

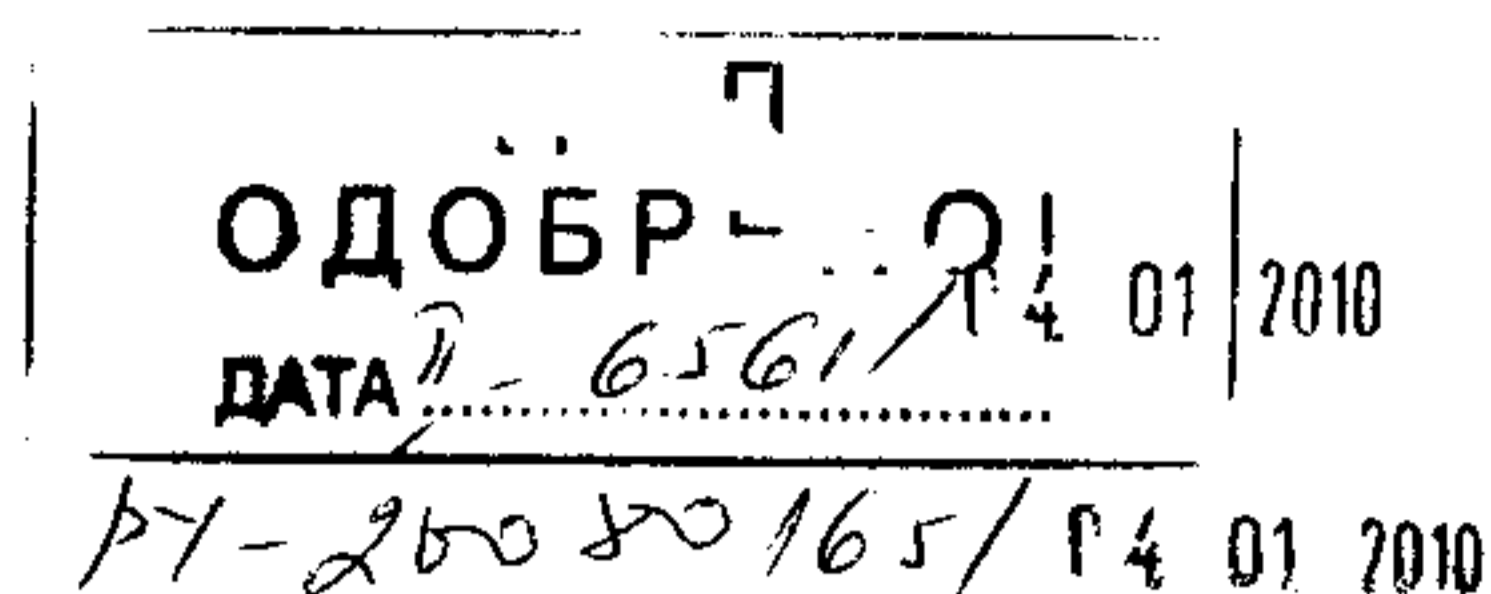
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pralip 10 mg tablets  
Пралип 10 mg таблетки

Pralip 20 mg tablets  
Пралип 20 mg таблетки

Pralip 40 mg tablets  
Пралип 40 mg таблетки



### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пралип 10 mg таблетки:  
Всяка таблетка съдържа 10 mg правастатин натрий (*pravastatin sodium*)

Пралип 20 mg таблетки:  
Всяка таблетка съдържа 20 mg правастатин натрий (*pravastatin sodium*)

Пралип 40 mg таблетки:  
Всяка таблетка съдържа 40 mg правастатин натрий (*pravastatin sodium*)

Правастатин е INN (международно непатентовано име) име на активното вещество.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Светло кафяви, пъстри, овални таблетки, с делителна черта от двете страни и с надпис P 10 (или P 20 или P 40) от едната страна.

Пралип 10 mg таблетки: с надпис "P 10" от едната страна

Пралип 20 mg таблетки: с надпис "P 20" от едната страна

Пралип 40 mg таблетки: с надпис "P 40" от едната страна

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хиперхолестеролемия

Лечение на първична хиперхолестеролемия или смесена дислипидемия, като допълнение към диетата, когато отговора към диетата и другите нефармакологични подходи (напр. физически упражнения, понижаване на телесното тегло) не е достатъчен.

##### Първична профилактика

Понижаване на сърдечно-съдовата смъртност и болестност при пациенти с умерено изразена или тежка хиперхолестеролемия, изложени на висок риск от първи сърдечно-съдов инцидент, като допълнение към диетата (вж. точка 5.1).

##### Вторична профилактика



Понижаване на сърдечно-съдовата смъртност и болестност при пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис и с нормални или повишени нива на холестерола, като допълнение на корекцията на другите рискови фактори (вж. точка 5.1).

