

## **A. КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

PRAVASTATIN UNIPHARM таблетки 10 mg и 20 mg

ПРАВАСТАТИН УНИФАРМ таблетки 10 mg и 20 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Дължителност 1	
Към РУ	11-3324 / 31.10.08
Одобрено	19 / 17.06.08

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа лекарствено вещество правастатин натрий (pravastatin sodium) 10 mg или 20 mg.

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетка 10 mg - бяла до почти бяла, двойно изпъкнала, с черта от едната страна и диаметър 8 mm.

Таблетка 20 mg - бяла до почти бяла, плоска, с фасета и делителна черта и диаметър 10 mm. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечението с правастатин се провежда при липса на адекватен терапевтичен отговор от приложената диета и физическите натоварвания.

- **Хиперхолестеролемия.**

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като добавка към диетата, при липса на адекватен терапевтичен отговор от приложената диета и физическите натоварвания.

- **Първична профилактика**

Понижаване на кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност при пациенти със средна и тежка хиперхолестеролемия и при повишен риск от първичен кардиоваскуларен инцидент, като добавка към диетата (виж т. 5.1).

- **Вторична профилактика**

Понижаване на кардиоваскуларната заболеваемост и смъртност при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и нестабилна стенокардия независимо от холестероловите нива, като допълнително лечение за корекция на рисковите фактори (виж т. 5.1).

- **Посттрансплантационно лечение**

При пациенти на лечение с имunosупресори след трансплантация на органи за предотвратяване на следтрансплантационна хиперлипидемия (виж т. 4.2, 4.5 и 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

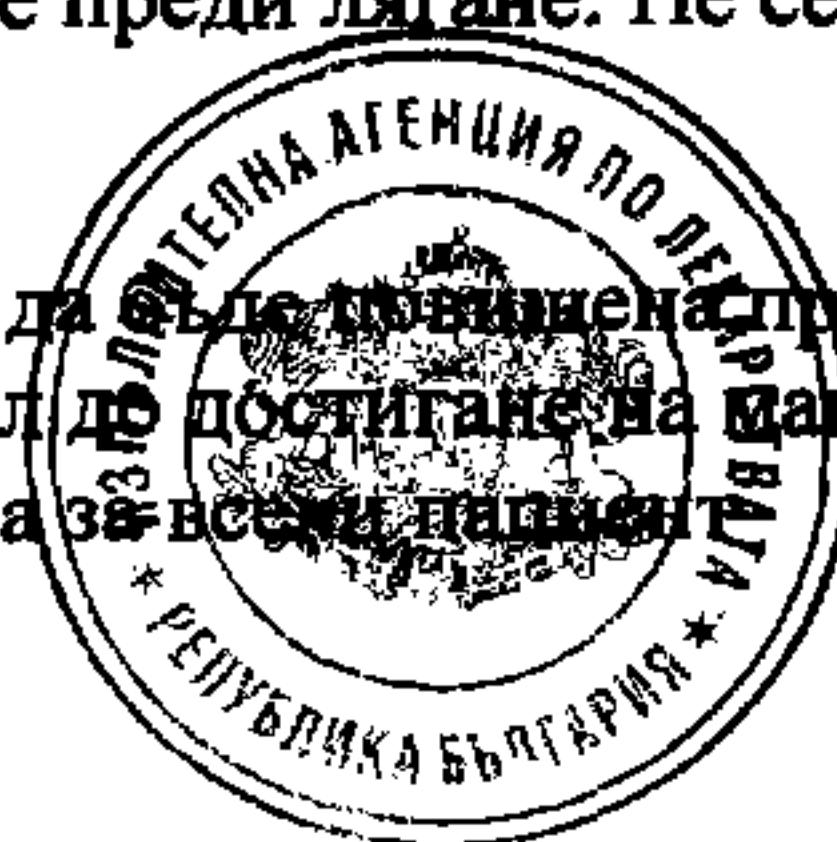
#### **Възрастни:**

Лечението се провежда при задължително спазване на диета с ограничаване на наситени мазнини и холестерол и в случаите, когато отговорът към диетата и други нефармакологични мерки не са били адекватни.

Приема се перорално 1 път дневно, за предпочитане преди лягане. Не се препоръчва неговото приемане по време на хранене.

#### **Хиперхолестеролемия**

Началната дозировка е 10 mg дневно, като тя може да бъде повишена при необходимост постепенно през 4 седмичен интервал до достигане на максимална дневна доза 40 mg. Терапевтичната доза се уточнява за всеки пациент.



индивидуално и зависи от терапевтичния отговор и поносимост към лекарството.

