stérols, n'a pas été affectée dans les hépatocytes, les fibroblastes ou les cellules CHO à des concentrations de pravastatine sodique au moins 20 fois supérieures à celles qui ont inhibé l'incorporation du 14C-acétate dans le cholestérol.

À des concentrations 500 fois supérieures à celles qui inhibaient l'incorporation d'acétate dans le cholestérol, la pravastatine sodique n'a pas modifié le taux d'incorporation du 14C-acétate dans les phospholipides cellulaires totaux des hépatocytes ni la distribution du radiomarqueur dans les différentes classes de phospholipides. La pravastatine sodique n'a pas réduit le taux d'incorporation du 14C-acétate dans les triglycérides. Ces résultats démontrent que la pravastatine n'agit pas dans la voie des stérols à aucune étape au-delà de la synthèse du mévalonate et n'inhibe pas les enzymes nécessaires à la biosynthèse de deux autres grandes classes de lipides.

L'activité inhibitrice de la pravastatine sur l'enzyme HMG-CoA réductase était 106 fois supérieure à celle démontrée par la pravastatine sur l'HMG-CoA lyase. Le site actif de cette enzyme, qui utilise également l'HMG-CoA comme substrat, ne reconnaît pas la pravastatine.

Pharmacologie générale

L'effet de la pravastatine sodique sur les principaux systèmes physiologiques et les tissus isolés ainsi que ses effets agonistes et antagonistes sur les principaux transmetteurs neurohumoraux ou l'histamine, ses effets comportementaux, son seuil convulsif et ses effets spécifiques aux tissus ou à l'activité ont été évalués chez l'animal ou dans des préparations tissulaires in vitro. À l'exception d'une inhibition modérée de la sécrétion gastrique à une dose de 300 mg/kg chez le rat, la pravastatine sodique n'a eu aucun effet dans aucun de ces tests pharmacologiques à des doses de 1 000 mg/kg chez certaines espèces.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La pravastatine sodique est administrée par voie orale sous forme active. Après ingestion orale, la pravastatine est rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes en environ 1 à 1,5 heure. L'absorption orale moyenne de pravastatine, basée sur la récupération urinaire du médicament radiomarqué après administration orale et intraveineuse, est de 34 %; la biodisponibilité absolue moyenne du médicament parent est de 17 %. La réponse thérapeutique à la pravastatine sodique est similaire, qu'elle soit prise avec les repas ou une heure avant les repas, même si la présence de nourriture dans le tractus gastro-intestinal entraîne une réduction de la biodisponibilité systémique.

Pourcentage de diminution du taux de C-LDL		
Pravastatine	**10 mg 2 f.p.j.**	**20 mg 2 f.p.j.**
Avec les repas	- 25 %	- 37 %
Avant les repas*	- 26 %	- 36 %

* administrée une heure ou plus avant de manger.

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

Distribution

La pravastatine subit une extraction de premier passage extensive dans le foie (taux d'extraction hépatique estimé à 66 %), son principal site d'action, et elle est excrétée dans la bile. Par conséquent, les taux plasmatiques du médicament ont probablement une valeur limitée pour prédire l'efficacité thérapeutique. Néanmoins, la mesure des concentrations plasmatiques de pravastatine par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse a montré une proportionnalité de la dose pour l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) et les concentrations plasmatiques maximales et à l'état d'équilibre. Les zones à l'état d'équilibre sous les courbes de concentration la plasmatique en fonction du temps et les concentrations plasmatiques maximales (CMAX) ou minimales (CMIN) n'ont montré aucune accumulation après l'administration une ou deux fois par jour de comprimés de pravastatine.

Un degré relativement faible de liaison de la pravastatine aux protéines plasmatiques a été observé chez les rats, les chiens, les singes et les humains. Les concentrations les plus élevées de 14C-pravastatine ont été retrouvées dans les organes excréteurs et le tractus gastro-intestinal chez les rats (n = 3 à 5), un chien et un singe. Des schémas métaboliques similaires et une excrétion fécale appréciable chez les rats, les chiens, les singes et l'homme ont également été mis en évidence lors de ces études.

Transfert placentaire

De faibles taux de radioactivité ont été trouvés chez les fœtus de rats ayant reçu par voie orale de la pravastatine sodique radiomarquée. La pravastatine sodique a également été sécrétée dans le lait des rats.

Métabolisme

La pravastatine est largement métabolisée. Le métabolite principal est l'isomère 3 α-hydroxy, qui possède un dixième à un quarantième de l'activité inhibitrice du composé parent sur l'HMG-CoA réductase.

Élimination

La liaison aux protéines de la pravastatine est d'environ 50 %. La demi-vie de l'élimination plasmatique de la pravastatine est comprise entre 1,5 et 2 heures (2,5 à 3 heures chez les sujets hypercholestérolémiques). Environ 20 % d'une dose orale radiomarquée sont excrétés dans l'urine et 70 % dans les fèces.

Après administration intraveineuse à des sujets sains, environ 47 % de la clairance totale du médicament se produit par excrétion rénale de pravastatine intacte, et environ 53 % est éliminé par des voies non rénales, c'est-à-dire par excrétion biliaire et biotransformation.

Les chiens sont uniques par rapport à toutes les autres espèces testées, y compris l'homme, dans la mesure où ils ont une exposition systémique beaucoup plus importante à la pravastatine. Les données pharmacocinétiques issues d'une étude chez le chien à une dose de 1,1 mg/kg (comparable à une dose de 40 mg chez l'homme) ont montré que l'élimination de la pravastatine est plus lente chez le chien que chez l'homme. La biodisponibilité absolue est deux fois plus élevée chez les chiens que chez les humains et l'extraction rénale et hépatique estimée de la pravastatine est respectivement d'environ un dixième et demie par rapport à celles des humains. Lorsque les concentrations de pravastatine dans le plasma ou le sérum des rats, des chiens, des lapins, des singes et des humains ont été comparées, l'exposition chez les chiens était considérablement plus élevée, sur la base de la CMAX et de l'ASC. La valeur moyenne de l'ASC chez l'homme 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 de 25 mg/kg pour l'hémorragie cérébrale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** Seule une expérience limitée est disponible concernant l'utilisation des statines chez les enfants. Il n'existe à ce jour aucune expérience concernant l'utilisationdes comprimés de pravastatine sodique chez ces patients. Le traitement n'est pas recommandé chez ces patients à l'heure actuelle.
- **Personnes âgées** Des études sur les comprimés de pravastatine administrée en dose unique à des sujets âgés de sexe masculin et féminin en bonne santé (âgés de 65 à 78 ans) ont indiqué une augmentation de 30 à 50 % des taux plasmatiques.
- **Insuffisance rénale** Aucune étude n'a été réalisée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