#### След трансплантация

Понижаване на посттрансплантационната хиперлипидемия при пациенти, получаващи имunosупресивно лечение след трансплантация на солидни органи. (вж. точки 4.2, 4.5 и 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечението с таблетки правастатин трябва да се изключат вторичните причини за хиперхолестеролемия и пациентите трябва да спазват стандартна липидопонижаваща диета, която трябва да бъде продължена по време на лечението.

Таблетките Pralip се прилагат перорално еднократно дневно за предпочитане вечер със или без храна.

**Хиперхолестеролемия:** Препоръчваният дозов интервал на правастатин натрий е 10-40 mg приложен еднократно дневно. Терапевтичният отговор се наблюдава в рамките на една седмица и пълният ефект на приложената доза настъпва в рамките на четири седмици, поради това трябва да се провежда периодично определяне на липидите и в съответствие с това дозата да се коригира. Максималната дневна доза е 40 mg правастатин натрий.

**Сърдечно-съдова профилактика:** Във всички проучвания за профилактика на болестността и смъртността единствената изследвана начална и поддържаща доза е правастатин натрий 40 mg дневно.

**Дозировка след трансплантация:** След **органна трансплантация** се препоръчва начална доза от правастатин натрий 20 mg дневно при пациенти получаващи имunosупресивно лечение (вж. точка 4.5).

В зависимост от отговора на показателите на липидната обмяна дозата може да бъде коригирана до 40 mg правастатин натрий на фона на строг медицински контрол (вж. точка 4.5).

**Деца и подрастващи (8-18 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия:** Препоръчителната дозировка е 10-20 mg веднъж дневно във възрастта между 8 и 13 години, тъй като дози над 20 mg не са проучвани при тази популация и 10-40 mg дневно във възрастта между 14 и 18 години (за момичета вж. точка 4.6; за резултатите от проучването вж. точка 5.1).

**Пациенти в напреднала възраст:** Не е необходимо коригиране на дозата при тези пациенти, освен ако няма предразполагащи фактори (вж. точка 4.4).

**Бъбречно или чернодробно увреждане:** Начална доза от 10 mg правастатин натрий се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане или значимо увреждане на черния дроб. Дозировката трябва да бъде коригирана в съответствие с отговора на показателите на липидната обмяна и под медицинско наблюдение.

**Съпътстващо лечение:** Липидопонижаващите ефекти на таблетките правастатин върху общия холестерол и LDL-холестерола се усилват при комбиниране със свързващи жлъчните киселини продукти (напр. холестирамин, колестипол). Таблетките правастатин трябва да се приемат един час преди или поне четири часа след смолата (вж. точка 4.5).

За пациентите, които приемат циклоспорин със или без други имunosупресивни лекарствени продукти лечението трябва да започне с 20 mg правастатин натрий еднократно дневно и при повишено внимание трябва да се титрира дозата до 40 mg правастатин натрий (вж. точка 4.5).

## 4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Активно чернодробно заболяване включващо необяснимо персистиращо повишаване на серумните трансминази надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) (вж. точка 4.4).
- Бременност и лактация (вж. точка 4.6).

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

Правастатин не е изследван при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Лечението не е подходящо, когато хиперхолестеролемията се дължи на повишен HDL-холестерол.

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, комбинирането на правастатин с фибрати не се препоръчва.

При деца преди пубертет трябва внимателно да се прецени съотношението риск-полза преди започване на лечението.

**Чернодробни нарушения:** Както и при другите липодо-понижаващи препарати, се наблюдава умерено повишаване на нивата на чернодробните трансминази. В по-голямата част от случаите нивата на чернодробните трансминази достигат до изходната стойност без необходимост от преустановяване на лечението.

Специално внимание трябва да се обърне на пациенти, при които настъпва повишаване на нивата на трансминазите и лечението трябва да се преустанови, ако увеличението на аланинаминотрансферазата и (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазата (АСАТ) надвиши три пъти горната граница на нормата и персистира.

Препоръчва се повишено внимание, когато правастатин се прилага при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или сериозна консумация на алкохол.

#### Интерстициална белодробна болест

При някои статини са съобщавани извънредни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.8). Симптомите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако се подозира, че пациента е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да се преустанови.

**Мускулни нарушения:** Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазните инхибитори (статини), правастатин се свързва с изява на миалгия, миопатия и много рядко рабдомиолиза. Миопатия трябва да се обсъжда при всеки пациент, провеждащ лечение със статин, който се представя с необясними мускулни симптоми като болка или повишена чувствителност, мускулна слабост или мускулни крампи. В тези случаи трябва да се измерят нивата на креатин киназата (КК) (вж по-долу).

