

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pravastatine sodique 10,00 mg

Pour un comprimé.

Excipients : contient 71,656 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, [voir la rubrique 6.1](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé jaune, de forme rectangulaire et arrondie, biconvexe, portant l'inscription gravée « PDT » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

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 exemple, exercice, perte de poids) est insuffisante.

Prévention primaire

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

Prévention secondaire

Réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'angor instable et un taux de cholestérol normal ou élevé, en plus de la correction des autres facteurs de risque ([voir 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 ([voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.1](#)).

4.2. Posologie et mode d'administration

Avant de débuter un traitement par PRAVASTATINE ACCORD, toute cause secondaire d'hypercholestérolémie doit être éliminée et les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard qui doit être poursuivi pendant toute la durée du traitement.

PRAVASTATINE ACCORD 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 est observée une semaine après le début du traitement et l'effet maximum d'une dose donnée après quatre semaines. De ce fait, 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 ([voir 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 stricte surveillance médicale ([voir rubrique 4.5](#))

Enfants et adolescents (8-18 ans) avec une hypercholestérolémie familiale hétérozygote: la dose recommandée est de 10 à 20 mg une fois par jour entre 8 et 13 ans, des doses supérieures à 20 mg n'ayant pas été étudiées dans cette population; et de 10 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans (pour les filles et adolescentes en âge de procréer, [voir rubrique 4.6](#); pour les résultats de l'étude [voir rubrique 5.1](#)).

Patients âgés: aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients, sauf s'ils présentent des facteurs de risque prédisposants ([voir 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 sous surveillance médicale en fonction de la réponse sur les paramètres lipidiques.

Traitements concomitants: les effets hypolipidémiants de PRAVASTATINE ACCORD sur le cholestérol total et le LDL-cholestérol sont majorés en cas d'association à une résine chélatrice des acides biliaires (par ex., cholestyramine, colestipol). PRAVASTATINE ACCORD doit être administré soit une heure avant, soit au moins quatre heures après la résine ([voir 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 ([voir rubrique 4.5](#)).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la pravastatine ou à l'un des constituants du médicament;
- Affection hépatique évolutive, y compris élévations prolongées et inexplicables des taux de transaminases sériques au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale (> 3 N) ([voir rubrique 4.4](#));
- Grossesse et allaitement ([voir rubrique 4.6](#)).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions 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.

Chez les enfants avant la puberté, le bénéfice/risque du traitement devra être soigneusement évalué par les médecins avant initiation du traitement.

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 une élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate-aminotransférase (ASAT) supérieure à trois fois la limite supérieure de la normale 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 inexplicables 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 N ou s'il existe des signes cliniques sévères. Très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 10⁵ patient-années), une rhabdomyolyse peut survenir, 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 myoglobulinurie.

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 entraînant des interactions médicamenteuses. 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 ([voir rubrique 4.5](#)). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

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 entraîner 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 que: insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents de toxicité musculaire avec un fibrate ou une statine, antécédent personnel ou familial de maladie musculaire héréditaire ou 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 inexplicable 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 réintroduire 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.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

+ 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 exemple le gemfibrozil, le fénofibrate) doit généralement être évitée ([voir 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.

+ Cholestyramine/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 cholestyramine ou une heure avant le colestipol ([voir 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 ([voir 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 exemple, le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple, 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 soient 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. Une attention particulière est recommandée chez les adolescentes en âge de procréer pour s'assurer de leur bonne compréhension du risque potentiel d'un traitement par pravastatine pendant la grossesse.

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 ([voir rubrique 4.3](#)).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à 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: La pravastatine a été étudiée 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 exemple, 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) était similaire au placebo ([voir 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 N) était similaire dans les deux groupes de traitement ($\leq 1,2\%$).

Depuis la mise sur le marché

En plus des 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 myoglobulinurie, atteinte musculaire ([voir rubrique 4.4](#)), myosite, polymyosite.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **HYPOLIPIDIANTS / HYPOCHOLESTEROLEMIANTS ET HYPOTRIGLYCERIDIANTS / INHIBITEURS DE LA HMG-COA REDUCTASE**, 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 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 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 coronarien 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 coronarien 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.

Enfants et adolescents (8-18 ans)

Une étude en double aveugle contre placebo chez 214 patients pédiatriques ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote a été conduite sur 2 ans. Les enfants (8-13 ans) ont été randomisés sous placebo ($n=63$) ou 20 mg de pravastatine par jour ($n=65$) et les adolescents (âgés de 14 à 18 ans) ont été randomisés sous placebo ($n=45$) ou 40 mg de pravastatine par jour ($n=41$).

