

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES
MEDICAMENTS, VOIES D'ADMINISTRATION, TITULAIRES D'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHE, CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET TAILLES
D'EMBALLAGE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	10 mg	Comprimés	voie orale
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	10 mg	Comprimés	voie orale
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	20 mg	Comprimés	voie orale
Autriche	Bristol-Myers Squibb GesmbH Columbusgasse 4 A-1101 Wien	Selipran	40 mg	Comprimés	voie orale
Belgique	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimés	voie orale
Belgique	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimés	voie orale
Danemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	10 mg	Comprimés	voie orale
Danemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Danemark	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Finlande	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Finlande	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
France	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	10 mg	Comprimés	voie orale
France	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	20 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Bristol-Myers Squibb 1, parvis de La Défence F-92800 Puteaux	Elisor	40 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	10 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	20 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin	40 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	10 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	20 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Pravasin Protect	40 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	10 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Selip	20 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	10 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	20 mg	Comprimés	voie orale
Allemagne	Bristol-Myers Squibb GmbH Sapporobogen 6-8 D-80809 München	Liprevil	40 mg	Comprimés	voie orale
Grèce	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	10 mg	Comprimés	voie orale
Grèce	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Grèce	Bristol-Myers Squibb EPE 102 Tatoiou and Kolokotroni Sreet 14671 Nea Erythrea Attikis	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Islande	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Islande	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Irlande	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane	Lipostat	10 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Irlande	IRL-Swords, Co. Dublin Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	20 mg	Comprimés	voie orale
Irlande	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Watery Lane IRL-Swords, Co. Dublin	Lipostat	40 mg	Comprimés	voie orale
Italie	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	10 mg	Comprimés	voie orale
Italie	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	20 mg	Comprimés	voie orale
Italie	Bristol-Myers Squibb, S.r.l. Via Virgilio Maroso, 50 I-00142	Selectin	40 mg	Comprimés	voie orale
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	10 mg	Comprimés	voie orale
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	20 mg	Comprimés	voie orale
Luxembourg	Bristol-Myers Squibb Belgium SPRL/BVBA Chaussée de La Hulpe,185 B-1170 Bruxelles	Pravasine	40 mg	Comprimés	voie orale
Pays-Bas	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenvaan 9	Selectine	10 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	NL-3447 GX Woerden Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	20 mg	Comprimés	voie orale
Pays-Bas	Bristol-Myers Squibb B.V. Vijzelmolenlaan 9 NL-3447 GX Woerden	Selektine	40 mg	Comprimés	voie orale
Norvège	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Norvège	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	10 mg	Comprimés	voie orale
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravacol	20 mg	Comprimés	voie orale
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo	Pravacol	40 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	P-2780 730 Paço de Arcos Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	10 mg	Comprimés	voie orale
Portugal	Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, Lda Edifício Fernão de Magalhães - Quinta da Fonte - Porto Salvo P-2780 730 Paço de Arcos	Pravasin	20 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	10 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	20 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Bristacol	40 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	10 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101 E-28040 Madrid	Lipemol	20 mg	Comprimés	voie orale
Espagne	Bristol-Myers Squibb S.L. c/ Almansa, 101	Lipemol	40 mg	Comprimés	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Noms de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	E-28040 Madrid				
	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	20 mg	Comprimés	voie orale
Suède	Bristol-Myers Squibb AB Gustavslundsvägen 12 Box 15200 S-167 15 Bromma	Pravachol	40 mg	Comprimés	voie orale
Royaume-Uni	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	10 mg	Comprimés	voie orale
	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	20 mg	Comprimés	voie orale
Royaume-Uni	Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd 141-149 Staines Road Hounslow TW3 3JA	Lipostat	40 mg	Comprimés	voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU PRAVACHOL ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir annexe I)

Questions relatives à la qualité

Aucun problème notable n'a été identifié à propos de la qualité.

Les données pharmaceutiques présentées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ont été harmonisées, à l'exception des rubriques qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres pour la mise en application du RCP harmonisé (rubrique 6).

Questions relatives à l'efficacité

Les divergences qui existaient auparavant entre les RCP des États membres de l'Union européenne (UE) incluaient:

Rubrique 4.1. Indications thérapeutiques

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à proposer une formulation commune qui concerne l'utilisation du pravachol dans:

Hypercholestérolémies primaires ou mixtes. Cette indication a été approuvée dans tous les États membres de l'UE, ainsi qu'en Islande et en Norvège. Cependant le libellé (et de ce fait la signification précise) de l'indication approuvée diffère sensiblement au niveau des différents RCP approuvés à l'échelle nationale.

Prévention primaire de la cardiopathie coronarienne. Cette indication a été approuvée en tant que telle dans certains États membres seulement, alors que dans d'autres, les données sont seulement décrites sous la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Prévention secondaire de la cardiopathie coronarienne. Cette indication a été approuvée dans tous les États membres, ainsi qu'en Islande et en Norvège. Cependant, le libellé (et de ce fait la signification précise) de l'indication diffère d'un État membre à l'autre. En outre, dans l'indication de cardiopathie coronarienne, «ralentissement de la progression de la sclérose artérielle coronaire et réduction de l'incidence des événements cardiaques» ont été approuvés comme indications séparées par certains États membres seulement.

Enfin, seuls certains États membres ont approuvé une indication dans le «traitement d'hyperlipidémie à la suite d'une transplantation d'organe». L'indication était limitée à un traitement à la suite d'une transplantation cardiaque ou rénale, dans certains de ces États membres, et dans d'autres, à un traitement à la suite d'une transplantation cardiaque.

Hypercholestérolémies primaires et dyslipidémies mixtes

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme agissant dans les premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, et produit son effet hypolipidémiant de deux façons. En premier lieu, de par son inhibition compétitive réversible et spécifique de la HMG-CoA réductase, elle induit une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire. Cela induit une augmentation du nombre des récepteurs de LDL à la surface des cellules ainsi qu'un catabolisme via ces récepteurs et une clairance du LDL-cholestérol circulant renforcés.

En second lieu, la pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique du VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol.

Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine sodique abaisse les valeurs lipidiques suivantes : cholestérol total, LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides ; le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A sont quant à eux augmentés.

Prévention primaire de cardiopathie coronarienne

Cette indication est basée sur les résultats de l'étude «West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)».