Лечението със статини трябва временно да се преустанови, когато стойностите на КК са > 5 пъти над ГГН, или когато има тежко изразени клинични симптоми. Много рядко (при около 1 случай на 100 000 пациенто-години), настъпва рабдомиолиза със или без вторична бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата е остро потенциално фатално състояние на скелетните мускули, което може да настъпи по всяко време в хода на лечението и се характеризира с масивно разрушаване на мускулите свързано със значимо повишаване на КК (обичайно > 30 или 40 пъти над ГГН) водещо до миоглобинурия.

Рискът от миопатия при лечение със статини, изглежда че зависи от експозицията и дозата и това може да варира при отделните препарати (като резултат на липофилността и фармакокинетичните разлики), включително и тяхната дозировка и потенциал за лекарствени взаимодействия. Въпреки че няма противопоказания от страна на мускулите за предписване на статини, определени предразполагащи фактори могат да повишат риска от мускулна





токсичност и поради това е оправдана внимателна оценка на съотношението полза/риск и специфично клинично проследяване. Определянето на КК е показано при тези пациенти преди започване на лечение със статини (вж. по-долу).

Рискът и тежестта на мускулните нарушения в хода на лечение със статини се повишава при едновременно приложение на взаимодействащи препарати. Самостоятелното приложение на фибрати понякога се асоциира с миопатия. Комбинираното приложение на статини и фибрати общо взето трябва да се избягва. Едновременното приложение на статини и никотинова киселина трябва да става с повишено внимание. Повишаване на честотата на миопатия също така е описано при пациенти, получаващи други статини в комбинация с инхибитори на метаболизма на цитохром Р450. Това може да е резултат от фармакокинетични взаимодействия, които не са документирани за правастатин (вж. точка 4.5). Когато са свързани с лечение със статин мускулните симптоми обичайно отзвучават след преустановяване на лечението със статини.

#### Измерване и интерпретация на стойностите на креатин киназата:

Рутинното проследяване на креатин киназата (КК) или други ензими произлизащи от мускулите не се препоръчва при асимптомни пациенти на лечение със статини. Определяне на стойностите на КК, обаче, се препоръчва преди започване на лечението със статини при пациенти със специални предразполагащи фактори и при пациенти, при които се развиват мускулни симптоми в хода на лечението със статини, както е описано по-долу. В случай че стойностите на КК изходно са значимо завишени (> 5 пъти над ГН), стойностите на КК трябва да бъдат повторно определени след 5 до 7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите. Когато се определят стойностите на КК трябва да се интерпретират в контекста на други потенциални фактори, които биха могли да причинят преходно мускулно увреждане, като изтощителни физически усилия или мускулна травма.

Преди започване на лечението: Необходимо е повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори като бъбречно увреждане, хипотиреоидизъм, предшестваща анамнеза за мускулна токсичност при лечение със статин или фибрат, лична или фамилна анамнеза за вродени мускулни нарушения или злоупотреба с алкохол. В тези случаи стойностите на КК трябва да се определят преди започване на лечението. Определяне на КК преди започване на лечението също така трябва да се обсъди при лица над 70 годишна възраст особено при наличие на други предразполагащи фактори в тази популация. В случай че нивата на КК са значимо повишени (> 5 пъти над ГН) изходно лечението не трябва да бъде започвано и стойностите трябва да бъдат определени отново след 5-7 дни. Изходните стойности на КК също така могат да бъдат полезни като сравнение в случай на последващо покачване в хода на лечението със статини.

В хода на лечение: пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщат за необяснима мускулна болка, повишена чувствителност, слабост или крампи. В тези случаи трябва да се определят стойностите на КК. В случай че се установят значимо повишени (> 5 пъти над ГН) стойности на КК, лечението със статин трябва да се преустанови. Преустановяване на лечението също така трябва да се обсъди, в случай че мускулните симптоми са тежко изразени и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако повишаването на КК остава  $\leq 5$  пъти над ГН. Ако симптомите отшумят и стойностите на КК стигнат до нормалните, тогава може да се обсъди повторно въвеждане на лечението със статини при най-ниската доза и под строг контрол. Ако при такъв пациент се подозира вродено мускулно заболяване, не се препоръчва повторното включване на лечение със статин.

#### **Специални предупреждения относно помощните вещества**

Пралип съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми като непереносимост към галактоза, Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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



**Фибрати:**

Самостоятелното приложение на фибрати рядко се свързва с миопатия. Повишен риск от свързани с мускулите нежелани лекарствени реакции, включително рабдомиолиза, се съобщават когато фибратите се прилагат едновременно с други статини. Тези нежелани реакции с правастатин не могат да бъдат изключени; поради това комбинираното приложение на правастатин и фибрати (напр. гемфиброзил, фенофибрат) като цяло трябва да се избягва (вж. точка 4.4). В случай че се прецени, че тази комбинация е необходима, е необходимо внимателно клинично проследяване и контрол на КК при пациентите, при които е необходим такъв режим.