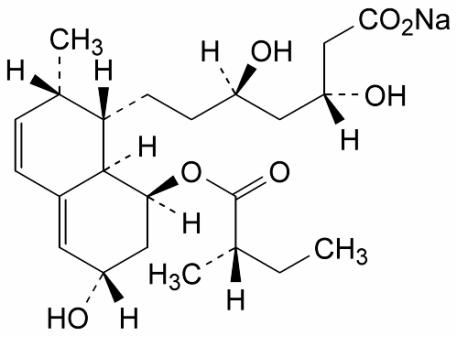
13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : 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 - méthy l - 1 - oxobutoxy) - 1 - acide naphtalèneheptanoïque.
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{23}H_{35}O_7 \bullet Na$ 446,52 g/ mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La pravastatine est une poudre cristalline de couleur blanche 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.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Hypercholestérolémie

La pravastatine (pravastatine sodique) est très efficace pour réduire le cholestérol total et le LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire. Une réponse marquée est observée dans un délai d'une semaine et la réponse thérapeutique maximale survient généralement dans un délai de quatre semaines. La réponse est maintenue pendant les périodes prolongées de traitement. De plus, les comprimés de pravastatine est efficace pour réduire la cause progressive de l'athérosclérose et le risque d'événements coronariens, diminuer la mortalité totale, diminuer les décès dus aux maladies coronariennes et diminuer l'incidence des accidents vasculaires cérébraux chez les patients hypercholestérolémiques atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse. Les comprimés de pravastatine est également efficace pour réduire le risque de décès par cardiopathie congénitale (infarctus du myocarde mortel et mort subite) ainsi que d'infarctus du myocarde non mortel sans augmentation des décès dus à des causes non cardiovasculaires chez les patients hypercholestérolémiques en absence d'infarctus du myocarde antérieur. La réduction du risque est évidente dans les 6 mois suivant le début du traitement (voir Figure 1).

Des doses quotidiennes uniques des comprimés de pravastatine sont efficaces. Comme le montre le tableau suivant, les effets de réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL sont les mêmes, que les comprimés de pravastatine soient administrées en doses uniques ou divisées (2 f.p.j.). L'administration en 1 f.p.j. le soir semble être légèrement plus efficace qu'une administration une fois par jour le matin, peut-être parce que le cholestérol hépatique est synthétisé principalement la nuit.

Les résultats d'une étude comparative multicentrique à double insu de la réponse au traitement par placebo et pravastatine sodique, administrée à des groupes parallèles de patients pendant 8 semaines, sont les suivants :

Tableau 5 - Posologie quotidienne unique ou biquotidienne*

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

*Les doses du soir ont été administrées au moins 3 heures après le repas du soir. Les doses du matin ont été administrées au moins 1 heure avant le petit-déjeuner.

Patients atteints d'hypercholestérolémie primaire (71 % familiale ou familiale combinée, 29 % non familiale). Taux de C-LDL moyen de base = 6,34 mmol/L (245,4 mg/dL).

Lors des études multicentriques à double insu menées auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, la pravastatine sodique administrée à des doses quotidiennes allant de 5 mg à 80 mg à plus de 1 100 patients a été comparée à un placebo. Les comprimés de pravastatine a diminué de manière significative les taux de cholestérol total et de C-LDL, ainsi que les ratios cholestérol total/C-HDL et C-LDL/C-HDL. De plus, les comprimés de pravastatine a légèrement augmenté le C- HDL et diminué les taux de C-VLDL et de TG plasmatiques.

Les effets dose-réponse sur les lipides issus de deux études évaluées après 8 semaines d'administration de pravastatine sodique une ou deux fois par jour sont illustrés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 6 - Résultats de la relation dose-réponse* (administration 1 f.p.j au coucher)

Pravastatine	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG
5 mg, tous les jours	16	- 14 %	- 19 %	+ 5 %	- 14 %
10 mg, tous les jours	18	- 16 %	- 22 %	+ 7 %	- 15 %
20 mg, une fois par jour	19	- 24 %	- 32 %	+ 2 %	- 11 %
40 mg, une fois par jour	18	- 25 %	- 34 %	+ 12 %	- 24 %

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

Tableau 7 - Résultats de la relation dose-réponse* (administration 2 f.p.j)

Pravastatine	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	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 souffrant d'hypercholestérolémie primaire (70 % familiale ou familiale combinée, 30 % non familiale). Taux de C-LDL moyen de base = 6,06 mmol/L (234,5 mg/dL).

Les comprimés de pravastatine est également efficace lorsqu'elle est administrée avec une résine liant les acides biliaires. Lors d'une étude sur les comprimés de pravastatine administrées seule ou en association avec la cholestyramine, des réductions marquées du taux de C-LDL ont été observées. De plus, les comprimés de pravastatine a atténué l'augmentation des taux des TG observée avec la cholestyramine en monothérapie (les résultats de l'étude cités dans le tableau qui suit doivent être interprétés dans le contexte du taux exceptionnellement élevé d'observance du traitement par la résine liant les acides biliaires [70 % des patients prenaient 20 ou 24 g par jour]).