L'étude WOSCOPS est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6 595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C: 155-232 mg/dl [4.0-6.0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde (IDM), traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime. Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants:

- réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'IDM non mortel (réduction du risque relatif RRR de 31%; $p = 0,0001$ avec un risque absolu de 7,9% dans le groupe placebo et de 5,5% dans le groupe des patients traités par pravastatine); les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement;
- réduction du nombre total de décès cardiovasculaires (RRR de 32%; $p = 0,03$);
- en prenant en compte les facteurs de risque, un RRR de 24% ($p = 0,039$) de la mortalité totale a également été observée chez les patients traités par pravastatine;
- réduction du risque relatif de recours à un geste de revascularisation coronaire (pontage coronaire ou angioplastie coronaire) de 37% ($p = 0,009$) et à une coronarographie de 31% ($p = 0,007$).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude. En l'absence de données chez les patients atteints d'hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 8 semaines de régime, dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Des réserves ont été émises quant à l'extrapolation de ces données à tous les patients atteints d'hypercholestérolémie en raison de la mortalité ajustée à l'âge des patients écossais de sexe masculin de 45 à 74 ans, à l'époque où l'étude WOSCOPS a été réalisée, soit de 1990 à 1992. La mortalité était la plus élevée en Europe avec 886 cas pour 100 000 contre 330 cas pour 100 000 en France, et 542 cas par 100 000 en Belgique.

En utilisant la Belgique comme étude témoin pour une analyse de risque, il a été démontré que la population de patients écossais de sexe masculin inclus dans l'étude WOSCOPS, bien que présentant un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire, n'était pas une population si différente de celles d'autres pays, tels que la Belgique, du point de vue du risque observé, en appliquant les critères de sélection de l'étude. Sur la base de l'ensemble de ces résultats, il a été conclu que les données de l'étude WOSCOPS observées chez les patients écossais de sexe masculin pouvaient être extrapolées à la population masculine d'autres pays européens. La généralisation de ces résultats à la population féminine était plus problématique car l'étude témoin réalisée en Belgique n'a pas examiné l'applicabilité de la réduction relative du risque observé dans l'étude WOSCOPS à d'autres populations, telles que la population féminine. Cependant, les études «Cholesterol and Recurrent Events (CARE) » et «Long- term Intervention with pravastatin in ischemic disease» (LIPID) ont inclus à la fois des patients de sexe masculin et de sexe féminin.

Le CPMP a accepté de généraliser l'utilisation de la pravastatine aux patients de sexe masculin et de sexe féminin présentant un risque élevé d'événement cardiovasculaire tels que les antécédents familiaux d'événement cardiovasculaire inaugural, le tabagisme permanent, l'hypertension constante, le diabète mellitus et le taux bas de HDL-cholestérol. Cependant, le CPMP n'a voulu inclure aucune référence au «geste de revascularisation coronaire» car les techniques utilisées dépendent de la

pratique médicale et ne peuvent être considérées comme un critère d'évaluation déterminant, contrairement aux deux autres critères, soit l'infarctus du myocarde mortel et non mortel.

En conclusion, une référence renvoyant à la rubrique 5.1 Pharmacodynamique, décrivant la méthodologie et les résultats principaux de l'étude WOSCOPS, a été incluse sous la rubrique 4.1, puisque cette information a été soulignée pour que les prescripteurs connaissent les bénéfices réels pouvant être attendus de la statine dans cette indication.

Prévention secondaire de cardiopathie coronarienne

Cette indication est basée sur les résultats de six études contrôlées: «Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC I)», «Pravastatin, Lipids and Atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II)», «Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)», «Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS)», et les études CARE et LIPID.

L'étude CARE est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg/jour) à ceux d'un placebo sur les décès d'origine coronaire et sur les IDM non mortels sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4 159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen < 240 mg/dl) et ayant déjà fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédents. Le traitement par pravastatine a significativement réduit:

- le taux de récurrences d'événements coronaires (décès d'origine coronaire ou IDM non mortel) de 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- le risque relatif de recours à un geste de revascularisation coronaire (pontage coronaire ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27% ($p < 0,001$).

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de 32% ($p = 0,032$) et le risque cumulé d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) de 27% ($p = 0,02$).

Sur la base de l'étude CARE, l'indication de prévention secondaire a été étendue pour inclure la réduction d'événement cardiovasculaire et cérébrovasculaire chez les patients à risque avec un taux de cholestérol normal.

L'étude LIPID est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg/jour) à celui d'un placebo pendant une durée moyenne de 5,6 années chez 9 014 patients âgés de 31 à 75 ans et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'IDM ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24% ($p = 0,0004$, avec un risque absolu de 6,4% dans le groupe placebo, et de 5,3% dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronaires (décès d'origine coronaire ou IDM non mortel) de 24% ($p < 0,0001$) et le risque relatif d'IDM mortel ou non de 29% ($p < 0,0001$). Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré:

- une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23% ($p < 0,0001$) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif de recours à un geste de revascularisation coronaire (pontage coronaire ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19% ($p = 0,048$).

Sur la base de cette étude, l'indication de prévention secondaire a été étendue pour inclure des patients présentant de l'angor instable.

Le bénéfice du traitement sur les critères repris ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ne pouvaient être inclus dans les études CARE et LIPID.

En l'absence de données chez les patients atteints d'hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 4 ou 8 semaines de régime, dans les études CARE et LIPID respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Quelques aspects ont également été examinés plus spécifiquement par le CPMP:

- *Nécessité de revascularisation coronaire (CARE, LIPID)*

Dans l'étude CARE, le traitement par pravastatine a réduit de manière significative le taux de récurrences d'événements coronaires (décès d'origine coronaire ou IDM non mortel) de 24 % ($p = 0.003$) et a été associé à une diminution du taux de pontage coronaire de 14,1 % dans le groupe pravastatine, contre 18,8 % dans le groupe placebo (pontage coronaire ou angioplastie). Dans l'étude LIPID, une diminution de 13 % de la revascularisation coronaire (pontage ou angioplastie) a été observée dans le groupe pravastatine, contre 15,7 % dans le groupe placebo.

Cependant, comme pour la prévention primaire, le CPMP n'a pas approuvé la mention «revascularisation coronaire» sous la rubrique « Indications » puisque les effets de la revascularisation dépendent de la pratique médicale et doivent être considérés comme une conséquence de la réduction du risque d'IDM.