#### Първична и вторична кардиоваскуларна профилактика

Установената начална и поддържаща профилактична доза е 40 mg дневно.

#### Посттрансплантационно лечение

Препоръчителната дневна доза при пациенти на имunosупресивно лечение след органна трансплантация е 20 mg (виж т. 4.5).

След изследване на липидните показатели дозата може да бъде повишена до 40 mg дневно под строг лекарски контрол (виж т. 4.5).

#### **Деца**

Не е проучена терапевтичната ефективност и безопасност на правастатин при деца под 18-годишна възраст, поради което не се препоръчва употребата му при тях.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Няма данни за повишена чувствителност към лекарството и промяна на фармакокинетичните параметри при пациенти на възраст над 65 години, поради което не е необходимо специално намаляване на дозировките при тях, освен при наличие на рискови фактори (виж т. 4.4 мускулни нарушения).

#### **Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност**

При пациенти със средно- и тежко изразена бъбречна и чернодробна недостатъчност препоръчителната начална доза е 10 mg дневно. Дозата се коригира съгласно данните от липидния профил и под строг лекарски контрол.

#### **Съпътстващо лечение**

Липидопонижаващият ефект на правастатин върху общия и LDL-холестерол се засилва при едновременно приложение с йонообменни смоли (холестирамин, колестипол). Правастатин се приема 1 час преди или 4 часа след приема на смолата (виж т. 4.5).

При пациенти на лечение с циклоспорин и или други имunosупресивни средства лечението започва с 20 mg правастатин еднократно дневно като дозата се титрира до 40 mg под лекарски контрол (виж т. 4.5).

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества на продукта;
- Активно чернодробно заболяване или трайно повишение на функционалните чернодробни тестове;
- Бременност и кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Не се препоръчва лечение с правастатин на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Лечението не е подходящо при хиперхолестеролемия дължаща се на повишен HDL-холестерол.

Както при всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, комбинираното лечение с правастатин и фибрати не се препоръчва.

**Чернодробни нарушения.** Както и при употребата на други липидо-понижаващи продукти, правастатин може да предизвика умерено повишаване на стойностите на трансаминазите. В повечето случаи стойностите им се връщат до изходните без прекъсване на лечението. Необходимо е специално внимание и прекратяване на терапията при пациенти с трайно повишаване на ASAT и ALAT до 3 пъти над референтните стойности или тяхното персистиране.

Правастатин се прилага под строг контрол при пациенти с анамнеза за чернодробни заболявания и алкохолна злоупотреба.



**Мускулни нарушения.** Както при всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, приложението на правастатин може да предизвика миалгия, миопатия и много рядко рабдомиолиза. При всеки пациент на статинова терапия с прояви на неизяснена мускулна симптоматика (повишена чувствителност, слабост или крампи) трябва да се има предвид евентуалното развитие на миопатия. В такива случаи се проследяват стойностите на креатин киназата (СК).

Статиновата терапия временно се прекратява при стойности на СК 5 пъти над нормата и при наличие на тежка клинична симптоматика. Много рядко (в около 1/100000 случая годишно) се наблюдава рабдомиолиза с или без бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата е тежко и потенциално фатално нарушение на скелетната мускулатура, което може да се развие по всяко време на лечението. Характеризира се с масивна мускулна деструкция, свързана основно с повишаване на стойностите на СК до 30-40 пъти над нормата и развитие на миоглобинурия. Рискът от развитие на мускулни нарушения и тяхната тежест по време на статиновата терапия се повишава при едновременно приложение на други продукти. Прилагането на фибрати като монотерапия понякога е свързано с развитие на миопатия. Комбинираното лечение със статини и фибрати трябва да се избягва. Съвместното прилагане на никотинова киселина и статини трябва да става с повишено внимание.

Рискът от развитие на миопатия се повишава при прилагане на статини с инхибитори на цитохром P450. Това може да доведе до фармакокинетични взаимодействия, недокументирани за правастатин.

Нежеланите лекарствени реакции от страна на мускулната система обикновено налагат прекратяване на лечението със статини.

*Изследване на СК и интерпретация:* рутинното изследване на СК или други мускулни ензими не се препоръчва при асимптомни пациенти. Необходимо е изследване на СК преди започване на лечението с правастатин при пациенти с предиспозиционни фактори и при такива, развиващи мускулна симптоматика по време на статинова терапия. При стойности на СК над 5 пъти над нормата на изходно ниво е необходимо контролно изследване след 5-7 дни за потвърждаване на резултатите. Стойностите на СК трябва се интерпретират в контекста на другите потенциални фактори за мускулно увреждане (травма или физическо претоварване).