**Холестирамин/Колестипол:**

Едновременното приложение води до приблизително 40 до 50% понижаване на бионаличността на правастатин. Не се наблюдава клинично значимо понижаване на бионаличността или терапевтичният ефект, когато правастатин се прилага един час преди или четири часа след холестирамин или един час преди колестипол (вж. точка 4.2).

**Циклоспорин:**

Едновременното приложение на правастатин с циклоспорин води до приблизително 4-кратно повишаване на системната експозиция на правастатин. При някои пациенти, обаче, повишаването на експозицията към правастатин трябва може да бъде по-голяма. При пациентите получаващи тази комбинация се препоръчва клиничен и биохимичен мониторинг (вж. точка 4.2).

**Варфарин и други перорални антикоагуланти:**

Параметрите на бионаличността на правастатин в равновесно състояние не се повлияват след приложение на варфарин. Хроничното приложение на двата препарата не води до никакви изменения в антикоагулантното действие на варфарин.

**Лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450:**

Правастатин не се метаболизира до клинично значима степен от системата на цитохром P450. Това е причината поради която лекарствените продукти, които се метаболизират от или се инхибират от системата на цитохром P450 могат да бъдат прибавени към стабилен режим на лечение с правастатин без да причини значими изменения в плазмените нива на правастатин, както се наблюдава и при другите статини. Липсата на значимо фармакокинетично взаимодействие с правастатин е специфично демонстрирана за няколко лекарствени продукти, особено тези, които са субстрати/инхибитори на CYP3A4 напр. дилтиазем, верапамил, итраконазол, кетоназол, протеазни инхибитори, сок от грейпфрут и инхибитори на CYP2C9 (напр. флуконазол).

В едното от двете проучвания за взаимодействия с правастатин и еритромицин се наблюдава статистически значимо повишаване на AUC (70%) и C<sub>max</sub> (121%) на правастатин. В сходно проучване с кларитромицин се наблюдава статистически значимо повишаване на AUC (110%) и C<sub>max</sub> (127%). Въпреки че тези промени са слабо изразени, е необходимо повишено внимание, когато правастатин се комбинира с еритромицин и кларитромицин.

**Други продукти:**

В проучвания за взаимодействие не се наблюдават статистически значими разлики в бионаличността, когато правастатин се прилага едновременно с ацетилсалицилова киселина, антиациди (когато се прилагат един час преди правастатин), никотинова киселина или пробукол.

**4.6 Бременност и кърмене**

**Бременност:** Правастатин е противопоказан по време на бременност и трябва да се прилага при жени с детероден потенциал само когато няма вероятност да забременеят и да информирани за потенциалния риск. Препоръчва се повишено внимание при по-растващи



момичета с детероден потенциал за осигуряване на правилно разбиране на риска, свързан с терапията с правастатин по време на бременност.

В случай че пациентката планира бременност или забременее, лекарят трябва да бъде информиран незабавно и лечението с правастатин трябва да се преустанови поради потенциалния риск за фетуса.

**Кърмене:** Малко количество правастатин се екскретира в кърмата при хора, поради това правастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

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

Правастатин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При шофиране или работа с машини, обаче, трябва да се вземе в предвид, че в хода на лечението може да настъпи замаяност.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Честотите на нежеланите реакции са класифицирани по следния начин: 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 ( $< 1/10000$ ).

**Клинични проучвания:** Таблетките правастатин са изследвани в доза от 40 mg в седем рандомизирани двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания включващи над 21 000 пациенти провели лечение с правастатин (N=10 764) или плацебо (N=10 719), отразяващи над 47 000 пациенто-години експозиция към правастатин. Над 19 000 пациенти са проследени за средно 4,8-5,9 години. Съобщават се следните нежелани лекарствени реакции; нито една от тях не настъпва с честота над 0,3% в групата с правастатин в сравнение с групата с плацебо.

##### Нарушения на нервната система:

*Нечести:* замаяност, главоболие

##### Психични нарушения:

*Нечести:* нарушение на съня, безсъние

##### Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

*Нечести:* ринит, кашлица

##### Нарушения на окото:

*Нечести:* нарушения на зрението (включващи замъглено зрение и диплопия)

##### Стомашно-чревни нарушения:

*Нечести:* диспепсия/парене зад гръдната кост, коремна болка, гадене/повръщане, запек, диария, флатуленция

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Нечести:* сърбеж, обрив, уртикария, промени в скалпа/косата (включително алопеция)

##### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

*Нечести:* нарушено уриниране (включително дизурия, често уриниране, никтурия)

##### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

*Нечести:* сексуална дисфункция

##### Общи нарушения:

*Нечести:* умора

##### **Явления от специален клиничен интерес**



**Скелетни мускули:** в клинични проучвания са съобщавани ефекти върху скелетните мускули, напр. мускулно скелетни болки включващи артралгии, мускулни крампи, миалгия, мускулна слабост или завишени нива на КК. Честотата на миалгии (1,4% правастатин спрямо 1,4% плацебо) и мускулна слабост (0,1% правастатин спрямо < 0,1% плацебо) и честотата на стойностите на КК > 3 пъти над ГГН и >10 пъти над ГГН в проучванията CARE, WOSCOP и LIPID е сходно с това на плацебо (съответно 1,6% правастатин спрямо 1,6% плацебо и 1,0% правастатин спрямо 1,0% плацебо) (виж точка 4.4).