- *Accident vasculaire, accident ischémique transitoire*

Une analyse séparée des accidents ischémiques transitoires (TIA) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC), en tant que critères secondaires, a été réalisée par les membres d'un comité spécifique, sous forme d'analyse post-hoc dans l'étude CARE. Dans cette étude, la population n'a pas été considérée comme représentative d'une population à haut risque d'accidents vasculaires (prévalence de 43 % des patients présentant de l'hypertension contre un taux de 60 % dans une population à risque). Dans l'étude LIPID, une analyse des accidents vasculaires et des accidents vasculaires non-hémorragiques a également été réalisée en tant que critères secondaires.

- *Réduction du nombre d'hospitalisations*

Les effets du traitement par pravastatine sur le nombre d'hospitalisations (en fréquence et en durée) ont été examinés dans l'étude WOSCOPS. Par rapport au groupe placebo, le traitement par pravastatine n'a eu aucun effet sur les admissions à l'hôpital pour toute cause non cardiovasculaire. Cependant, pour les causes cardiovasculaires (1 234 ou 28% du total), une réduction significative de 10,8 % du nombre d'admissions a été observée (IC 95 % [4-17,4], $p = 0.01$) dans le groupe pravastatine. Une analyse similaire a été réalisée dans l'étude LIPID (jours d'hospitalisation et nombre d'admissions). Cependant, comme il s'agissait d'une population à prévention secondaire, un nombre plus élevé d'admissions a été observé pour des causes cardiovasculaires. Dans le groupe pravastatine il y a eu 12 516 jours d'hospitalisation en moins et 1 075 admissions en moins. Le nombre moyen de jours d'hospitalisation pour 100 personnes-années était de 349 jours dans le groupe placebo contre 296 jours dans le groupe pravastatine (réduction de 15 %; $p < 0.001$). Il ne s'agissait pas d'admissions plus courtes mais bien d'admissions plus fréquentes dans le groupe pravastatine, comme la médiane du nombre d'admissions (deux) était la même dans les deux groupes.

Transplantation d'organe

L'hyperlipidémie est un effet courant de la post-transplantation et, non traitée, elle peut être mortelle et/ou causer le rejet du greffon à la suite d'athérosclérose accélérée ou de morbidité et mortalité vasculaires généralisées.

Le traitement de l'hyperlipidémie post-transplantation (PTHL) dans la population greffée est devenu la préoccupation première dans la prise en charge du patient, puisque les améliorations du traitement immunosuppresseur ont réduit les épisodes de rejet aigu de manière significative. La PTHL se développe typiquement 3 à 6 mois après la transplantation. Il s'agit d'une combinaison particulièrement athérogène de LDL-cholestérol et de VLDL-cholestérol élevés. L'incidence est particulièrement importante chez les greffés cardiaques (80 %), qui ont eu besoin d'une greffe suite à une maladie cardiaque athérosclérotique. Cependant, la PTHL est une entité clinique distincte associée à l'utilisation d'inhibiteurs de calcineurine, tels que la ciclosporine, et d'autres médiateurs du processus de rejet tels que le sirolimus. Comme l'exposition à la pravastatine augmente seulement de façon modérée en présence de ciclosporine, elle semble être la statine de choix dans la gestion initiale de la PTHL.

- *Transplantation cardiaque*

Une étude a été réalisée en transplantation cardiaque (étude de Kobashigawa). Dans cette étude ouverte, dans les deux semaines suivant la transplantation, les patients ont été randomisés pour recevoir soit une dose de pravastatine de 20 mg ou un placebo; la dose de pravastatine a été augmentée à 40 mg si elle était bien tolérée après 4 semaines (47 patients), en complément d'un traitement immunosuppresseur par ciclosporine, prednisone et azathioprine. Après deux mois, tous les patients recevaient une dose de 40 mg de pravastatine.

Les résultats ont démontré que 12 mois après la transplantation, le groupe traité par pravastatine atteignait des taux moyens (+/-) ET de cholestérol inférieurs au groupe contrôle (193 ± 36 contre 248 ± 49 mg/dl, $p < 0.001$), un taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique moins fréquent (3 contre 14 patients, $p = 0.005$), un taux de survie plus élevé (94 % contre 78 %, $p = 0.025$) et une incidence plus faible de vasculopathie coronaire, déterminée par angiographie et par autopsie, chez les greffés (3 contre 10 patients, $p = 0.049$). En outre, dans un sous-groupe de patients, les mesures d'ultrasons intracoronariens de base et un an après la transplantation, ont démontré une progression moindre de l'épaisseur maximale de l'intima dans le groupe pravastatine ($0,11 \pm 0,09$ mm contre $0,23 \pm 0,16$ mm dans le groupe contrôle; $p = 0.002$).

La survie était un critère d'évaluation objectif et les résultats obtenus pour l'ultrasonographie intracoronarienne ont été interprétés en aveugle. Ces résultats ont démontré que si la pravastatine ne changeait pas l'incidence globale du rejet cardiaque, elle diminuait le taux de rejet avec retentissement hémodynamique, contribuant ainsi à un taux de survie plus élevé.

En outre, un suivi de cinq ans de cette étude a également été effectué. Un an après le début de l'étude, 71 % des patients traités par placebo sont passés à un traitement par pravastatine en fonction des premiers résultats de l'étude. Le taux de survie à cinq ans a continué à être supérieur dans le groupe pravastatine avec une plus grande divergence de survie par rapport à la première année et la surface intimale de la plaque a été significativement réduite par rapport aux valeurs de base des patients (cf. tableau ci-dessous). Le profil de sécurité de la pravastatine était semblable à celui du placebo.

	5 ans	Delta IVUS (valeur de base à 5 ans)			
	Survie	Forme libre de TCAD et/ou décès	IA (mm ²)	II	LA (mm ²)
Groupe pravastatine	83 %	64 %	0,42*	0,06	- 3,14
Groupe contrôle	62 %	55 %	1,36	0,11	- 3,49

*p<0,05 ; IVUS = ultrason intravasculaire; IA = surface intimale; II = index intimal; LA = surface de la lumière; TCAD = maladie coronaire et artérielle du greffon

En conclusion, l'utilisation précoce de pravastatine à la suite d'une transplantation cardiaque semble avoir des effets bénéfiques continus sur la survie, le rejet et le développement de TCAD pendant les cinq années suivant la transplantation. Le transfert d'un nombre important de patients du groupe contrôle à la pravastatine suggère que l'utilisation précoce de pravastatine contribue à un bon résultat.