L'inclusion dans cette étude nécessitait un parent ayant un diagnostic clinique ou moléculaire d'hypercholestérolémie familiale. La valeur moyenne basale de LDL-C était de 239 mg/dl (6,2 mmol/l) dans le groupe pravastatine (entre 151 et 405 mg/dl [3,9 - 10,5 mmol/l]) et de 237 mg/dl (6,1 mmol/l) dans le groupe placebo (entre 154 et 375 mg/dl [4,0 - 9,7 mmol/l]). Lors de l'analyse des données groupées des enfants et des

adolescents, il a été montré une réduction moyenne significative de LDL-C de - 22,9 % ainsi que du Cholestérol total (- 17,2 %), similaire à l'efficacité démontrée chez les adultes sous 20 mg de pravastatine.

Les effets du traitement par pravastatine étaient similaires dans les deux groupes d'âges. Le LDL-C moyen obtenu était de 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (entre 67 et 363 mg/dl [1,7 - 9,4 mmol/l]) dans le groupe pravastatine comparé à 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (entre 105 et 438 mg/dl [2,7 - 11,3 mmol/l]) dans le groupe placebo. Chez les sujets recevant la pravastatine, il n'y a pas eu de différence observée sur aucun des paramètres endocriniens surveillés [ACTH, Cortisol, DHEAS, FSH, LH, TSH, estradiol (filles) et testostérone (garçons)] par rapport au placebo. Il n'a pas été observé de différences du développement, de modification du volume testiculaire ni de différences de score de Tanner par rapport au placebo. La puissance de cette étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement était faible.

L'efficacité à long terme d'un traitement par la pravastatine pendant l'enfance pour réduire la morbidité et la mortalité à l'âge adulte n'a pas été établie.

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

Sujets pédiatriques:

Le C_{max} moyen de pravastatine et les valeurs d'AUC pour des sujets pédiatriques de tout âge et sexe rassemblés ont été similaires aux valeurs observées chez les adultes après une dose orale de 20 mg.

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 entraîner une multiplication par deux de l'exposition systémique à la pravastatine et ses métabolites.

5.3. Données de sécurité préclinique

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 compte-tenu du mécanisme d'action pharmacologique.

Les études à doses répétées indiquent que la pravastatine peut induire une atteinte musculaire et une hépatotoxicité 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 montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez le mâle uniquement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Microcelac 100 [75% de lactose monohydraté et 25% de cellulose microcristalline], lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune (E172), povidone, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 ou 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ACCORD HEALTHCARE LIMITED

SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

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

- 492 973-8 ou 34009 492 973 8 2 : 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 492 974-4 ou 34009 492 974 4 3 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

- 492 975-0 ou 34009 492 975 0 4 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 492 976-7 ou 34009 492 976 7 2 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 492 977-3 ou 34009 492 977 3 3 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 492 979-6 ou 34009 492 979 6 2 : 56 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 492 980-4 ou 34009 492 980 4 4 : 60 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 577 982-1 ou 34009 577 982 1 5 : 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé

Pravastatine sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Pravastatine sodique 10,00 mg

Pour un comprimé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire: lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé.

Boîte de 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 ou 98.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières de conservation.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ACCORD HEALTHCARE LIMITED
SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

Exploitant

ACCORD HEALTHCARE LIMITED
SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

Fabricant

Sans objet.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquette thermoformée.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé

Pravastatine sodique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

ACCORD HEALTHCARE LIMITED

Exploitant

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé
Pravastatine sodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. QU'EST-CE QUE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?
2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?
3. COMMENT PRENDRE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?
4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?
5. COMMENT CONSERVER PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?
6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

1. QU'EST-CE QUE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Ce médicament est hypolipidémiant, hypocholestérolémiant, hypotriglycéridémiant et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase.

Indications thérapeutiques

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé est indiqué dans le traitement de certaines hypercholestérolémies, lorsqu'un régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant.

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé diminue le risque de survenue d'accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angine de poitrine, accident vasculaire cérébral) et le risque de décès lié à cette maladie chez les personnes:

- ayant déjà eu un accident cardiaque (infarctus du myocarde ou angor instable) et présentant un taux de cholestérol normal ou élevé;
- n'ayant pas eu d'accident cardiaque mais présentant une augmentation du cholestérol modérée ou importante, associée à des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le traitement par PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé doit être associé au suivi des conseils hygiéno-diététiques préconisés par votre médecin.

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé est également indiqué chez les personnes ayant eu une transplantation d'organe, en association à des médicaments immunosuppresseurs, pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Contre-indications

Ne prenez jamais PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé dans les cas suivants:

- si vous avez une allergie connue à la pravastatine ou à l'un des autres composants contenus dans PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé;
- si vous êtes enceinte ou si vous êtes susceptible de l'être;
- si vous allaitez;
- si vous avez une affection hépatique évolutive ou une augmentation du niveau d'enzymes hépatiques dans le sang.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé:

Avant de prendre ce médicament, indiquez à votre médecin si vous avez ou si vous avez eu dans le passé une maladie hépatique, une maladie rénale, une hypothyroïdie, une maladie musculaire héréditaire, des effets secondaires affectant les muscles ayant été provoqués par un autre médicament hypocholestérolémiant du groupe des statines ou du groupe des fibrates, une consommation d'importantes quantités d'alcool.

Si vous avez été concerné par l'un de ces problèmes ou si vous avez plus de 70 ans, votre médecin vous demandera de réaliser des contrôles sanguins des enzymes hépatiques (transaminases) ou des enzymes musculaires (CPK), avant et pendant toute la durée du traitement par PRAVASTATINE ACCORD.

Au cours du traitement, si vous ressentez de façon inexplicable des crampes ou des douleurs musculaires, prévenez rapidement votre médecin.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments:

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Il est particulièrement important que vous informiez votre médecin dans le cas où vous seriez déjà traité par un fibrate en raison du risque potentiel de survenue d'un problème musculaire. Informez également votre médecin de la prise de cyclosporine, érythromycine ou clarithromycine.

Si vous devez prendre un agent hypolipémiant de type résine comme la cholestyramine ou colestipol, PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé doit être pris 1 heure avant ou 4 heures après la prise de la résine. Cette précaution doit être prise car la résine peut affecter l'absorption de pravastatine si les deux médicaments sont pris de manière trop rapprochée dans le temps.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé peut-être pris pendant ou en dehors des repas.

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ne doit pas être pris par des patients qui consomment régulièrement de grandes quantités d'alcool.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé est contre-indiqué en cas de grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin.

En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Allaitement

PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé est contre-indiqué si vous allaitez votre enfant car PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé passe dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

PRAVASTATINE ACCORD 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.

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants de PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé :

Ce médicament contient du lactose.

3. COMMENT PRENDRE PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituelle de PRAVASTATINE ACCORD est de 10 à 40 mg par jour, chez l'adulte.

Chez les enfants et les adolescents ayant une hypercholestérolémie familiale (maladie héréditaire) la dose habituelle est de 10 à 20 mg par jour entre 8 et 13 ans et de 20 à 40 mg par jour entre 14 et 18 ans.

Les comprimés de PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, accompagné d'un peu d'eau, de préférence le soir.

Si vous avez l'impression que l'effet de PRAVASTATINE ACCORD est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé que vous n'auriez dû:

Si vous avez pris trop de comprimés, ou si une autre personne en a avalé accidentellement, contactez votre médecin ou l'hôpital le plus proche afin de recevoir des conseils.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé:

Si vous oubliez une dose, prenez normalement la prochaine dose prévue.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

La plupart des effets indésirables rapportés sont peu fréquents: étourdissements, mal de tête, troubles du sommeil, troubles de la vision, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales...), démangeaisons, éruptions cutanées, urticaire, problème touchant les cheveux et le cuir chevelu, troubles urinaires, troubles sexuels, fatigue, douleurs et crampes musculaires (accompagnées parfois d'une augmentation des enzymes musculaires, les CPK), douleurs articulaires, augmentation de certains enzymes du foie (les transaminases).

Très rarement ont été rapportés: troubles du système nerveux (polyneuropathies et paresthésies), réactions allergiques sévères (incluant un gonflement localisé de la face, des lèvres et/ou de la langue), éruptions cutanées pseudo-lupiques, inflammations du foie ou du pancréas, jaunisse, problèmes musculaires notamment rhabdomyolyses, pouvant être graves.

Des cas exceptionnels d'atteinte des tendons ont également été observés.

Si vous ressentez des douleurs musculaires, une sensibilité musculaire douloureuse ou une fatigue musculaire, spécialement si vous ressentez un malaise ou avez une température élevée, contactez votre médecin immédiatement car les problèmes musculaires peuvent être graves dans de rares cas.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé?

La substance active est:

Pravastatine sodique 10,00 mg

Pour un comprimé.

Les autres composants sont:

Microcelac 100 [75% de lactose monohydraté et 25% de cellulose microcristalline], lactose monohydraté, oxyde de magnésium léger, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune (E172), povidone, stéarate de magnésium.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que PRAVASTATINE ACCORD 10 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé jaune, de forme rectangulaire et arrondie, biconvexe, portant l'inscription gravée « PDT » sur une face et « 10 » sur l'autre face.

Boîte de 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60 ou 98 comprimés sous plaquettes thermoformées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

ACCORD HEALTHCARE LIMITED

SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

Exploitant

ACCORD HEALTHCARE LIMITED

SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

Fabricant

ACCORD HEALTHCARE LIMITED

SAGE HOUSE
319 PINNER ROAD – NORTH HARROW
HA1 4HF MIDDLESEX
ROYAUME-UNI

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.