Tableau 8 - Comparaison avec la résine de cholestyramine[*]

	N	C-Total	C-LDL	C-HDL	TG
Pravastatine					
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%
Association					
20 mg, 2 f.p.j. et Résine[**]	49	- 38 %	- 52 %	+ 5 %	- 1 %

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

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

Prévention primaire des événements coronariens

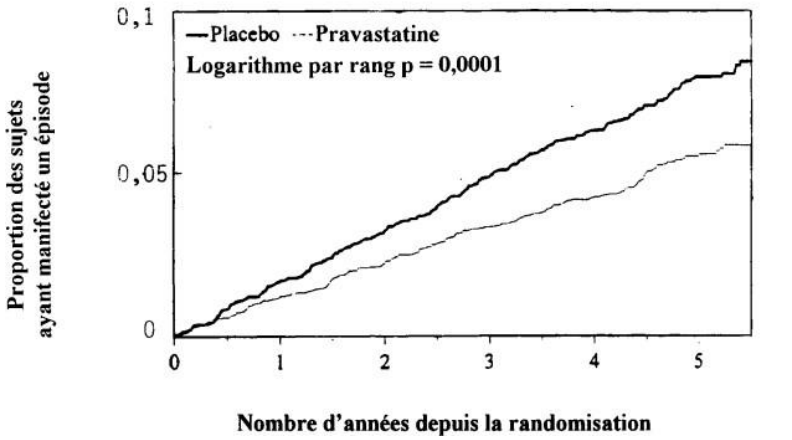
Il a été démontré que les comprimés de pravastatine est efficace pour réduire le risque de décès par maladie coronarienne (MC) et d'infarctus du myocarde non mortel chez les patients hypercholestérolémiques sans infarctus du myocarde antérieur.

Dans l'étude West of Scotland (WOS), l'effet des comprimés de pravastatine sur les maladies coronariennes mortelles et non mortelles a été évalué chez 6 595 patients. La population de patients était composée d'hommes âgés de 45 à 64 ans, sans antécédent d'IM et avec des taux de C-LDL compris entre 4 et 6,7 mmol/L (156 à 254 mg/dL). Lors de cette étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo, les patients ont été traités avec des soins standard, y compris des conseils diététiques, et soit des comprimés de pravastatine à raison de 40 mg par jour (n = 3 302) soit un placebo (n = 3 293) pendant une durée médiane de 4,8 ans.

Les comprimés de pravastatine a réduit de manière significative le risque de décès par maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde non mortel de 31 % (248 patients dans le groupe placebo [décès par maladie coronarienne = 44, infarctus du myocarde non mortel = 204] contre 174 patients dans le groupe des comprimés de pravastatine [décès par maladie coronarienne = 31, infarctus du myocarde non mortel = 143], p = 0,0001). Comme le montre la figure ci-dessous, la divergence dans les courbes de taux d'événements cumulés pour ce critère d'évaluation commence dans les 6 mois suivant le traitement. Cette réduction était similaire et significative sur toute la plage des taux initiaux du cholestérol LDL avec une réduction du risque de 37 % pour le cholestérol LDL de 4 à 4,8 mmol/L (156 à 188 mg/dL) (p = 0,003) et une réduction du risque de 27 % pour le cholestérol LDL de 4,9 à 6,7 mmol/L (189 à 254 mg/dL) (p = 0,03). Cette réduction était également similaire et significative pour tous les groupes d'âge étudiés, avec une réduction du risque de 40 % pour les patients de moins de 55 ans (p = 0,002) et une réduction du risque de 27 % pour les patients de 55 ans et plus (p = 0,009).

Figure 1

Décès par coronaropathie ou infarctus du myocarde d'issue non fatale



Le nombre total de décès cardiovasculaires a été réduit de 32 % (73 contre 50, p = 0,03) et la mortalité globale de 22 % (135 contre 106, p = 0,051). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement en termes de mortalité non cardiovasculaire, y compris les décès par cancer. Les comprimés de pravastatine ont également diminués le risque de subir des procédures de revascularisation myocardique (pontage aortocoronarien ou angioplastie coronaire) de 37 % (80 contre 51 patients, p = 0,009) et une angiographie coronaire de 31 % (128 contre 90, p = 0,007).

L'étude WOS a exclu les patientes, les sujets âgés et la plupart des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF). Par conséquent, il n'a pas été établi dans quelle mesure les résultats de l'étude WOS peuvent être extrapolés à ces sous-populations de patients hypercholestérolémiques.

- Chez les patients atteints d'HF hétérozygote, une réduction optimale du cholestérol total et LDL nécessite une thérapie médicamenteuse combinée chez la majorité des patients (pour l'HF homozygote, voir la section 7 Mises en garde et précautions, Généralités).

- Étant donné que les informations sur les patients atteints d'hyperlipidémie familiale combinée (HFC) ne sont pas disponibles dans l'étude WOS, l'effet des comprimés de pravastatine dans ce sous-groupe de patients dyslipidémiques à haut risque n'a pas pu être évalué.

Prévention secondaire des événements cardiovasculaires

Il a été démontré que les comprimés de pravastatine est efficace pour réduire le risque de mortalité totale, de décès par maladie coronarienne, d'événements coronariens récurrents (y compris l'infarctus du myocarde), la fréquence des accidents vasculaires cérébraux ou des accidents ischémiques transitoires (AIT), le besoin de procédures de revascularisation myocardique et le besoin d'hospitalisation chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angine de poitrine instable.

Dans l'étude LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), l'effet des comprimés de pravastatine à raison de 40 mg par jour a été évalué chez 9 014 hommes et femmes ayant des taux de cholestérol sérique normaux à élevés (C-total initial = 155 à 271 mg/dL [4,0 à 7,0 mmol/L]; C-total médian = 218 mg/dL [5,66 mmol/L]; C-LDL médian = 150 mg/dL [3,88 mmol/L]), et qui avaient subi un infarctus du myocarde ou avaient été hospitalisés pour une angine de poitrine instable au cours des 3 à 36 mois précédents. Les patients présentant une large gamme de taux initiaux de triglycérides ont été inclus (≤ 443 mg/dL [5,0 mmol/L]) et l'inscription n'était pas limitée par les taux initiaux de cholestérol HDL. Au départ, 82 % des patients recevaient de l'aspirine, 47 % des bêtabloquants et 76 % des médicaments antihypertenseurs. Les patients de cette étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo ont participé pendant une durée moyenne de 5,6 ans (médiane = 5,9 ans).

Le traitement par les comprimés de pravastatine a réduit de manière significative le risque de décès par cardiopathie congénitale de 24 % (p = 0,0004). Le risque d'événements coronariens (décès par maladie coronarienne ou infarctus du myocarde non mortel) a été significativement réduit de 24 % (p < 0,0001) chez les patients traités par les comprimés de pravastatine. Le risque d'infarctus du myocarde mortel ou non mortel a été réduit de 29 % (p< 0,0001). Les comprimés de pravastatine a réduit 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 coronaire transluminale percutanée) a été significativement réduit de 20 % (p < 0,0001) chez les patients traités par les comprimés de pravastatine.