- Transplantation rénale

Une seule étude (Katznelson et al.) a été réalisée dans cette indication. Dans cette étude prospective ouverte réalisée chez 48 greffés rénaux (avec une conception d'étude semblable à celle des greffés cardiaques), les patients ont été randomisés pour recevoir, en alternance, une dose journalière de 20 mg de pravastatine (n = 24) ou de placebo (groupe contrôle, n = 24). Tous les patients étaient immunodéprimés par traitement à la ciclosporine et prednisone. Les résultats ont démontré une tendance moindre au rejet aigu et aux complications rénales extravasculaires chez les greffés rénaux traités de manière précoce par pravastatine.

- Transplantation hépatique

Aucune étude n'a été fournie pour étayer l'indication à la suite d'une transplantation hépatique. En outre, la gestion de l'hyperlipidémie post-transplantation hépatique est mal documentée.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et une évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du pravachol, le texte suivant a été considéré comme étant le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.1 Indications:

4.1. Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et à d'autres traitements non pharmacologiques (par ex., exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé d'événement cardiovasculaire inaugural, en complément d'un régime (cf. rubrique 5.1).

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant un antécédent d'IDM ou d'angor instable, et un taux de cholestérol normal ou élevé, en addition à la correction des autres facteurs de risque (cf. rubrique 5.1).

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement

immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (cf. rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

Rubrique 4.2. Posologie et mode d'administration

Différentes recommandations posologiques ont été approuvées par les États membres en ce qui concerne la dose initiale, la dose journalière, l'ajustement de la posologie chez les personnes âgées et les doses en cas d'insuffisance rénale et hépatique modérée.

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à justifier une formulation commune, en particulier à propos des gammes de doses thérapeutiques journalières.

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du pravachol, le texte suivant a été considéré comme le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.2 Posologie:

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant de débuter un traitement par <(NOM COMMERCIAL)>, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard, qui doit être poursuivi durant le traitement.

<(NOM COMMERCIAL)> est administré par voie orale en une prise par jour, de préférence le soir pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie: la dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique étant observée après une semaine et le plein effet d'une dose donnée après quatre semaines, des bilans lipidiques périodiques doivent être pratiqués et la posologie ajustée en conséquence. La dose journalière maximale est de 40 mg.

Prévention cardiovasculaire: dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée était de 40 mg par jour.

Posologie après transplantation: à la suite d'une transplantation d'organe, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur est de 20 mg par jour (cf. rubrique 4.5).

En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous surveillance médicale étroite (cf. rubrique 4.5).

Enfants: les données d'efficacité et de sécurité d'emploi chez les patients âgés de moins de 18 ans étant limitées, l'utilisation de <(NOM COMMERCIAL)> chez ces patients n'est pas recommandée.

Patients âgés: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, à moins qu'ils ne présentent des facteurs de risque prédisposants (cf. rubrique 4.4 Troubles musculaires).

Insuffisance rénale ou hépatique: une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique significative. La posologie peut être augmentée à 40 mg en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques et sous surveillance médicale.

Traitements concomitants: les effets hypolipidémiants de <(NOM COMMERCIAL)> sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont renforcés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., colestyramine, colestipol). <(NOM COMMERCIAL)> doit être administré soit une heure avant, soit au moins quatre heures après la résine (cf. rubrique 4.5).

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine une fois par jour et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (cf. rubrique 4.5).

- Questions relatives à la sécurité

Rubrique 4.3. Contre-indications

Le TAMM a été invité à étayer scientifiquement les informations divergentes entre les États membres et à justifier une formulation commune, en particulier en ce qui concerne les points suivants:

- utilisation chez les enfants
- insuffisance rénale sévère
- maladie hépatique
- grossesse
- allaitement
- myopathie

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du pravachol, le texte suivant a été considéré comme le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.3 Contre-indications.

Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer notablement les pratiques cliniques.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Maladie hépatique évolutive, notamment une élévation persistante et inexpliquée des taux de transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale ($> 3 N$) (cf. rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement (cf. rubrique 4.6).

Rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Après étude de la documentation fournie par le TAMM et évaluation des pratiques cliniques actuelles dans toute l'UE à propos de l'utilisation du pravachol, le texte harmonisé le plus approprié pour la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi a été approuvé (voir annexe III). Le texte du RCP harmonisé ne diffère pas des RCP actuellement approuvés au point de changer les pratiques cliniques.

Toutes les autres rubriques du RCP ont été harmonisées à la suite de la procédure de saisine (à l'exception de cf. ci-dessous; Aspects administratifs).

En conclusion, le CPMP a considéré que toutes les présentations peuvent être utiles pour le traitement des patients dans les indications approuvées.

- Aspects administratifs

Les autres rubriques du RCP qui n'étaient pas harmonisées et qui doivent être introduites à l'échelle nationale par les États membres pour la mise en application du RCP harmonisé sont les suivantes: TAMM, numéro d'autorisation de mise sur le marché, date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation, date de mise à jour du texte.

Rapport bénéfice/risque

D'après la documentation fournie par le TAMM et en se fondant sur la discussion scientifique au sein du Comité, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque du pravachol est favorable pour une utilisation dans les indications suivantes:

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par ex., exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé d'événement cardiovasculaire inaugural, en complément d'un régime (cf. rubrique 5.1).

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant un antécédent d'IDM ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en addition à la correction des autres facteurs de risque (cf. rubrique 5.1).

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (cf. rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- la saisine était destinée à l'harmonisation des résumés des caractéristiques du produit,
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché a été évalué en se fondant sur la documentation fournie et sur la discussion scientifique au sein du Comité,

Le CPMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis du CPMP pour le pravachol et les dénominations associées (voir annexe I). Les divergences identifiées au début de la saisine ont été résolues.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

NOTE : CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE CE TEXTE DOIT ETRE CONSIDERE COMME VALIDE AU MOMENT DE LA DECISION DE LA COMMISSION.