**Чернодробни ефекти:** има съобщения за повишаване на серумните трансминази. В трите дългосрочни, плацебо контролирани клинични проучвания CARE, WOSCOP и LIPID, изразени изменения в стойностите на АЛАТ и АСАТ (>3 пъти над ГГН) настъпват със сходна честота ( $\leq$  1,2%) в двете терапевтични групи.

#### **След пускане в продажба**

В допълнение на посоченото по-горе следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани при постмаркетинговия опит с правастатин:

#### **Нарушения на имунната система:**

*Много редки:* реакции на свръхчувствителност: анафилаксия, ангиоедем, lupus erythematosus-like синдром

#### **Нарушения на нервната система:**

*Много редки:* периферна полиневропатия, особено при приложение за дълъг период от време, парестезии

С неизвестна честота: кошмари, амнезия

#### **Психични нарушения:**

С неизвестна честота: депресия

#### **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

С неизвестна честота: отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж.точка 4.4)

#### **Стомашно-чревни нарушения:**

*Много редки:* панкреатит

#### **Хепато-билиарни нарушения:**

*Много редки:* иктер, хепатит, фулминантна чернодробна некроза

#### **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

*Много редки:* рабдомиолиза, която може да се свърже с остра бъбречна недостатъчност вторична на миоглобинурия, миопатия (виж точка 4.4), миозит, полимиозит.

Изолирани случаи на нарушения на сухожилията, понякога усложнени с руптура

### **4.9. Предозиране**

До този момент опитът с предозиране на правастатин е ограничен. В случай на предозиране няма специфично лечение. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се провеждат поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**





Фармакотерапевтична група: Лекарства понижавачи серумните липиди/ лекарства понижавачи холестерола и триглицеридите/инхибитори на HMG- CoA редуктазата, АТС код: C10AA03

**Механизъм на действие:**

Правастатин е компетитивен инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим-А (HMG CoA) редуктазата, ензима катализиращ ранното скоростно-определящо стъпало в биосинтезата на холестерола и оказва липидопонижаващ си ефект по два механизма. Първо с обратимото и специфично компетитивно инхибиране на HMG-CoA редуктазата има за ефект умерено изразено понижаване на синтеза на вътреклетъчния холестерол. Това води до повишаване на броя на LDL-рецепторите върху клетъчните повърхности и усилен рецептор-медиран катаболизъм и клирънс на циркулиращия LDL-холестерол.

Второ, правастатин инхибира продукцията на LDL посредством инхибиране на чернодробната синтеза на VLDL-холестерола, който е прекурсор на LDL-холестерола.

Както при здрави, така и при пациенти с хиперхолестеролемия правастатин натрий понижава следните липидни стойности: общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В, VLDL-холестерол и триглицериди; докато стойностите на HDL-холестерол и аполипопротеин А се повишават.

**Клинична ефикасност:**

*Първична профилактика*

Проучването "West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)" е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сред 6 595 пациенти от мъжки пол на възраст от 45 до 64 години с умерено изразена или тежка хиперхолестеролемия (LDL-X: 155-232 mg/dl [4,0-6,0 mmol/l]) без анамнеза за миокарден инфаркт, провели лечение със средна продължителност от 4,8 години с дневна доза правастатин 40 mg или плацебо като допълнение към диетата. При пациентите лекувани с правастатин резултатите показват:

- понижаване на риска от смърт поради коронарна болест и нефатален миокарден инфаркт (релативна редукция на риска RRR 31%;  $p = 0,0001$  при абсолютен риск от 7,9% в групата с плацебо и 5,5% при пациентите провели лечение с правастатин); ефектите на честотите на тези кумулативни сърдечно-съдови инциденти са налице най-рано след 6-месечно лечение;
- понижаване на общия брой смъртни случаи от сърдечно-съдови инциденти (RRR 32%;  $p = 0,03$ )
- когато се вземат в предвид всички рискови фактори RRR от 24% ( $p = 0,039$ ) също така се наблюдава в общата смъртност сред пациентите лекувани с правастатин;
- понижаване на релативния риск от провеждане на реваскуларизационни процедури на миокарда (коронарен байпас или коронарна ангиопластика) с 37% ( $p = 0,009$ ) и коронарна ангиография с 31% ( $p = 0,007$ ).