Les comprimés de pravastatine ont également réduit de manière significative le risque d'accident vasculaire cérébral de 19 % (p = 0,0477). Le traitement par les comprimés de a réduit de manière significative le nombre de jours d'hospitalisation pour 100 années-personnes de suivi de 15 % (p< 0,001). L'effet des comprimés de pravastatine sur la réduction des événements coronariens était constant, indépendamment de l'âge, du sexe ou du statut diabétique. Parmi les patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde, les comprimés de pravastatine ont significativement réduit le risque de mortalité totale et d'IM mortel ou non mortel (réduction du risque de mortalité totale de 21 %, p = 0,0016; réduction du risque d'IM mortel ou non mortel = 25 %, p = 0,0008). Parmi les patients admissibles ayant des antécédents d'hospitalisation pour angine de poitrine instable, les comprimés de pravastatine ont réduit de manière significative le risque de mortalité totale et d'IM mortel ou non mortel (réduction du risque de mortalité totale = 26 %, p = 0,0035; réduction du risque d'IM mortel ou non mortel = 37 %, p = 0,0003).

Dans l'étude « Cholesterol and Recurrent Events (CARE) », l'effet des comprimés de pravastatine à raison de 40 mg par jour sur la mortalité par maladie coronarienne et l'IM non mortel a été évalué chez 4 159 hommes et femmes ayant des taux de cholestérol sérique normaux (moyenne initiale de cholestérol total = 209 mg/dL [5,4 mmol/L]) et ayant subi un infarctus du myocarde au cours des 3 à 20 mois précédents. Au départ, 83 % des patients recevaient de l'aspirine, 55 % avaient subi une ACTP/PAC, 40 % recevaient des bêtabloquants et 82 % recevaient des médicaments antihypertenseurs. Les patients de cette étude à double insu contrôlée par placebo ont participé pendant 4,9 ans en moyenne. Le traitement par les comprimés de pravastatine ont réduit de manière significative le taux d'événement

coronarien récurrent (décès par maladie coronarienne ou infarctus du myocarde non mortel) de 24 % (274 patients présentant des événements [13,3 %] dans le groupe placebo contre 212 patients [10,4 %] dans le groupe des comprimés de pravastatine, p = 0,003). La réduction du risque pour ce critère combiné était significative tant pour les hommes que pour les femmes; chez les femmes, la réduction du risque était de 43 % (p = 0,033). Le risque de subir des procédures de revascularisation (pontage aortocoronarien ou angioplastie coronaire transluminale percutanée) a été significativement réduit de 27 % (p < 0,001) chez les patients traités par les comprimés de pravastatine (391 [19,6 %] contre 294 [14,2 %] des patients). Les comprimés de pravastatine ont également réduit de manière significative le risque d'accident vasculaire cérébral de 32 % (p = 0,032) et d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) combiné de 26 % (124 [6,3 %] contre 93 [4,7 %] des patients, p = 0,025).

Progression de la maladie athéroscléreuse

Dans deux études contrôlées [PLAC I, PLAC II] menées auprès de patients atteints d'hypercholestérolémie modérée et de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, il a été démontré que la pravastatine est efficace dans la réduction de l'évolution progressive de l'athérosclérose, comme l'a montré l'angiographie quantitative et l'échographie en mode B. Cet effet peut être associé à une amélioration des critères d'évaluation coronariens (IM mortel ou non mortel). Aucune différence dans la mortalité totale n'a été détectée au cours des 3 années de traitement à double insu.

Dans l'étude PLAC I (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries), une étude randomisée multicentrique contrôlée par placebo d'une durée de 3 ans mené auprès de 408 patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée (plage initiale de C-LDL = 3,37 à 4,92 mmol/L (130 à 190 mg/dL)) et d'une maladie coronarienne, le traitement par pravastatine a réduit le taux de rétrécissement du diamètre de la lumière de l'artère coronaire tel que déterminé par angiographie quantitative. Les analyses des événements cardiovasculaires cliniques ont montré un effet favorable du traitement par pravastatine sur les événements survenus > 90 jours après la randomisation, ainsi que sur les événements survenus à partir du moment de la randomisation. Cet effet ne s'est pas accompagné d'une amélioration du critère d'évaluation de la mortalité totale. Dans l'étude PLAC II (Pravastatin Lipids and Atherosclerosis in the Carotid Arteries), une étude contrôlée par placebo d'une durée de 3 ans, menée auprès de 151 patients souffrant d'hypercholestérolémie modérée (plage de C-LDL initiale = 3,76 à 4,92 mmol/L (145 à 190 mg/dL)) et d'athérosclérose coronaire et carotidienne, le traitement par pravastatine a réduit de manière significative le taux de progression de l'athérosclérose dans l'artère carotide commune, tel que mesuré par échographie en mode B. Le taux de progression de l'épaisseur intimale-médiale moyenne-maximale (ÉIM) n'a pas été significativement réduit. On a observé une diminution de l'incidence des événements coronariens de signification limite. Aucune différence dans la mortalité totale n'a été observée au cours des 3 années de traitement à double insu.

Greffe d'organe solide

Aucune myopathie n'a été observée dans les études cliniques portant sur un total de 100 patients ayant subi une greffe (76 avec des problèmes cardiaques et 24 avec des troubles rénaux) et traités simultanément pendant deux ans par de la pravastatine (10 à 40 mg) et de la cyclosporine, dont certains ont également reçu d'autres immunosuppresseurs. De plus, dans les essais cliniques portant sur un petit nombre de patients traités avec de la pravastatine, en association avec de la niacine, aucun cas de myopathie n'a été signalé.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité orale, randomisée, en double aveugle, croisée, à dose unique, a été menée chez des volontaires masculins adultes et en bonne santé, à jeun, comparant les comprimés d'ACH-PRAVASTATIN 40 mg (Accord Healthcare Inc.) et de Pravachol® 40 mg (Bristol-Myers Squibb Canada). Les données comparatives de biodisponibilité de 39 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 9 - Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Pravastatine (1 comprimé x 40 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 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}[3] (h)	1.0 (0.5 - 1.8)	1.0 (0. 7 - 1.8)		
$T_{½}$[4] (h)	2.0 (29.8)	2.0 (23.6)		

[1] ACH-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) comprimés, 40 mg (Accord Healthcare Inc.)