NE FAISANT PAS L'OBJET DE MODIFICATIONS OU DE MISES A JOUR ULTERIEURES PAR L'EMEA, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA DERNIERE VERSION APPROUVEE ET EN COURS DE VALIDITE

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

<(PRAVACHOL AND ASSOCIATED NAME)> <(STRENGTH)> mg comprimés
[Voir annexe I. A mettre en place au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient <(STRENGTH)> mg de pravastatine sodique.
[Voir annexe I. A mettre en place à l'échelle nationale]
Pour les excipients, cf. rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hypercholestérolémie

Traitement des hypercholestérolémies primaires ou des dyslipidémies mixtes, en complément d'un régime, quand la réponse au régime et aux autres traitements non pharmacologiques (par ex., exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients présentant une hypercholestérolémie modérée ou sévère et exposés à un risque élevé de premier événement cardiovasculaire, en complément d'un régime (cf. rubrique 5.1).

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en addition à la correction des autres facteurs de risque (cf. rubrique 5.1).

Post-transplantation

Réduction des hyperlipidémies post-transplantation chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite d'une transplantation d'organe (cf. rubriques 4.2, 4.5 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de débuter un traitement par <(TRADENAME)>, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi durant le traitement.

<(TRADENAME)> est administré par voie orale en une prise par jour, de préférence le soir pendant ou en dehors des repas.

Hypercholestérolémie: la dose recommandée est de 10 à 40 mg une fois par jour. La réponse thérapeutique étant observée après une semaine et le plein effet d'une dose donnée après quatre semaines, des bilans lipidiques périodiques doivent être pratiqués et la posologie ajustée en conséquence. La dose journalière maximale est de 40 mg.

Prévention cardiovasculaire: dans toutes les études de prévention de la morbidité et de la mortalité, la seule dose initiale et d'entretien étudiée était de 40 mg par jour.

Posologie après transplantation: à la suite d'une **transplantation d'organe**, la dose initiale recommandée chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (cf. rubrique 4.5) est de 20 mg par jour. En fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques, la posologie peut être augmentée à 40 mg sous surveillance médicale étroite (cf. rubrique 4.5).

Enfants: les données d'efficacité et de sécurité d'emploi chez les patients âgés de moins de 18 ans étant limitées, l'utilisation de <(TRADENAME)> chez ces patients n'est pas recommandée.

Patients âgés: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, à moins qu'ils ne présentent des facteurs de risque prédisposants (cf. rubrique 4.4).

Insuffisance rénale ou hépatique: une dose initiale de 10 mg par jour est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance hépatique significative. La posologie doit être ajustée en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques et sous surveillance médicale.

Traitements concomitants: les effets hypolipidémiants de <(TRADENAME)> sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont renforcés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., colestyramine, colestipol). <(TRADENAME)> doit être administré soit une heure avant soit au moins quatre heures après la résine (cf. rubrique 4.5).

Pour les patients prenant de la ciclosporine, associée ou non à d'autres immunosuppresseurs, le traitement doit être initié par 20 mg de pravastatine une fois par jour et une augmentation à 40 mg doit être réalisée avec précaution (cf. rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la pravastatine ou à l'un des constituants du médicaments.
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexpliquées des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale ($> 3 N$) (cf. rubrique 4.4).
- Grossesse et allaitement (cf. rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

La pravastatine n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Le traitement n'est pas adapté quand l'hypercholestérolémie est liée à un HDL-cholestérol élevé.

Comme pour les autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, l'association de la pravastatine et des fibrates n'est pas recommandée.

Effets hépatiques: comme avec les autres traitements hypolipidémiants, une élévation modérée des taux de transaminases hépatiques a été observée. Dans la majorité des cas, les taux de transaminases hépatiques sont revenus à leur valeur initiale sans qu'il ait été nécessaire d'arrêter le traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients chez lesquels survient une élévation des taux de transaminases et le traitement doit être interrompu si l'élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) est supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale et persiste.

Il convient d'être prudent quand la pravastatine est administrée à des patients ayant un antécédent d'affection hépatique ou de consommation importante d'alcool.

Effets musculaires: comme avec les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), la pravastatine a été associée à la survenue de myalgies, d'atteintes musculaires et très rarement de rhabdomyolyses. Une atteinte musculaire doit être envisagée chez tout patient traité par une statine présentant des symptômes musculaires inexpliqués tels que douleur ou sensibilité musculaire, faiblesse

musculaire ou crampes musculaires. Dans de tels cas, un dosage de créatine phosphokinase (CPK) devra être pratiqué (voir ci-dessous). Le traitement par statine doit être temporairement interrompu si le taux de CPK est $> 5 \text{ N}$ ou s'il existe des signes cliniques sévères. Très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 10^5 patient-années), une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale secondaire. Une rhabdomyolyse est une atteinte aiguë des muscles striés potentiellement mortelle qui peut apparaître de façon imprévisible durant le traitement et qui se caractérise par une destruction musculaire massive associée à une élévation majeure du taux de CPK (en général > 30 ou 40 N) conduisant à une myoglobinurie.

Le risque d'atteinte musculaire avec les statines semble être exposition-dépendant et peut ainsi varier entre les différentes molécules (caractères lipophiles et profils pharmacocinétiques différents) y compris en fonction de leur dosage et de leur potentiel d'interactions médicamenteuses. Bien qu'il n'y ait pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine, certains facteurs prédisposants peuvent augmenter le risque de toxicité musculaire et en conséquence justifient une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et une surveillance clinique particulière. Un dosage des CPK est indiqué avant l'initiation du traitement par statine chez ces patients (voir ci-dessous).

Au cours d'un traitement par statine, le risque et la sévérité des troubles musculaires sont augmentés par l'association à des médicaments interagissant. L'utilisation des fibrates seuls est occasionnellement associée à une atteinte musculaire. L'utilisation combinée d'une statine et des fibrates doit généralement être évitée. L'association des statines et de l'acide nicotinique doit également être utilisée avec précaution. Une augmentation de l'incidence des atteintes musculaires a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (cf. rubrique 4.5). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement par statine.