*Преди започване на лечението:* необходимо е да се обръща специално внимание на пациенти с предиспозиция, като бъбречна недостатъчност, хипотиреоидизъм, анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статини или фибрати, лична или фамилна анамнеза за вродени мускулни нарушения или хронична алкохолна злоупотреба. В тези случаи стойностите на СК се изследват преди започване на лечението. Изследването им е необходимо преди започване на лечението и при пациенти над 70 годишна възраст, особено при наличие на предразполагащи фактори. При изходни стойности на СК над 5 пъти над нормата, не трябва да се започва лечение с правастатин. След 5-7 дневен интервал е необходимо проследяване на стойностите на СК. Изходните стойности на СК могат да бъдат използвани за референт по време на статинова терапия.

*По време на лечението:* пациентите трябва да се наблюдават внимателно за поява на мускулни болки, повишена чувствителност на мускулите, слабост и крампи. В тези случаи е необходимо изследване на СК и при 5кратно повишаване лечението с правастатин се прекратява. Прекратяване на лечението трябва да се има предвид и при поява на тежка мускулна симптоматика и дневен дискомфорт и при СК нива по-ниски от 5кратните. При изчезване на симптомите и нормализиране стойностите на СК, може да бъде обсъдено продължаване на лечението с по-ниски

доза под строг лекарски контрол. При съмнение за вродено мускулно заболяване не се препоръчва повторно започване на лечението.

Като помощно вещество в състава на продукта е включена лактоза. Пациенти с редки наследствени промени на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

**Фибрати** - съществува повишен риск от развитие на нежелани лекарствени реакции (НЛР) от страна на мускулите, включително рабдомиолиза при едновременно прилагане на фибрати и статини. НЛР във връзка с употребата на правастатин не могат да бъдат изключени, поради което едновременното му приложение с фибрати (гемфиброзил, фенофибрат) трябва да се избягва по принцип (виж т.4.4). Възможно е да се наблюдава потискане на уринната екскреция на правастатин и намалено свързване с плазмените протеини при едновременно приложение с гемфиброзил. Ако се прецени нуждата от такава комбинация е необходим строг контрол на стойностите на СК и клиничното състояние на пациента.

**Холестирамин/колестипол** – съвместното им приложение с правастатин води до намаляване на бионаличността му с около 40-50%. Не е наблюдавана значителна промяна в бионаличността и терапевтичния ефект на правастатин при прилагане 1 час преди и 4 часа след прием на йонообменни смоли (виж т.4.2).

**Циклоспорин** – едновременното прилагане на правастатин с циклоспорин води до приблизително 4-кратно увеличаване на системната бионаличност на правастатин. Препоръчва се биохимично и клинично проследяване на такива пациенти (виж т.4.2).

Правастатин не се метаболизира от системата цитохром Р450, поради което не се очакват неблагоприятни клинично значими лекарствени взаимодействия на това ниво.

Не са наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия на правастатин и някои продукти, субстрати или инхибитори на СYP3A4 като дилтиазем, верапамил, интраконазол, протеазни инхибитори, сок от грейпфрут и инхибитори на СYP2C9 като флуконазол.

В едно от две проучвания за взаимодействие на правастатин и еритромицин е наблюдавано значително повишаване на AUC (70%) и C<sub>max</sub> (121%). В подобно проучване с кларитромицин е наблюдавано значително повишаване на AUC (110%) и C<sub>max</sub> (127%). Въпреки че промените са малки, трябва да се подхожда с внимание при едновременно приложение на правастатин с еритромицин или кларитромицин. Никотинова киселина, аспирин, антиацидни лекарства (приложени 1 час преди правастатин), циметидин или пробукол не оказват съществено влияние върху бионаличността на правастатин и не се очакват съществени промени в терапевтичния му ефект при едновременното им приложение с него.

Не са установени клинично значими взаимодействия на правастатин с такива продукти, като диуретици, ACE – инхибитори, блокери на калциеви канали, нитрати, пропранолол.

Въпреки наблюдаваните повишения на AUC и C<sub>max</sub> на правастатин от варфарин и други перорални антикоагуланти, едновременното им приложение не води до съществени промени в антикоагулантната активност на последните.



#### 4.6 Бременност и кърмене

##### **Бременност:**

Приложението на правастатин като средство, понижавашо нивото на холестерола, по време на бременност може да доведе до нарушения в развитието на плода. Продуктите на биосинтезата на холестерола имат важно значение за феталното развитие, поради което използването на инхибиторите на синтеза на холестерола по време на бременност е свързано с риск от увреждане на плода.