[2] [Pr] PRAVACHOL[*] (pravastatine sodique) comprimés, 40 mg (Bristol-Myers Squibb Canada)

[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 10 – Toxicité aiguë

Espèce	Sexe (n)	Voie d'administration	DL_{50} (mg/kg)
Souris	M (50) F (50)	Orale	10 590 8 939
Souris	M (50) F (50)	i.v.	2 114 2 011
Souris	M (50) F (50)	Sous-cutanée	2 975 3 667
Rat	M (20) F (20)	Orale	> 12 000 > 12 000
Rat	M (50) F (50)	i.v.	443 440
Rat	M (50) F (50)	Sous-cutanée	3 172 4 455
Chien	M (4)	Orale	> 800

Les signes de toxicité chez les souris étaient une diminution de l'activité, une respiration irrégulière, un ptosis, un larmoiement, des selles molles, une diarrhée, un abdomen taché d'urine, une ataxie, un comportement rampant, une perte du réflexe de redressement, une hypothermie, une incontinence urinaire, une convulsion d'érection pilo et/ou une prostration.

Les signes de toxicité chez les rats étaient des selles molles, une diarrhée, une diminution de l'activité, une respiration irrégulière, une démarche chancelante, une ataxie, une perte du réflexe de redressement et/ou une perte de poids.

Toxicité subaiguë et chronique

Le spectre des effets produits par la pravastatine chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe, présenté dans le tableau suivant, n'est pas inattendu compte tenu de l'ampleur des doses utilisées et de la puissance de la pravastatine contre l'HMG-CoA réductase.

Tableau 11 – Organes cibles observés dans les études animales

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

Cerveau	-	-	-	+	-

\+ = Organe affecté d'une manière ou d'une autre par un traitement médicamenteux

\- = Aucun effet observé sur cet organe chez ces espèces

En mg/kg, les lapins semblent être plus sensibles aux effets néphrotoxiques de la pravastatine sodique que les singes, la seule autre espèce à avoir présenté une toxicité rénale. Chez le lapin, un dysfonctionnement rénal et des effets hépatiques ont été observés à des doses≥ de 25 mg/kg/jour. Chez les singes, une hépatotoxicité et une néphrotoxicité sont survenues à des doses de 100 mg/kg/jour. La dose seuil de toxicité rénale chez le lapin est 31 fois supérieure à la dose maximale humaine.

Tableau 12 – Changements défavorables significatifs

	Pravastatine	
	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	**Dose sans effet (mg/kg/jour)**
Souris		
Nécrose unicellulaire du foie	40	20
Activité élevée des transaminases sériques	20	10
Rats		
Tumeurs hépatiques	100	40
Foyers d'altération hépatocellulaire	30	12
Activité transaminase élevée	100	50
Myolyse des muscles squelettiques	400	250
Lapins		
Décès	400	100
Nécrose hépatocellulaire	100	25
Dégénérescence tubulaire rénale	25	6,25
Myolyse des muscles squelettiques	100	25
Activité élevée des transaminases sériques	100	25
Chiens		
Décès	25	12,5
Hémorragie cérébrale	25	12,5
Singes		
Décès	200	100
Nécrose hépatocellulaire	100	50

	Pravastatine	
	Dose toxique minimale (mg/kg/jour)	**Dose sans effet (mg/kg/jour)**
Dégénérescence tubulaire rénale	100	50
Activité élevée des transaminases sériques	100	50

Les résultats notables de ces études comprenaient divers degrés d'hépatotoxicité chez toutes les espèces testées, une toxicité rénale chez les lapins et les singes, des lésions des muscles squelettiques chez les lapins, des symptômes du SNC et des décès secondaires à une hémorragie cérébrale chez les chiens, ainsi qu'une incidence accrue de lésions hépatiques et des signes d'hépatocarcinome (ce dernier à 100 mg/kg) chez les rats traités pendant 2 ans. Dans tous les cas, ces changements ne se sont produits qu'à des doses quotidiennes de 20 mg/kg ou plus (plus de 25 fois la dose humaine maximale).

Les résultats de la toxicité chronique chez les chiens sont détaillés dans les pages suivantes.

Tableau 13 – Toxicité chronique

Espèce (souche)	**Sexe**	**N/Dose**	**Dose (mg/kg/jour)**	**Voie d'administration**	**Période**	**Effets**
Toxicité subaiguë						
Chien (beagle)	M F	3 3	0, 12,5, 50 ou 200	Orale (capsule)	5 semaines	200 mg/kg : Un chien est décédé et 4 chiens ont été sacrifiés du 11e au 22e jour après avoir présenté une ataxie et/ou des convulsions, une salivation, une incontinence urinaire et/ou une défécation. Lésions ecchymotiques (foyers hémorragiques) dans le cerveau.
Chien (beagle)	M F	6 6	0 ou 100 (témoins, 2M, 2F) (4M, 4F traités)	Orale (capsule)	13 semaines	100 mg/kg : Un décès (F) au jour 42 précédé d'une diminution marquée de l'activité, d'une salivation séreuse et de vomissements. Hémorragie diapédétique et dégénérescence des cellules endothéliales veineuses chez un F et le F décédé.
Toxicité chronique						
Chien (beagle)	M F	4M, 4F à 12,5 et 25 - 6M,	0, 12,5, 25, 50 ou 100	Orale (capsule)	2 ans	25 mg/kg : Deux F sacrifiées au cours des semaines 60 et 61. L'un d'eux présentait des lésions compatibles avec une coagulopathie

Espèce (souche)	Sexe	N/Dose	Dose (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Période	Effets
		6F à 0, 50 et 100				idiopathique. L'autre a montré des signes cliniques de toxicité du SNC avant le sacrifice et présentait des lésions cérébrales.[1] 50 mg/kg : Tous les chiens ont montré des signes cliniques de toxicité au SNC; 5/6 chiens présentaient des lésions cérébrales.[1] 100 mg/kg : Trois M et 5 F sont morts ou sacrifiés entre les semaines 2 et 24. Un M est décédé au cours de la semaine 76. Tous les chiens ont montré des signes cliniques de toxicité du SNC avant la mort/le sacrifice. Neuf/neuf chiens présentaient des lésions cérébrales.

[1]Les lésions cérébrales (principalement dans les lobes piriformes) étaient caractérisées par des hémorragies capillaires et veinulaires périvasculaires multifocales discrètes. Dans les lésions plus graves, on a observé une augmentation du nombre d'hémorragies périvasculaires focales et des modifications dégénératives précoces des neutrophiles associées, notamment une vacuolisation, un œdème et une légère infiltration de neutrophiles. Les éléments vasculaires plus gros n'étaient pas impliqués. Aucune modification endothéliale vasculaire n'était présente, d'après les études au microscope optique et électronique.

Toxicité chronique (suite)

Chez le chien, la pravastatine sodique s'est avérée toxique à fortes doses et a provoqué une hémorragie cérébrale avec des signes cliniques de toxicité aiguë du SNC (par exemple, ataxie, convulsions). Une relation dose-réponse en ce qui concerne l'incidence de la toxicité sur le SNC était clairement évidente. Chez le chien, la dose seuil de toxicité pour le SNC est de 25 mg/kg. L'exposition systémique élevée à la pravastatine administrée par voie orale chez le chien (voir la section 10.3 Pharmacocinétique) peut être liée à une plus grande biodisponibilité et à une élimination plus lente de la pravastatine et joue probablement un rôle important dans le développement des lésions du SNC qui surviennent chez le chien.

Aucune hémorragie cérébrale n'a été observée à ce jour chez aucune autre espèce de laboratoire et la toxicité du SNC chez le chien peut représenter un effet spécifique à l'espèce.

Cancérogénicité

Chez les souris et les rats, traités pendant 21 mois avec des doses orales respectivement environ 12 et 25 fois supérieures à la dose maximale humaine (soit 20 mg/kg par jour et 40 mg/kg par jour), la pravastatine sodique s'est révélée non cancérigène. Après 86 et 104 semaines d'administration chez la souris et le rat respectivement, à des doses orales

environ 60 fois supérieures à la dose maximale humaine (soit 100 mg/kg par jour), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence du carcinome hépatocellulaire ont été observées chez les rats mâles uniquement.

Dans les tests de mutagénicité in vivo avec des doses i.p. allant jusqu'à 1 400 mg/kg et dans les tests de mutagénicité in vitro à des concentrations allant jusqu'à 10 000 mcg/mL ou sur plaque, la pravastatine sodique s'est avérée non mutagène.

La pravastatine s'est avérée non génotoxique.

Toxicologie - reproduction et développement

Hormis une légère toxicité maternelle chez les lapins à 50 mg/kg et chez les rats à 1 000 mg/kg, aucun effet lié au traitement n'a été observé.

Chez les lapins et les rats, à des doses supérieures respectivement à 60 et 600 fois la dose maximale humaine, la pravastatine sodique n'a exercé aucun effet indésirable sur la reproduction jusqu'à la génération F1 chez les rats et n'a provoqué aucune anomalie fœtale ou anatomique jusqu'à la génération F1 chez les lapins et les rats de la génération F2.

17 Monographies de référence

1. PrPravacholMD (comprimés de pravastatine sodique, 20 mg et 40 mg), contrôle 234107, monographie de produit, Bristol-Myers Squibb Canada. (2020-03-04)
2. PrAPO-PRAVASTATIN (pravastatine sodique, comprimés, 20 mg et 40 mg), contrôle 294008, monographie de produit, Apotex Inc. (24 juillet 2025).

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]ACH-PRAVASTATIN

Comprimés de pravastatine sodique

Ces renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui recevra le traitement par **ACH-PRAVASTATIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur **ACH-PRAVASTATIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert ACH-PRAVASTATIN :

ACH-PRAVASTATIN (pravastatine sodique) est utilisé en association avec un changement de régime alimentaire pour réduire le taux de cholestérol chez les adultes et :

- pour le traitement à long terme de l'hypercholestérolémie et ne remplace pas un tel régime alimentaire. Il aide à traiter l'hypercholestérolémie sur une longue période.
- pour réduire le risque de subir une première ou une deuxième crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. Pour diminuer les risques de subir une première ou une deuxième crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- pour aider à prévenir les maladies cardiaques causées par le cholestérol qui obstrue les vaisseaux sanguins, ou pour ralentir le durcissement des artères qui transportent le sang à votre cœur [appelée maladie coronarienne (MC)].

De plus, en fonction de votre état, votre professionnel de la santé peut vous recommander des exercices, un contrôle du poids et d'autres mesures.

Comment fonctionne ACH-PRAVASTATIN :

Le traitement ACH-PRAVASTATIN appartient à la classe de médicaments connus sous le nom de « statines » ou plus précisément appelés « inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ». Les statines bloquent la production d'une enzyme présente dans votre foie, appelée HMG-CoA réductase, qui participe à la production de cholestérol dans votre organisme. Les statines sont utilisées en complément de la modification du régime alimentaire et de l'exercice physique pour aider à contrôler la quantité de cholestérol produite par le corps. Le traitement par ACH-PRAVASTATIN diminue le taux de cholestérol, en particulier le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL), dans le sang. Le traitement par ACH-PRAVASTATIN réduit la production de cholestérol par

le foie et induit certains changements dans le transport et la disposition du cholestérol dans le sang et les tissus.

ACH-PRAVASTATIN peut aider votre corps à :

- diminuer les taux de cholestérol LDL (mauvais cholestérol) et de triglycérides;
- augmenter les taux de cholestérol HDL (bon cholestérol);
- réduire le rapport cholestérol total/cholestérol HDL (rapport : CT/HDL-C). Le rapport représente l'équilibre entre le bon et le mauvais cholestérol.

Si les taux de mauvais cholestérol sont trop élevés, ils peuvent provoquer une accumulation progressive de cholestérol, appelée plaque, sur les parois des vaisseaux sanguins. Au fil du temps, cette plaque peut s'accumuler à tel point qu'elle rétrécit les artères. Les artères étroites peuvent ralentir ou bloquer le flux sanguin vers les organes vitaux comme le cœur et le cerveau. Un flux sanguin bloqué peut entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. En réduisant les niveaux de mauvais cholestérol, ACH-PRAVASTATIN réduit le risque de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral chez les adultes qui présentent des facteurs de risque et réduit leur risque de subir une intervention médicale grave pour traiter des artères gravement obstruées en raison de l'accumulation de plaque.

Les ingrédients du médicament ACH-PRAVASTATIN sont :

Ingrédients médicinaux : Pravastatine sodique.

Ingrédients non médicinaux : 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), oxide de fer jaune (comprimés à 20 mg), lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et povidone.

Le produit ACH-PRAVASTATIN est offert sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 10 mg, 20 mg et 40 mg.

N'utilisez pas ACH-PRAVASTATIN dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à la pravastatine ou à l'un des ingrédients non médicinaux d'ACH-PRAVASTATIN.
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de devenir enceinte.
- vous allaitez;
- vous êtes atteint d'une maladie active du foie ou présentez une augmentation inexpliquée du taux d'enzymes hépatiques;
- vous avez moins de 16 ans. L'innocuité du traitement par ACH-PRAVASTATIN n'a pas été établie dans ce groupe d'âge.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser le traitement par ACH-PRAVASTATIN, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos

problèmes de santé, notamment :

- vous avez déjà pris des médicaments hypocholestérolémiants par le passé;
- vous souffrez d'une maladie génétique dans laquelle un taux de cholestérol sanguin élevé est hérité d'un ou deux des parents (hypercholestérolémie familiale homozygote ou hétérozygote).
- vous souffrez d'hyperglycémie ou de diabète, ou êtes à risque de diabète.
- vous présentez des facteurs de risque de problèmes musculaires. Ceci inclut si vous :
  - avez des antécédents familiaux de troubles musculaires;
  - avez eu des problèmes musculaires dans le passé (douleur, sensibilité) après avoir utilisé des statines telles que l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la simvastatine ou avez développé une allergie ou une intolérance à celles-ci.
  - prenez actuellement des fibrates (tels que le gemfibrozil, le fénofibrate, d'autres fibrates) ou de la niacine (acide nicotinique) (utilisée pour réduire le taux de graisse dans le sang).
  - avez des problèmes de thyroïde.
  - souffrez d'abus d'alcool ou buvez trois boissons alcoolisées ou plus par jour.
  - faites des exercices physiques excessifs.
  - avez plus de 65 ans.
  - avez ou avez eu des problèmes de foie.
  - avez des problèmes rénaux.
  - souffrez de diabète accompagné d'une accumulation excessive de graisse dans votre foie.
  - subi une intervention chirurgicale ou une autre lésion tissulaire.
  - présentez un problème de santé qui vous rend faible ou fragile.
  - souffrez d'une quelconque affection ou prenez des médicaments susceptibles d'augmenter le taux d'ACH-PRAVASTATIN dans le sang. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- si vous avez des problèmes cardiaques.
- vous souffrez ou avez souffert de myasthénie grave (une maladie entraînant une faiblesse musculaire générale, notamment des muscles oculaires et, dans certains cas, des muscles utilisés pour la respiration), car les statines peuvent entraîner l'apparition

d'une myasthénie ou aggraver la maladie;

- vous présentez des troubles rénaux ou hépatiques;
- vous êtes diabétique;
- vous avez subi une intervention chirurgicale ou d'autres lésions tissulaires;
- vous présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
    - intolérance au galactose;
    - déficit en lactase de Lapp;
    - mauvaise absorption du glucose ou du galactose.

  Étant donné que le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux d'ACH-PRAVASTATIN.

Autres mises en garde :

ACH-PRAVASTATIN peut entraîner des effets secondaires graves, notamment :

- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) :
    - ce qui peut entraîner le développement du diabète.
    - Votre professionnel de la santé surveillera régulièrement le taux de sucre dans votre sang.
    - Si vous êtes atteint de diabète, surveillez étroitement votre glycémie lorsque vous prenez ACH-PRAVASTATIN et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

- Troubles musculaires tels que :
    - **Myalgie** (douleur musculaire)
    - **Rhabdomyolyse** (dégradation d'un muscle endommagé)
    - **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI)** (type de maladie auto-immune causant la mort des cellules musculaires)

  Si vous ressentez des douleurs, des sensibilités ou des faiblesses musculaires alors que vous prenez ACH-PRAVASTATIN, avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse :

- ACH-PRAVASTATIN ne doit **pas** être pris pendant la grossesse. Le médicament peut être nocif pour l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous êtes une femme susceptible de devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace lors du traitement par ACH-PRAVASTATIN.

- Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ACH-PRAVASTATIN, **arrêtez** le traitement par ce médicament et communiquez avec votre professionnel de la santé **dès que possible**.

Allaitement : On ignore si pravastatine peut passer dans le lait maternel et nuire à un bébé allaité. C'est pourquoi ACH-PRAVASTATIN n'est **pas** recommandé durant l'allaitement. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet des façons de nourrir votre bébé lorsque vous prenez ACH-PRAVASTATIN.

Examens de santé et analyses : Votre professionnel de la santé pourrait effectuer des analyses sanguines avant le début de votre traitement par ACH-PRAVASTATIN, puis pendant ce traitement. Ces tests permettront de vérifier ce qui suit :

- le taux de CoQ10 (un antioxydant) dans votre sang;
- le taux de sucre (glucose) dans votre sang;
- que votre foie ou vos muscles fonctionnent correctement;
- les concentrations de cholestérol et d'autres lipides dans votre sang;

Selon les résultats de vos tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose ou interrompre temporairement ou définitivement votre traitement par ACH-PRAVASTATIN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants peuvent interagir avec ACH-PRAVASTATIN :

- les médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique tels que la cimétidine (utilisée pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac ou intestinaux).
- les médicaments utilisés pour réduire le taux de cholestérol dans le sang. Il s'agit notamment d'autres statines (par exemple, l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine, la simvastatine), des fibrates (par exemple, le gemfibrozil, le fénofibrate, le bézafibrate), de la niacine (acide nicotinique), de la cholestyramine ou du colestipol.
- la digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques.
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine.
- les es antibiotiques macrolides comme l'azithromycine ou la clarithromycine.
- les médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle comme le propranolol.
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, comme le kétoconazole.
- la cyclosporine, utilisée pour prévenir le rejet d'organe.

Comment utiliser ACH-PRAVASTATIN :

Votre professionnel de la santé vous a prescrit ce médicament uniquement pour vous. Ne donnez pas votre médicament à quelqu'un d'autre, car cela pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont les mêmes que les vôtres.