Mesure et interprétation de la créatine phosphokinase:

Un dosage de routine des taux de créatine phosphokinase (CPK) ou d'autres enzymes musculaires n'est pas recommandé chez les patients asymptomatiques traités par statine. Toutefois, le dosage de CPK est recommandé avant traitement par statine chez les patients ayant des facteurs prédisposants et chez les patients présentant des symptômes musculaires durant leur traitement par statine, comme décrit ci-après. Si le taux basal de CPK est significativement augmenté ($> 5 \text{ N}$), une nouvelle mesure devra être effectuée environ 5 à 7 jours plus tard pour confirmer le résultat. Lors de la mesure, le taux de CPK doit être interprété en tenant compte d'autres facteurs potentiels pouvant causer un dommage musculaire provisoire tel qu'un effort musculaire intense ou un traumatisme musculaire.

Avant l'initiation du traitement: une attention particulière doit être portée aux patients ayant des facteurs prédisposants tels qu'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie, des antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, un antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou un abus d'alcool. Dans ces situations, un dosage de CPK doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de CPK doit également être envisagé avant traitement chez les personnes âgées de plus de 70 ans, en particulier lorsqu'il existe d'autres facteurs prédisposants. Si le taux basal de CPK est significativement augmenté ($> 5 \text{ N}$), le traitement ne doit pas être initié et une nouvelle mesure devra être effectuée 5 à 7 jours plus tard. L'intérêt du taux basal de CPK est de disposer d'une référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement par statine.

Pendant le traitement: les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler rapidement toute apparition inexpliquée de douleur ou sensibilité musculaire, de faiblesse musculaire ou de crampes. Dans ces situations, un dosage de CPK devra être effectué. Si une augmentation sensible ($> 5 \text{ N}$) du taux de CPK est détectée, le traitement par statine doit être interrompu. Un arrêt du traitement doit également être envisagé si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, même si le taux de CPK reste $\leq 5 \text{ N}$. Si les symptômes disparaissent et si le taux de CPK redevient normal, on peut alors re-introduire le traitement par statine, à la dose la plus faible et sous surveillance étroite. Si une maladie musculaire génétique est suspectée, il n'est pas recommandé de reprendre le traitement.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Fibrates: l'utilisation de fibrates seuls est occasionnellement associée à des atteintes musculaires. Une augmentation du risque d'effets indésirables musculaires, notamment de rhabdomyolyse, a été décrit lorsque les fibrates sont associés avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. Ces effets indésirables ne pouvant être exclus avec la pravastatine, l'utilisation concomitante de la pravastatine et des fibrates (par ex. le gemfibrozil, le fénofibrate) doit généralement être évitée (cf. rubrique 4.4). Si cette association est jugée nécessaire, une surveillance étroite de l'état clinique et des CPK des patients sous un tel traitement est nécessaire.

Colestyramine/Colestipol: l'administration concomitante conduit à une diminution d'environ 40 à 50% de la biodisponibilité de la pravastatine. Aucune diminution cliniquement significative de la biodisponibilité ou de l'effet thérapeutique n'a été observée quand la pravastatine était administrée une heure avant ou quatre heures après la colestyramine ou une heure avant le colestipol (cf. rubrique 4.2).

Ciclosporine: une administration concomitante de pravastatine et de ciclosporine conduit à une augmentation d'un facteur 4 environ de l'exposition systémique à la pravastatine. Toutefois, chez certains patients, l'augmentation de l'exposition à la pravastatine peut être plus importante. Une surveillance clinique et biochimique des patients recevant cette association est recommandée (cf. rubrique 4.2).

Warfarine et autres anticoagulants oraux: les paramètres de biodisponibilité de la pravastatine à l'état d'équilibre n'ont pas été modifiés après administration de warfarine. L'administration chronique des deux produits n'a pas modifié l'action anticoagulante de la warfarine.

Produits métabolisés par le cytochrome P450: la pravastatine n'est pas métabolisée à un degré cliniquement significatif par le système du cytochrome P450. C'est pourquoi les produits métabolisés ou inhibiteurs du cytochrome P450, peuvent être ajoutés à un traitement équilibré par pravastatine sans induire de variation importante de la concentration plasmatique de pravastatine, contrairement à ce qui est observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée avec plusieurs produits, notamment ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par ex., le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par ex., le fluconazole).

Dans une des deux études d'interactions médicamenteuses entre la pravastatine et l'érythromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC de la pravastatine (70%) et du C_{max} (121%) a été constatée. Dans une étude similaire portant sur la clarithromycine, une augmentation statistiquement significative de l'AUC (110%) et du C_{max} (127%) a été observée. Bien que ces modifications aient été mineures, il convient de se montrer prudent lors de l'association de la pravastatine à l'érythromycine ou la clarithromycine.

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse: la pravastatine est contre-indiquée pendant la grossesse et doit être administrée aux femmes en âge de procréer uniquement si une conception est improbable et si ces patientes ont été informées du risque potentiel. Si une patiente prévoit ou déclare une grossesse, le médecin doit être immédiatement informé et l'administration de la pravastatine doit être arrêtée en raison du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement: une faible quantité de pravastatine est excrétée dans le lait maternel. En conséquence, l'administration de pravastatine pendant l'allaitement est contre-indiquée (cf. rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines

La pravastatine n'a pas ou peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il devra être pris en compte la possible survenue de vertiges pendant le traitement.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences des événements indésirables sont classées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$).

Essais cliniques: <(TRADE NAME)> a été étudié à la dose de 40 mg au cours de sept études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo portant sur plus de 21.000 patients traités par pravastatine (N = 10.764) ou placebo (N = 10.719), représentant plus de 47.000 patient-années d'exposition à la pravastatine. Plus de 19.000 patients ont été suivis pendant une durée médiane de 4,8 à 5,9 ans.

Les événements indésirables suivants ont été rapportés; aucun d'entre eux n'a été observé à une fréquence supérieure de 0,3% dans le groupe traité par pravastatine, comparativement au groupe sous placebo.