##### **Кърмене:**

Не се препоръчва приемането на правастатин по време на кърмене, тъй като той се екскретира в малки количества в кърмата и може да окаже неблагоприятно влияние върху кърмачето (виж т.4.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Правастатин Унифарм не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, да се има предвид, че по време на лечение с продукта може да се наблюдава световъртеж.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на НЛР е представена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); много редки ( $< 1/10000$ ).

Нарушения на нервната система: нечести - замаяност, главоболие, нарушения на съня, безсъние.

Нарушения на очите: нечести - зрителни нарушения (включително замъглено виждане и диплопия).

Стомашно - чревни нарушения: нечести - диспепсия/хиперацидитет, коремни болки, гадене, повръщане, констипация, диария, флатуленция.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: нечести - нарушения в уринирането (дизурия, никтурия, полакиурия).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: нечести - сърбеж, обрив, уртикария, нарушения на окосмяването (включително алопеция).

Общи нарушения: нечести - лесна уморяемост.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: нечести - сексуални дисфункции.

##### **НЛР от клинични проучвания:**

Скелетна мускулатура: в клиничните проучвания се съобщава за мускулноскелетни болки, миалгия, артралгия, крампи, мускулна слабост и повишаване нивата на СК. Честотата на миалгията (1.4% с правастатин срещу 1.4% с плацебо), мускулна слабост (0.1% правастатин  $<$  0.1% плацебо) и покачване на нивата на СК  $>$  3 пъти от изходните стойности и 10 пъти от изходните стойности в CARE, WOSCOP и LIPID са сходни с тези на плацебо (1.6% правастатин срещу 1.6% плацебо и 1.0% правастатин срещу 1.0% плацебо респективно).

Ефекти върху черния дроб: в клинични проучвания се съобщава за повишаване на стойностите на чернодробните трансминази. В три продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания са установени значителни повишавания на ASAT и ALAT  $>$  от 3 пъти над изходните стойности. Те са били с еднаква честота ( $\leq 1.2\%$ ) при двете наблюдавани групи пациенти.

##### **Постмаркетингови данни**

В постмаркетинговото наблюдение са регистрирани следните НЛР:

Нарушения на нервната система: много редки - периферна полиневропатия (особено при дълготрайно лечение), парестезии.



Стомашно – чревни нарушения: много редки – панкреатит.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: много редки – рабдомиолиза, понякога свързана с остра бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурия, миопатия (виж т. 4.4.). Съобщават се изолирани случаи на сухожилни увреждания и в редки случаи усложнени с руптура.

Нарушения на имунната система: много редки – реакции на свръхчувствителност (анафилаксия, ангиоедем, лупус еритематодес-подобен синдром).

Хепатобилиарни нарушения: много редки – иктер, хепатит, фулминантна хепатална некроза.

#### 4.9 Свръхдозирание

При приемането на много висока доза правастатин не са били наблюдавани клинични симптоми на интоксикация или отклонения в лабораторните показатели. Лечението на предозирането е симптоматично, като се използват общо приетите мерки за по-бързото елиминиране на нерезорбираното количество от продукта и за подържане на жизнено-важните функции на пациента.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Лекарства понижаващи серумните липиди.  
Лекарства понижаващи холестерола и триглицеридите, Инхибитори на ХМГ КоА - редуктазата

**АТС код:** C10AA03

Правастатин осъществява своето понижаващо липидите действие по два основни механизма:

1. Обратимо инхибиране на ключовия ензим в синтеза на холестерола – ХМГ КоА редуктазата. В резултат на това му действие се блокира превръщането на ХМГ КоА в мевалонова киселина и се редуцира вътреклетъчният холестерол. В сравнение с другите статини – инхибитори на ХМГ КоА – редуктазата, действието на правастатин върху ензима е предимно в черния дроб (до 95%), отколкото в другите места – слезка, тестиси, бъбреци, надбъбрек. Правастатин притежава структурно сходство с една част на ХМГ КоА, а именно - 3-хидрокси-3-метилглутарат. Чрез намаляване на вътреклетъчните резерви на холестерола, правастатин стимулира синтеза на ЛНП – рецептори в клетъчните мембрани и по този начин засилва рецепторно медирианият катаболизъм и клирънс на циркулиращия атерогенен Хол.- ЛНП.
2. Правастатин инхибира образуването на ЛНП – холестерол чрез потискане синтеза на ЛМНП холестерол в липопротеините с много ниска плътност, който е прекурсор на ЛНП – холестерол. Правастатин, приложен в доза 40 mg в продължение на 7 дни, предизвиква понижение на плазмените нива на холестерола с 20%, на Хол.- ЛНП с 23% и на общите триглицериди – с 31% съответно. Правастатин води до понижение нивата на ApoB с 12% при краткотрайно и до 30% - при продължителното му приложение.

Наред с понижаващото холестерол и триглицериди действие, правастатин оказва положителен ефект върху ендотелната дисфункция, в резултат на което се забавя прогресирането на атеросклерозата.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Бързо се резорбира при перорално приложение в еднократна доза под формата на натриева сол. Приблизително 34% от приетата доза се резорбира, като абсолютната бионаличност на лекарството е сравнително ниска – 17%. Претърпява в значителна степен first pass ефект (около 66%). Черният дроб е основният таргетен орган на действие на продукта, както и основен орган за синтез на холестерол и клирънс на LDL-холестерол. In vitro изследванията показват, че правастатин се транспортира главно в хепатоцитите и в много по-ниска степен в останалите клетки. Във връзка с изразения first pass ефект, плазмените концентрации на правастатин имат ограничено значение за прогнозиране на липидо-понижаващия му ефект. Пик на плазмената концентрация се наблюдава между 0,6 – 1,6 часа. При приложение в дози 10, 20, 40 mg плазмените концентрации са съответно 9,1; 26,5; 45,8 g/L.

Храната и холестирамин понижават системната бионаличност на правастатин при едновременното им приложение.

### Разпределение

Обемът на разпределение при многократното приложение на правастатин е приблизително 0,46 L/kg. С плазмените протеини се свързва приблизително до 50%. Основно се разпределя в хепатоцити, като в незначителни количества се екскретира в кърмата и в минимални количества преминава през кръвно-мозъчната бариера.

### Метаболизъм

Метаболизира се основно в черния дроб, като основният му метаболит е 3-хидроксидно изомерно съединение. Фармакологичната му активност е съвсем слаба и представлява 1/4 до 1/10 от тази на правастатин. Максимална плазмена концентрация на метаболита се наблюдава между 0,9 - 1,3 часа. Времето на полуживот на правастатин е в границите от 1,3 до 2,6 часа, а на неговия основен метаболит е 0,8 до 1,3 часа.

### Елиминиране

Екскрецията на правастатин се осъществява по два основни пътя – бъбречния и жлъчния. Приблизително 70 % от приетата доза перорално се екскретира с жлъчката и фекалии и до 20 % - с урината до 96 час.

Тези два пътя на екскрецията на правастатин създават една възможност за компенсаторни механизми на алтернативна екскреция в случаите на чернодробните или бъбречните нарушения.

При пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения не се наблюдават съществени отклонения в основните фармакокинетични параметри:  $C_{max}$ ; AUC;  $t_{1/2}$ .

### Рискови популации:

Чернодробни нарушения – системната бионаличност на правастатин и неговите метаболити се повишава с около 50% при пациенти с алкохолна цироза, в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

Бъбречни нарушения: - не се наблюдават значителни отклонения при пациенти с бъбречни нарушения. При средна и тежка бъбречна недостатъчност може да се наблюдава 2-кратно увеличение на системната бионаличност на правастатин и неговите метаболити.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Правастатин се отнася към практически нетоксичните вещества. Средната детална доза /LD<sub>50</sub>/ при изпитване на мишки при пероралното приложение на правастатин





превишава 1 g/kg тегло.

Проведените изпитвания за тератогенност и ембриотоксичност не са показали нарушения в процесите на оплождане и развитието на потомството при третиране на експерименталните животни с правастатин в дози значително превишаващи терапевтичните – 20, 50, 200 до 1000 mg/kg тегло на плъхове и 50 mg/kg тегло на зайци.

В in vitro изпитвания със стандартни микробиологични тестове не е установено наличието на мутагенен потенциал у правастатин.

В опити върху плъхове при продължително – 2 години приложение на правастатин във високи дози 10, 30, 100 mg/kg тегло е бил установен по-висок процент на чернодробни малигнени заболявания и лимфоми в групите с най-високи дози на лекарството.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат; микрокристална целулоза; кроскармелоза натрий; магнезиев оксид, тежък; магнезиев стеарат.

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

### **6.5 Данни за опаковката**

По 10 таблетки от 10 mg или 20 mg в блистери от PVDC/алуминиево фолио; по 3 блистера, заедно с листовка в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

УНИФАРМ АД

ул. Тр. Станоев 3;

1797 София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Таблетки 10 mg – Рег. № 20030234

Таблетки 20 mg – Рег. № 20030235

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

31.03.2003 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври, 2008 г.