- Prenez ACH-PRAVASTATIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Continuez à le prendre même si vous vous sentez bien.
- Ne modifiez pas la dose, sauf sur indication contraire d'un professionnel de la santé.
- ACH-PRAVASTATIN doit être pris en une seule dose au coucher, comme prescrit par votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre état clinique et vos analyses sanguines à intervalles réguliers. Il est important d'effectuer ces examens à temps. Veuillez respecter vos rendez-vous.
- Informez votre professionnel de la santé de toute maladie qui pourrait survenir au cours de votre traitement par ACH-PRAVASTATIN et de tout nouveau médicament sur ordonnance ou en vente libre que vous pourriez prendre. Si vous avez besoin d'une aide médicale pour d'autres raisons, informez le professionnel de la santé traitant que vous prenez ACH-PRAVASTATIN.
- Informez votre professionnel de la santé si vous devez subir une intervention chirurgicale majeure ou si vous avez subi une blessure grave.
- Informez votre professionnel de la santé de toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire apparaissant pendant le traitement par ACH-PRAVASTATIN.

Dose habituelle :

La dose d'ACH-PRAVASTATIN qui vous sera prescrite dépendra de votre état de santé et de votre taux de cholestérol sanguin.

Adultes :

- 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, est généralement prescrite dans les cas où on n'atteint pas la cible thérapeutique à des doses plus faibles.
- On peut prendre ACH-PRAVASTATIN sans égard aux repas.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ACH-PRAVASTATIN, contactez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose programmée. Revenez ensuite à votre horaire habituel. Vous ne devez pas prendre deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ACH-PRAVASTATIN :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ACH-PRAVASTATIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les effets suivants :

- perte de mémoire ou confusion
- perte d'appétit
- nausées / vomissements
- douleurs abdominales
- diarrhée ou constipation
- indigestion ou brûlures d'estomac
- fatigue
- maux de tête, étourdissements
- éruptions cutanées, démangeaisons cutanées, peau sèche
- toux persistante
- rhume, nez qui coule
- symptômes de l'influenza (grippe) tels que fièvre, frissons, toux, maux de gorge ou nez bouché
- essoufflement
- troubles du sommeil ou l'endormissement
- insomnie
- cauchemars
- douleurs musculaires
- douleurs articulaires, inflammation
- engourdissement des mains et des pieds
- troubles sexuels
- impuissance (incapacité à obtenir ou à maintenir une érection)
- la croissance des seins chez l'homme
- brûlures, picotements ou démangeaisons en urinant
- uriner fréquemment la nuit
- dépression, anxiété, nervosité
- gain de poids

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; démangeaisons sévères; gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, cloques sur la peau et les muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, température corporelle élevée et ganglions lymphatiques enflés			√
Œdème de Quincke (enflure des tissus sous la peau) **:** difficulté à respirer; enflure du visage, des mains et des pieds, des parties génitales, de la langue, de la gorge; enflure du tube digestif causant de la diarrhée, des nausées ou des vomissements	√		
Douleur thoracique			√
Problèmes oculaires : symptômes oculaires (y compris douleur, sécheresse ou démangeaisons)	√		
Troubles gastro-intestinaux : douleurs à l'estomac, diminution de l'appétit, diarrhée, nausées, vomissements, vomissements de sang, selles noires, constipation, brûlures d'estomac, gonflement ou ballonnement de l'abdomen, sang dans les selles, troubles du goût.	√		
Problèmes généraux : faiblesse, transpiration excessive, bouffées de chaleur et fièvre, asthénie, frissons, malaise	√		
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) **:** peau pâle, sensation de fatigue ou de faiblesse, étourdissements, évanouissements, soif ou respiration rapide		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Hépatite (inflammation du foie) **:** douleurs abdominales, fatigue, fièvre, démangeaisons, selles claires.		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) **:** augmentation de la soif, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision floue et fatigue.		√	
Insuffisance hépatique (trouble grave de la fonction hépatique) : coloration jaune de la peau et blanc des yeux (jaunisse), saignement fréquent, ventre gonflé, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma.			√
Troubles musculaires : • **Myalgie** (douleur musculaire) : muscles douloureux, sensibilité ou faiblesse inexpliquées. • **Rhabdomyolyse** (dégradation d'un muscle endommagé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé). • **Myopathie nécrosante à médiation immunitaire (MNMI)** (un type de condition auto-immune causant la mort des cellules musculaires) : faiblesse musculaire progressive dans les avant-bras, les hanches, les épaules, le cou et le dos, difficulté à se tenir debout, à monter les escaliers ou à lever les bras au-dessus de la tête, chutes et difficulté à se relever d'une chute, fatigue générale. Ces troubles musculaires peuvent être accompagnés de fièvre ou de malaises.			√
Myasthénie grave (faiblesse musculaire) : • **Généralités :** difficulté à parler, à mâcher et à avaler ou faiblesse des			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
bras et des jambes et, dans certains cas, des muscles utilisés pour respirer. • **Oculaire (œil) :** paupière(s) faible(s) et tombante(s) provoquant des troubles de la vision.		√	
Troubles du système nerveux : faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, maux de tête intenses, voir, sentir ou entendre des choses qui n'existent pas, perte de conscience, confusion, désorientation, tremblements		√	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, rythme cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		√	
Problèmes du système reproducteur et des seins : augmentation mammaire chez l'homme (gynécomastie), impuissance, dysfonctionnement sexuel, modification de la libido		√	
Problèmes respiratoires, thoraciques et médiastinaux : cicatrisation et inflammation des poumons (maladie pulmonaire interstitielle) : essoufflement, toux sèche, gêne thoracique, fatigue et perte de poids			√
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, cloques et desquamation de la peau qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres zones du corps, peau ou yeux jaunes.		√	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) **:** ecchymoses (bleus) ou saignements qui durent plus longtemps que		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse			
Acouphène : tintement, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles	√		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Le produit ACH-PRAVASTATIN doit être conservé à une température ambiante entre 15 °C et 30 °C. À l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ACH-PRAVASTATIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document se trouve sur

le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), et sur le site Web du fabricant (www.accordhealth.ca/fr/), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-296-0354.

Le présent feuillet été rédigé par Accord Healthcare Inc.

3535 Boul. St-Charles, Suite 704

Kirkland, QC, H9H 5B9

Canada

Date d'approbation : 2026-04-01