Troubles du système nerveux:

Peu fréquent: étourdissement, céphalées, troubles du sommeil, insomnies

Troubles oculaires:

Peu fréquent: troubles de la vision (notamment vision trouble et diplopie)

Troubles gastro-intestinaux:

Peu fréquent: dyspepsie/pyrosis, douleur abdominale, nausées/vomissements, constipation, diarrhées, flatulences

Troubles de la peau et du système sous-cutané:

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

Troubles du rein et des voies urinaires:

Peu fréquent: miction anormale (notamment dysurie, fréquence, nycturie)

Troubles des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquents: troubles sexuels

Troubles généraux:

Peu fréquent: fatigue

Événements présentant un intérêt clinique particulier

Muscles squelettiques: des effets sur les muscles squelettiques, par ex., des douleurs musculo-squelettiques, notamment des arthralgies, des crampes musculaires, des myalgies, une faiblesse musculaire et des taux de CPK élevés ont été rapportés dans les études cliniques. Dans le cadre des études CARE, WOSCOPS et LIPID, le pourcentage de myalgies (1,4% sous pravastatine contre 1,4% sous placebo), de faiblesse musculaire (0,1% sous pravastatine contre < 0,1% sous placebo) et l'incidence des taux de CPK > 3 N et > 10 N (1,6% sous pravastatine contre 1,6% sous placebo et 1,0% sous pravastatine contre 1,0% sous placebo, respectivement) a été similaire au placebo (cf. rubrique 4.4).

Effets hépatiques: des élévations des transaminases sériques ont été rapportées. Dans les trois études à long terme, contrôlées contre placebo, CARE, WOSCOPS et LIPID, la fréquence des anomalies marquées des taux d'ALAT et d'ASAT ($> 3 \text{ N}$) était similaire dans les deux groupes de traitement ($\leq 1,2\%$).

Depuis la mise sur le marché

Outre les événements cités ci-dessus, les événements indésirables suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché de la pravastatine:

Troubles du système nerveux:

Très rare: polyneuropathie périphérique, en particulier en cas d'utilisation prolongée, paresthésies

Troubles du système immunitaire:

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

Troubles gastro-intestinaux:

Très rare: pancréatite

Troubles hépato-biliaires:

Très rare: ictère, hépatite, nécrose hépatique fulminante

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif:

Très rare: rhabdomyolyse, qui peut être associée à une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie, atteinte musculaire (cf. rubrique 4.4)

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

4.9 Surdosage

On dispose à ce jour d'une expérience limitée concernant le surdosage de pravastatine. Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage. Dans un tel cas, le patient doit recevoir un traitement symptomatique et les mesures d'appoint qui s'imposent.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: hypolipémiants / hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants / inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, Code ATC : C10AA03

Mécanisme d'action:

La pravastatine est un inhibiteur compétitif de l'hydroxy-3 méthyl-3 glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme agissant dans les premières étapes de la biosynthèse du cholestérol, et produit son effet hypolipémiant de deux façons. En premier lieu, de par son inhibition compétitive réversible et spécifique de la HMG-CoA réductase, elle induit une diminution modérée de la synthèse de cholestérol intracellulaire. Cela induit une augmentation du nombre des récepteurs de LDL à la surface des cellules ainsi qu'un catabolisme via ces récepteurs et une clairance du LDL-cholestérol circulant renforcés.

En second lieu, la pravastatine inhibe la production des LDL en inhibant la synthèse hépatique du VLDL-cholestérol, précurseur du LDL-cholestérol.

Chez les sujets sains tout comme chez les patients hypercholestérolémiques, la pravastatine sodique abaisse les valeurs des paramètres lipidiques suivantes : cholestérol total, LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, VLDL-cholestérol et triglycérides ; le HDL-cholestérol et l'apolipoprotéine A sont quant à eux augmentés.

Efficacité clinique:

Prévention primaire

L'étude "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo portant sur 6.595 patients de sexe masculin âgés de 45 à 64 ans présentant une hypercholestérolémie modérée à sévère (LDL-C: 155-232 mg/dl [4.0-6.0 mmol/l]) et sans antécédent d'infarctus du myocarde, traités pendant une durée moyenne de 4,8 ans soit par la pravastatine 40 mg/j soit par placebo, en complément d'un régime. Les résultats obtenus chez les patients traités par la pravastatine ont été les suivants:

- réduction du risque de décès d'origine coronaire ou d'infarctus du myocarde non fatal (réduction du risque relatif RRR de 31%; $p = 0,0001$ avec un risque absolu de 7,9% dans le groupe placebo et de 5,5% dans le groupe des patients traités par pravastatine); les effets sur ces événements cardiovasculaires cumulés ont été évidents dès 6 mois de traitement;
- réduction du nombre total de décès d'origine cardiovasculaires (RRR de 32%; $p = 0,03$);
- en prenant en compte les facteurs de risque, un RRR de 24% ($p = 0,039$) de la mortalité totale a également été observée chez les patients traités par pravastatine;
- réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie coronaire) de 37% ($p = 0,009$) et à une coronarographie de 31% ($p = 0,007$).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 65 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans l'étude.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 6 mmol/l (5,3 g/l) après 8 semaines de régime, dans cette étude, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Prévention secondaire

L'étude "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" est un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant l'effet de la pravastatine (40 mg/jour) à celui d'un placebo chez 9.014 patients âgés de 31 à 75 ans pendant une durée moyenne de 5,6 années et présentant un taux de cholestérol sérique normal ou élevé (cholestérol total initial = 155 à 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], cholestérol total moyen = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) ainsi que des taux variables de triglycérides allant jusqu'à 443 mg/dl [5,0 mmol/l] et un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable dans les 3 à 36 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit le risque relatif de décès d'origine coronaire de 24% ($p = 0,0004$, avec un risque absolu de 6,4% dans le groupe placebo, et de 5,3% dans le groupe des patients traités par pravastatine), le risque relatif d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24% ($p < 0,0001$) et le risque relatif d'infarctus du myocarde fatal ou non de 29% ($p < 0,0001$). Chez les patients traités par pravastatine, les résultats ont montré:

- une réduction du risque relatif de mortalité totale de 23% ($p < 0,0001$) et du risque de mortalité cardiovasculaire de 25% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronarien ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 20% ($p < 0,0001$);
- une réduction du risque relatif d'accident vasculaire cérébral de 19% ($p = 0,048$).