Ползата от лечението върху посочените по-горе критерии не е известна при пациенти на възраст над 65 години, които не са включени в проучването.

Поради липса на данни при пациенти с хиперхолестеролемия свързана с нива на триглицеридите над 6 mmol/L (5.3 g/L) след диета за 8 седмици, в това проучване, ползата от лечението с правастатин при този вид пациенти не е установена.

*Вторична превенция*

Проучването "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)" е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравняващо ефектите на правастатин (40 mg е.д.) с плацебо при 9 014 пациенти на възраст 31 до 75 години за период от средно 5,6 години с нормални до повишени серумни нива на холестерола (изходни стойности на общия холестерол = 155 до 271 mg/dl [4,0-7,0 mmol/l], средни стойности на общия холестерол = 219 mg/dl [5,66 mmol/l]) и с променливи нива на триглицеридите до 443 mg/dl [5,0 mmol/l] и с анамнеза за миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис в предшестващите 3 до 36 месеца. Лечението с правастатин значимо понижава релативния риск от смърт по повод коронарна болест на сърцето с 24% ( $p = 0,0004$ , с абсолютен риск от 4,9% в групата с плацебо).





групата с плацебо и 5,3% при пациентите провели лечение с правастатин), релативният риск от коронарни инциденти (смърт по повод коронарна болест на сърцето или нефатален МИ) с 24% ( $p < 0,0001$ ) и релативния риск от фатален или нефатален миокарден инфаркт с 29% ( $p < 0,0001$ ). При пациентите провели лечение с правастатин резултатите показват:

- понижаване на релативния риск от обща смъртност с 23% ( $p < 0,0001$ ) и смъртност по сърдечно-съдови причини с 25% ( $p < 0,0001$ );
- понижаване на релативния риск от провеждане на реваскуларизация на миокарда (коронарен артериален байпас или перкутанна коронарна ангиопластика) с 20% ( $p < 0,0001$ );
- понижаване на релативния риск от инсулт с 19% ( $p = 0,048$ ).

Проучването "Cholesterol and Recurrent Events (CARE)" е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване сравняващо ефектите на правастатин (40 mg е.д.) върху смъртността по повод коронарна болест на сърцето и нефатален миокарден инфаркт за срок от средно 4,9 години при

4 159 пациенти на възраст 21 до 75 години с нормални нива на общия холестерол (изходни стойности на средния общ холестерол  $< 240$  mg/dl), които са преживели миокарден инфаркт в предшестващите 3 до 20 месеца. Лечението с правастатин значимо понижава:

- Честотата на рецидивиращите коронарни инциденти (смърт по повод коронарна болест на сърцето или нефатален МИ) с 24% ( $p = 0,003$ , плацебо 13,3%, правастатин 10,4%);
- релативният риск от провеждане на реваскуларизационни манипулации (коронарен артериален байпас или перкутанна коронарна ангиопластика) с 27% ( $p < 0,001$ ),

Релативният риск от инсулт също така се понижава с 32% ( $p = 0,032$ ), и комбинираният показател на инсулт и преходни исхемични атаки (ПИА) с 27% ( $p = 0,02$ ).

Ползата от лечението върху посочените по-горе показатели не е известна при пациенти на възраст над 75 години, тъй като не са включени в проучванията CARE и LIPID.

Поради липсата на данни при пациенти с хиперхолестеролемия свързана с нива на триглицеридите над 4 mmol/L (3,5 g/L или над 5 mmol/L (4,45 g/L) след спазване на диета за 4 или 8 седмици, съответно в проучванията CARE и LIPID, при този вид пациенти ползата от лечение с правастатин не е установена.

В проучванията CARE и LIPID около 80% от пациентите са получили аспирин като част от лечението.

#### *Сърдечна и бъбречна трансплантация*

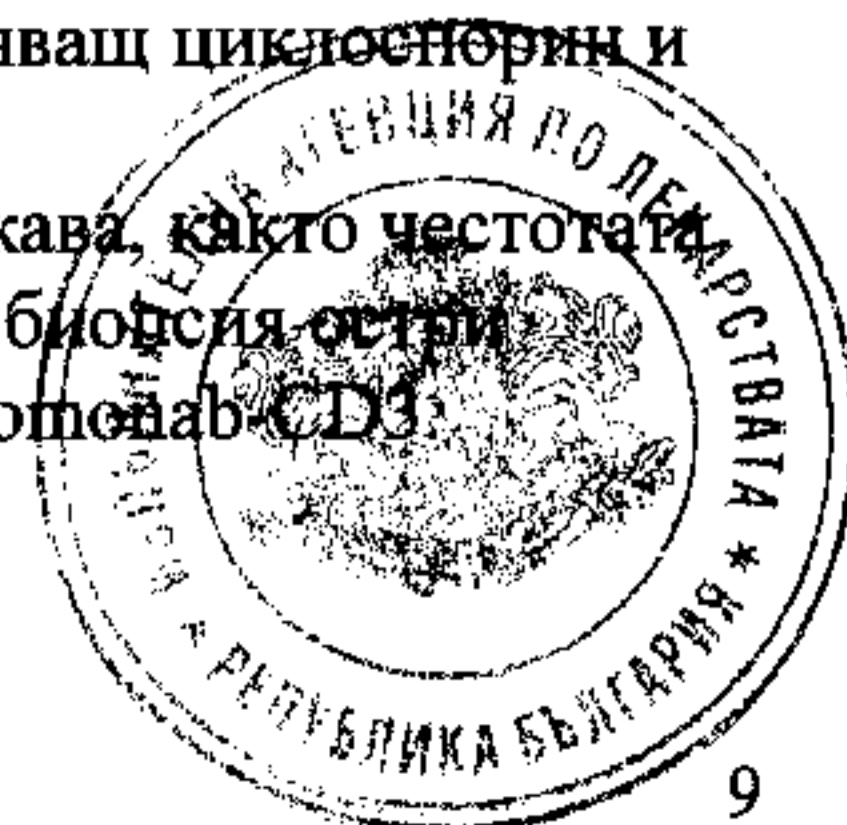
Ефикасността на правастатин при пациенти получаващи имunosупресивно лечение след:  
- сърдечна трансплантация е оценена в едно проспективно, рандомизирано, контролирано проучване ( $n=97$ ). Пациентите са провели лечение с правастатин (20-40 mg) или без правастатин и стандартен имunosупресивен режим, съдържащ циклоспорин, преднизон и азатиоприн.

Лечението с правастатин значимо понижава честотата на отхвърляне на сърцето с влошаване на хемодинамиката на първата година, подобрена едногодишна преживяемост ( $p=0,025$ ) и понижава риска от коронарна вазопатия в трансплантна, определено посредством ангиография и на аутопсия ( $p=0,049$ ).

- Бъбречни транспланти са оценявани в едно проспективно, неконтролирано, нерандомизирано проучване ( $n=48$ ) с 4 месечна продължителност. Пациентите са провеждали лечение с правастатин (20 mg) или без и стандартен имunosупресивен режим включващ циклоспорин и преднизон.

При пациенти след бъбречна трансплантация правастатин значимо понижава, както честотата на множествени епизоди на отхвърляне, така и честотата на доказаните с биопсия остри епизоди на отхвърляне, и приложението на пулсове с преднизолон и Мигонолаб-CD3.

#### *Деца и подрастващи (8-18 години)*



Двойно сляпо плацебо-контролирано проучване при 214 педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа е проведено за период от 2 години. Деца (8-13 години) са рандомизирани към плацебо (n=63) или 20 mg правастатин дневно (n=65) и подрастващи (на възраст 14-18 години) са рандомизирани към плацебо (n=45) или 40 mg правастатин дневно (n=41).

Включването в това проучване изисква един родител с клинична или молекулна диагноза на фамилна хиперхолестеролемиа. Изходните LDL-C стойности са 239 mg/dl (6,2 mmol/l) и 237 mg/dl (6,1 mmol/l) за правастатин (в рамките на 151-405 mg/dl [3,9-10,5 mmol/l]) и плацебо (в рамките на 154-375 mg/dl [4,0-9,7 mmol/l]). Отчетено е значително намаляване на средния процент LDL-C от 22,9% и на общия холестерол (17,2%) при анализа на данните при деца и подрастващи, подобни на демонстрираната ефективност на 20 mg правастатин при възрастни.

Ефектите от лечението с правастатин при двете групи са подобни. Средните достигнати LDL-C стойности са 186 mg/dl (4,8 mmol/l) (вариращи в интервала 67-363 mg/dl [1,7-9,4 mmol/l]) за групата на правастатин в сравнение с 236 mg/dl (6,1 mmol/l) (в рамките на 105-438 mg/dl [2,7-11,3 mmol/l]) за плацебо групата. При индивидите, приемащи правастатин не са наблюдавани разлики в нито един от мониторираните ендокринни параметри (ACTH, кортизол, DHEAS, FSH, LH, TSH, естрадиол при момичета или тестостерон при момчета) отнесени към плацебо. Няма различия в развитието, промени в обема на тестисите или разлики по скалата на Танер отнесени към плацебо. Това проучване не е успяло да регистрира в голяма степен различията между двете групи.

Не е установена дългосрочна ефективност на терапията с правастатин в детска възраст по отношение на намаляване на заболяемостта и смъртността в юношеска възраст.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Резорбция:*

Правастатин се прилага перорално в активна форма. Абсорбира се бързо; пикови серумни нива се достигат 1 до 1,5 часа след приема. Средно 34% от перорално приложената доза се абсорбира с абсолютна бионаличност от 17%.

Наличието на храна в стомашно-чревния тракт води до понижаване на бионаличността, но холестерол-понижаващия ефект на правастатин е идентичен независимо дали се приема със или без храна.

След абсорбцията 66% от правастатин се подлага на first-pass екстракция в черния дроб, който е основното място на неговото действие и основното място на синтез на холестерол и клирънс на LDL-холестерола. In vitro проучванията показват, че правастатин се транспортира в хепатоцитите и значимо по-малко постъпва в другите клетки.

От гледна точка на този съществен first pass през черния дроб плазмените концентрации на правастатин имат само ограничена стойност при определяне на липидо-понижаващия ефект.

Плазмените концентрации са пропорционални на приложените дози.

### *Разпределение:*

Около 50% от циркулиращия правастатин се свързва с плазмените протеини.

Обемът на разпределение е приблизително 0,5 l/kg.

Малко количество правастатин преминава в кърмата.

### *Метаболизъм и елиминиране:*

Правастатин не се метаболизира съществено от цитохром P450 нито изглежда да е субстрат или инхибитор на P-гликопротеина, а по-скоро е субстрат на други транспортни протеини.

След перорално приложение, 20% от първоначалната доза се елиминира с урината и 70% с фецеса. Плазменият полу-живот на елиминиране на правастатин е 1,5 до 2 часа.



След интравенозно приложение 47 % от дозата се елиминира посредством бъбречна екскреция и 53 % посредством билиарна екскреция и биотрансформация. Основният продукт от разграждането на правастатин е 3- $\alpha$ -хидрокси изомерен метаболит. Този метаболит притежава една десета до една четиридесета от HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност на изходното вещество.

Системният клирънс на правастатин е 0,81 l/h/kg, а бъбречният клирънс е 0,38 l/h/kg, което показва тубулна секреция.

### **Популации изложени на риск:**

#### **Педиатрична популация:**

Средните стойности на C<sub>max</sub> и AUC на правастатин за педиатрични пациенти обединени по възраст и пол са подобни на тези, наблюдавани при възрастни, приели 20 mg перорална доза.

**Чернодробна недостатъчност:** Системната експозиция спрямо правастатин и неговите метаболити при пациенти с алкохолна цироза се увеличава с приблизително 50% в сравнение с пациент с нормална чернодробна функция.

**Бъбречно увреждане:** Не се наблюдават съществени промени при пациенти с леко изразено бъбречно увреждане. Терминалната и умерена бъбречна недостатъчност, обаче, могат да доведат до двукратно повишаване на системната експозиция на правастатин и неговите метаболити.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност не се установяват други рискове за пациента освен очакваните в резултат на фармакологичния механизъм на действие.

Изпитванията за многократно прилагане показват, че правастатин може да индуцира различни степени на хепатотоксичност и миопатия; като цяло, съществени ефекти върху тези тъкани си проявяват само при дози 50 или повече пъти над максималната доза в mg/kg при хора.

*In vitro* и *in vivo* изследванията за генетична токсичност не показват данни за мутагенен потенциал.

При мишки 2-годишно проучване за карциногенност с правастатин демонстрира при дози от 250 и 500 mg/kg/ден ( $\geq 310$  пъти над максималната доза в mg/kg при хора) статистически значимо повишаване в честотата на хепатоцелуларни карциноми при мъжките и женските, и белодробни аденоми само при женските. При плъхове 2-годишно проучване за карциногенност при дози от 100 mg/kg/ден (125 над максималната доза в mg/kg/доза) демонстрира статистически значимо повишаване на честотата на хепатоцелуларен карцином само при мъжките.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

силициев диоксид колоидален безводен  
лактоза монохидрат  
повидон К 25  
натриев лаурилсулфат  
кроскармелоза натрий  
микростална целулоза  
магнезиев стеарат  
динатриев фосфат, безводен  
железен оксид (кафяв) Е 172



## **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3. Срок на годност**

3 години.

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

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

## **6.5. Данни за опаковката**

Пралип 10 mg таблетки:

Alu/Alu блистери в кутии от 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 и 100 x 1 таблетки.

Пралип 20 mg таблетки:

Alu/Alu блистери в кутии от 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 и 100 x 1 таблетки.

Пралип 40 mg таблетки:

Alu/Alu блистери в кутии от 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 и 100 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

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

Няма специални изисквания

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

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
Ljubljana  
Словения

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

10 mg: 20080165  
20 mg: 20080166  
40 mg: 20080167

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

18.08.2008

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

9 Март 2009

