

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТОПриложение към 4-103/1-7104
разрешение за употреба № 31.03.03г.

634125.02.03

Лекар.

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
/ КХП /****1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ****ПРАВАСТАТИН – PRAVASTATIN****2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Правастатин съдържа лекарствено вещество Pravastatin sodium в количество 10 mg или 20 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Показания**

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

Правастатин е показан при:

Хиперхолестеролемия.

- За понижаване на повишените стойности на общия и LDL холестерол при пациенти с първична хиперхолестеролемия.

Прогресиране на атеросклеротични заболявания и клиничните сърдечно-съдови инциденти. :

- Забавяне на прогресирането на атеросклероза;
- Намаляване на честотата на клиничните сърдечно-съдови инциденти.

Предпазване от коронарните инциденти.

- Намаляване на необходимост от миокардна реваскуларизация;
- Подобряване на преживяемост чрез намаляване на сърдечно-съдовата смъртност.

Инфаркт на миокарда

- Намаляване на риска от повторен миокарден инфаркт и нуждата от миокардни реваскуларационни процедури.

4.2. Дозировки и начин на употреба**Бъзрастни:**

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

Правастатин се приема перорално един път дневно, за предпочитане преди лягане. Началната дозировка е 10 mg дневно, като тя може да бъде повишена при необходимост постепенно през 4 седмичен интервал до 40 mg дневно максимално. Терапевтичната доза се уточнява за всеки пациент индивидуално и зависи от терапевтичния отговор и поносимост към лекарството. Не се препоръчва неговото приемане по време на хранене.

Деца:

Терапевтичната ефективност и безопасност на правастатин не е проучена при деца, поради което не се препоръчва употребата му при тях.



Пациенти в старческа възраст:

Няма данни за повишена чувствителност към лекарството и промяна на фармакокинетичните параметри при пациенти на възраст >65 години, поради което не е необходимо специално намаляване на дозировките при тях.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

При пациенти с лека или средна степен на бъбречна недостатъчност е необходимо лечението да се провежда с по-ниска дозировка и при контрол на бъбречните функции.

При тежки бъбречни нарушения / креатининов клирънс <30 ml/min / необходимостта от лечението с правастатин трябва да бъде преценена внимателно.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към един от компонентите на таблетката – лекарствено или помощни вещества;

Активно чернодробно заболяване или постоянно повишение на функционалните чернодробни тестове;

Бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

- Не се препоръчва лечение с правастатин на пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, тъй като неговата ефективност при тях е слаба поради липса на функционални ЛНП – рецептори;
- Внимателна преценка и проследяване на чернодробните показатели е необходимо при пациенти с данни за значителна консумация на алкохол, при повишаване на чернодробните трансаминази по време на лечението с правастатин или при наличие на отклонения от нормата на чернодробните показатели преди започване на лечението с лекарството;
- При лечение с правастатин е необходимо пациентите да бъдат проследявани за появата на мускулни болки, мускулна слабост, повишаване активността на креатинкиназа, особено в случаите на едновременното лечение със циклоспорин на болни с бъбречна трансплантиация.

4.5. Лекарствени взаимодействия

- Не са установени клинично значими взаимодействия на правастатин с такива лекарства, като диуретици, ACE – инхибитори, блокери на калциеви канали, нитрати.
- Правастатин не се метаболизира от системата цитохром P450, поради което не се очакват неблагоприятни клинично значими лекарствени взаимодействия на това ниво.
- Дилтиазем, като сравнително слаб инхибитор на системата цитохром P450, не предизвиква промени във фармакокинетичните параметри на правастатина при едновременното им приложение.
- При едновременно приложение със циметидин не се наблюдават значителни промени в AUC на правастатина.
- При едновременното приложение с итраконазол, еритромицин или



кларитромицин – средните стойности на AUC и C_{max} на правастатина се повишават. Интраконазол, както и макролидите, са известни инхибитори на системата цитохром P450 3A4 и транспорта на Р-гликопротеина, поради което не се препоръчва едновременното му приложение с правастатин.

- При едновременното приложение на правастатин с фибрати, никотинова киселина / ниацин /, циклоспорин и други ХМГ КоА – редуктазни инхибитори съществува повишен риск от поява на миопатия и рабдомиолиза.
- Средните стойности на C_{max}, AUC, t_{1/2} на правастатина значително се повишават при пациенти със сърдечна трансплантация, които се лекуват със циклоспорин, поради което не се препоръчва едновременното им приложение.
- При болни с бъбреchna трансплантация съществува риск от повишаване на средните стойности на AUC24H на правастатина при едновременното им приложение със циклоспорин.
- Екскрецията на правастатина с урината и неговото свързване с плазмените протеини може да бъде значително намалено под влияние на гемифиброзил, поради което трябва да се избягва едновременното им приложение.
- Никотинова киселина, аспирин, антиацидни лекарства / приложени 1 час преди правастатина/, циметидин или пробукол не оказват съществено влияние върху бионаличността на правастатина и не се очакват съществени промени в терапевтичния му ефект при едновременното им приложение с него.
- При приложение на правастатин 1 час преди или 4 часа след холестирамин и 1 час преди колестипол при стандартно хранене не се установяват съществени промени в бионаличността или терапевтичните ефекти на правастатина.
- Не се установява клинично значимо повлияване на терапевтичната ефективност на правастатина при едновременното му приложение с пропранолол.
- При приложение на правастатин и дигоксин многократно при здрави доброволци не се установява промяна във фармакокинетичните параметри нито при едно от лекарствата.
- Въпреки наблюдаваните повищения на AUC и C_{max} на правастатина от варфарин и други перорални антикоагуланти, едновременното им приложение не води до съществени промени в антикоагулантната активност на последните.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Приложението на правастатин, като средство понижаващо 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 синтезата на холестерола по време на бременност е свързано с риск от увреждане на плода.

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.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Няма данни за неблагоприятно повлияване на психическата и физическата работоспособност от правастатина.

4.7. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Разпределени по система – орган – клас нежеланите реакции могат да бъдат следните:

От страна на централна нервна система / 0410 /

Възможна е поява на парестезии при продължителната / над 2 години / употреба на правстатин; нарушения във функцията на основен крациален нерв / промяна във вкуса, нарушения на екстраокуларни движения, фациална пареза/; главоболие; трепор; вертиго.

Психични нарушения / 0500 /

Влошаване на паметови процеси, беспокойство, безсъние, депресивни състояния.

Мускулно-скелетни нарушения / 0200 /

В редки случаи са възможни миалгия, артралгия, рабдомиолиза.

Организъм като цяло / общи реакции – 1810 /

В редки случаи са възможни реакции на свръхчувствителност: анафилактични, ангиодем, синдром подобен на Лупус еритематодес, ревматоидна полимиалгия, дерматомиозит, васкулит, пурпура, тромбоцитопения, еозинофилия, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, диспнея, епидермална некролиза, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром, чувство на умора, симптоми подобни на "грип".

От страна на сърдечно-съдова система / 1010 /

Много рядко – болки в гръденя кош.

Нарушения на стомашно – чревния тракт / 0600 /

По-често срещани реакции са: гадене, повръщане, коремни болки, констипация, диария, флатуленция, анорексия; рядко – панкреатит, хепатит, екзацербация на хроничен хепатит, жълтеница, стеатоза; много рядко – цироза, фулминантна чернодробна некроза. Преходни повишения в нивата на плазмените трансаминази са възможни в редки случаи.

Хематологични нарушения / 1210, 1220, 1230 /

В редки случаи са възможни следните нарушения в бели, червени кръвни клетки и кръвосъсирване: преходна асимптомна еозинофилия, левкопения, анемия и тромбоцитопения.

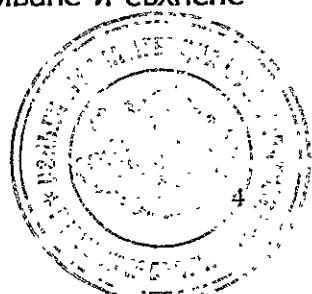
Дихателна система / 1100 /

В редки случаи симптоми, наподобяващи "настинка", ринит, кашлица.

Кожа и придатъци / 0100 /

По-често - кожни обриви, пруритус; рядко - алопеция, обезцветяване и съхнене на кожата и лигавици, увреждания на коса и нокти.

Нарушения в репродуктивни функции / 1420 /



Рядко – потискане на либидо, еректилни дисфункции, гинекомастия.

Сензорни нарушения / 0433 /

Прогресиране на катаракта, офталмоплегия.

4.8. ПРЕДОЗИРАНЕ

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 лекарството и за поддържане на жизнено-важните функции на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

ATC code C10AA03

Лекарства понижаващи серумните липиди

Лекарства понижаващи холестерола и триглициредите

Инхибитори на ХМГ КоA - редуктазата

5.1. Фармакодинамични свойства

Правастатин осъществява своето понижаващо липидите действие по два основни начина: Първият – обратимо инхибиране на ключевия ензим в синтезата на холестерола – ХМГ КоA редуктазата. В резултат на това му действие се блокира превръщането на ХМГ КоA в мевалонова киселина и се редуцира вътреклетъчния холестерол.

В сравнение с другите статини – инхибитори на ХМГ КоA – редуктазата, действието на правастатина върху ензима е предимно в черния дроб / до 95% /, отколкото в другите места – слезка, тестиси, бъбреци, надбъбрец.

Правастатин притежава структурно сходство с една част на ХМГ КоA, а именно – 3-хидрокси-3-метилглутарат. Чрез намаляване на вътреклетъчните резерви на холестерола, правастатин стимулира синтезата на ЛНП – рецептори в клетъчните мембрани и по този начин засилва рецепторно медиираният катаболизъм и клирънс на циркулиращия атерогенен Хол.- ЛНП.

Вторият – правастатин инхибира образуването на ЛНП – холестерол чрез потискане синтезата на ЛМНП холастиерол 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 триглициреди – с 31% съответно.

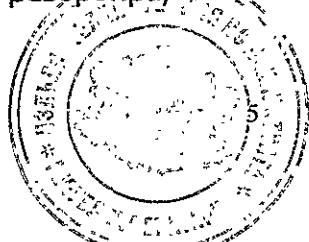
Правастатин води до понижение нивата на АроВ с 12% при краткотрайно и до 30% - при продължителното му приложение.

Наред с понижаващото холестерол и триглициреди 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.

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 холестираминът понижават системната бионаличност на правастатина 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(-хидрокси изомерно съединение. Фармакологичната му активност е съвсем слаба и представлява ¼ до 1/10 от тази на правастатина. Максимална плазмена концентрация на метаболита се наблюдава между 0,9 - 1,3 часа. Време на полуелиминиране на правастатина е в границите от 1,3 до 2,6 часа, а на неговия основен метаболит е 0,8 до 1,3 часа.

Екскреция

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

Тези два пътя на екскрецията на правастатина 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_½.

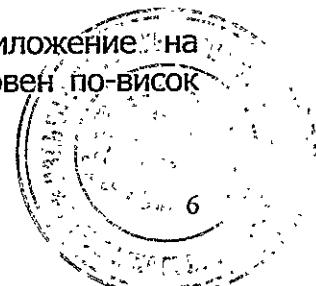
5.3. Предклинични данни за безопасност

Правастатин се отнася към практически нетоксични вещества. Средната летална доза / LD₅₀ / при изпитване на мишки при пероралното приложение на правастатин превишава 1 g/kg тегло.

Проведените изпитвания за тератогенност и ембриотоксичност не са показвали 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/ кг тегло на пълхове и 50 mg/kg тегло на зайци.

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

В опити върху пълхове 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 и техните количества в mg/таблетка

Pravastatin tab. 10 mg

Lactose monohydrate	60,0
Cellulose microcrystalline	100,0
Croscarmellose	3,0
Magnesium oxide	5,0
Magnesium stearate	2,0

Pravastatin tab. 20 mg

Lactose monohydrate	110,0
Cellulose microcrystalline	177,0
Croscarmellose	4,0
Magnesium oxide	6,0
Magnesium stearate	3,0

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

2 / две / години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява на сухи и защитени от пряка слънчева светлина места при температура не по-висока от 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Таблетки, съдържащи 10 mg или 20 mg Pravastatin всяка, се опаковат в блистери от PVDC/ алуминиево фолио, по 3 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания за употреба на лекарството.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Унифарм АД, София, ул. Тр. Станоев №3

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ЗЛАХМ.

Няма регистрация

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Няма

ДАТА НА / ЧАСТИЧНА / АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Декември, 2002 г.