L'étude "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)", est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comparant les effets de la pravastatine (40 mg/jour) à ceux d'un placebo sur les décès d'origine coronaire et sur les infarctus du myocarde non fatals sur une durée moyenne de 4,9 ans chez 4.159 patients âgés de 21 à 75 ans présentant un taux de cholestérol total normal (cholestérol total initial moyen < 240 mg/dl) et ayant déjà fait un infarctus du myocarde dans les 3 à 20 mois précédents. Le traitement par la pravastatine a significativement réduit:

- le taux de récurrences d'événements coronariens (décès d'origine coronaire ou IDM non fatal) de 24% ($p = 0,003$, placebo 13,3%, pravastatine 10,4%);
- le risque relatif de recours à des interventions de revascularisation coronaire (pontage coronariens ou angioplastie transluminale percutanée coronaire) de 27% ($p < 0,001$).

Le risque relatif d'accident vasculaire cérébral a également été réduit de 32% ($p = 0,032$) et le risque combiné d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT) de 27% ($p = 0,02$).

Le bénéfice du traitement sur les critères cités ci-dessus n'est pas connu chez les patients âgés de plus de 75 ans, qui ne pouvaient pas être inclus dans les études CARE et LIPID.

En l'absence de données chez les patients ayant une hypercholestérolémie associée à un taux de triglycérides supérieur à 4 mmol/l (3,5 g/l) ou supérieur à 5 mmol/l (4,45 g/l) après 4 ou 8 semaines de régime, dans les études CARE et LIPID respectivement, le bénéfice du traitement par pravastatine n'est pas établi chez ce type de patient.

Dans les études CARE et LIPID, environ 80% des patients ont reçu de l'acide acétylsalicylique dans le cadre de leur traitement.

Transplantation cardiaque et rénale

L'efficacité de la pravastatine chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur à la suite:

- d'une transplantation cardiaque a été évaluée au cours d'une étude prospective randomisée, contrôlée ($n = 97$). Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 - 40 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine, prednisone et azathioprine. Le traitement par pravastatine a significativement réduit le taux de rejet cardiaque avec retentissement hémodynamique à un an, a amélioré la survie à un an ($p = 0,025$), et réduit le risque d'anomalie vasculaire coronaire du greffon déterminée par angiographie et à l'autopsie ($p = 0,049$).
- d'une transplantation rénale a été évaluée au cours d'une étude prospective non contrôlée, non randomisée ($n = 48$) sur durée de 4 mois. Les patients ont reçu à la fois de la pravastatine (20 mg) ou non, et un traitement immunosuppresseur standard constitué de ciclosporine et prednisone. Chez les patients ayant subi une transplantation rénale, la pravastatine a significativement réduit à la fois l'incidence des épisodes de rejets multiples et l'incidence des épisodes de rejet aigu confirmés par biopsie, et le recours aux injections répétées de prednisolone et de Muromonab-CD3.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

La pravastatine est administrée par voie orale sous forme active. Elle est rapidement absorbée; les pics sériques sont atteints 1 à 1,5 heures après l'ingestion. En moyenne, 34% de la dose administrée par voie orale sont absorbés, avec une biodisponibilité absolue de 17%.

La présence d'aliments dans le tube digestif entraîne une réduction de la biodisponibilité, mais l'effet hypolipidémiant de la pravastatine est identique, qu'elle soit prise pendant ou en dehors des repas. Après absorption, 66% de la pravastatine subit un effet de premier passage hépatique, principal site de son action ainsi que de la synthèse du cholestérol et de la clairance du LDL-cholestérol. Des études *in vitro* ont démontré que la pravastatine est transportée dans les hépatocytes, avec une entrée nettement moindre dans les autres cellules.

Compte tenu de cet effet important de premier passage hépatique, les concentrations plasmatiques de la pravastatine n'ont qu'une valeur prédictive limitée de l'effet hypolipidémiant.

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles aux doses administrées.

Distribution:

Environ 50% de la pravastatine circulante est liée aux protéines plasmatiques.

Le volume de distribution est d'environ 0,5 l/kg.

Une faible quantité de pravastatine passe dans le lait maternel.

Métabolisme et élimination:

La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 et ne semble pas non plus être un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P mais plutôt un substrat d'autres protéines de transport.

Après administration par voie orale, 20% de la dose initiale sont éliminés dans l'urine et 70% dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique de la pravastatine prise oralement est de 1,5 à 2 heures. Après administration intraveineuse, 47% de la dose est éliminée par excrétion rénale et 53% par excrétion biliaire et biotransformation. Le principal produit de dégradation de la pravastatine est le métabolite isomérique 3 α -hydroxy. L'activité inhibitrice de ce métabolite sur la HMG-CoA réductase est de 1/10 à 1/40 de celle du composé mère.

La clairance systémique de la pravastatine est de 0,81 l/h/kg et la clairance rénale est de 0,38 l/h/kg, ce qui indique une sécrétion tubulaire.

Populations à risque:

Insuffisance hépatique: chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, l'exposition systémique à la pravastatine et à ses métabolites est accrue d'environ 50% comparativement à un patient ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale: aucune modification significative n'a été observée chez les patients ayant une insuffisance rénale légère. Toutefois, une insuffisance rénale sévère ou modérée peut aboutir à une multiplication par deux de l'exposition systémique à la pravastatine et ses métabolites.

5.3 Données de sécurité précliniques

D'après les études conventionnelles pharmacologiques d'innocuité, de toxicité à doses répétées et de toxicité sur la reproduction, il n'y a pas d'autres risques pour le patient que ceux attendus du fait du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études à doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire une atteinte musculaire et une hépato-toxicité à des degrés variables ; en général, les effets importants sur ces tissus ne sont apparus qu'à des doses au moins 50 fois supérieures à la dose maximale chez l'homme en mg/kg.

Les études *in vitro* et *in vivo* de génotoxicité n'ont pas mis en évidence de risque mutagène.

Chez la souris, une étude de carcinogénicité sur deux ans avec la pravastatine, a démontré aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour (≥ 310 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), des augmentations statistiquement significatives de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et chez les femelles, et des adénomes pulmonaires chez les femelles uniquement. Chez le rat, une étude de carcinogénicité sur 2 ans à la dose de 100 mg/kg/jour (= 125 fois la dose maximale chez l'homme en mg/kg), a démontré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le mâle uniquement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A mettre en place au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A mettre en place au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A mettre en place au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A mettre en place au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

[A mettre en place au niveau national]

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

[A mettre en place au niveau national]

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

[A mettre en place au niveau national]

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

[A mettre en place au niveau national]

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

[A mettre en place au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE