

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

LIPOSTAT®
ЛИПОСТАТ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	№ 7558 / № 7559
разрешение за употреба №	16.05.051
038/22.07.03	<i>[Signature]</i>

2. Количествен и качествен състав

Pravastatin sodium 10.00 mg
Pravastatin sodium 20.00 mg

за една таблетка

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1 Показания

- Чиста (тип IIa) или смесена (тип IIb) хиперхолестеролемия, като допълнение към подходяща и стриктна диета.

Този ефект е придружен с намаляване на коронарните усложнения, свързани с хиперхолестеролемията:

Първична профилактика

- При пациенти без симптоми на коронарна болест на сърцето, лечението намалява риска от миокарден инфаркт и смъртността,
- * в случай на тежка хиперхолестеролемия (общ холестерол – TC \geq 3 g/l - 7.8 mmol/l след диета)
- * в случай на постоянна умерена хиперхолестеролемия (TC \geq 2.5 g/l - 6.5 mmol/l след диета) при мъже или пост-менопаузални жени, когато има повишен кардиоваскуларен риск, поради наличието на най-малко един от рисковите фактори (фамилна анамнеза за ранен кардиоваскуларен инцидент, продължително тютюнопушене, постоянна хипертония, захарен диабет, нисък HDL- холестерол).

Вторична профилактика

- При пациенти с установено коронарно заболяване, в случай на нормални или високи нива на холестерола, лечението намалява риска от сериозни коронарни инциденти (смърт от коронарна болест на сърцето или повторен инфаркт на миокарда), намалява CHD (коронарна болест на сърцето) и общата смъртност, намалява цереброваскуларните инциденти (CVAs) като допълнение към лечението, насочено срещу тромбоцитната агрегация (aspirin) и коригирането на други рискови фактори.

При тези индикации, винаги трябва да се продължава спазването на диета.



N.B.:

- Изолирана хипертриглицеридемия (типове I, IV и V): pravastatin не е показан.
- **Ранно лечение след сърдечен трансплант (присадка), независимо от началното ниво на холестерола, в комбинация с имunosупресорно лечение, включващо: ciclosporin, prednisone and azthioprine.**

4.2 Дозировка и начин на употреба• **Хиперхолестеролемия**

- Pravastatin се назначава в комбинация с диета (виж Показания), като единична доза, за предпочитане вечер, независимо от храненето (виж Фармакокинетични свойства).
- Началната доза е 10 mg дневно. Дозата трябва да се променя след най-малко 4 седмици лечение, като се увеличава с 10 mg, в зависимост от нивата на холестерола, като целта на лечението е достигане ниво на общ холестерол ≤ 2 g/l (5.2 mmol/l). Максималната доза е 40 mg.

Предварителните проучвания са правени само с дневна доза от 40 mg.

- *Съпътстващо лечение*

Pravastatin е ефективен самостоятелно или в комбинация със свързващите жлъчната киселина смоли.

В случай на едновременно прилагане с cholestyramine, pravastatin трябва да се приема един или повече часа преди или най-малко един час след смолата.

- *Дозировка при пациенти с увредена бъбречна функция*

В случай на леко нарушена бъбречната функция, промяна на дозата не се налага;

В случай на умерено бъбречно нарушение, началната доза остава 10 mg дневно. Промяната на дозата трябва да става в зависимост от промяната на липидните параметри и при стриктно проследяване.

• **Сърдечен трансплант**

- препоръчителна доза : 40 mg pravastatin дневно, като след това се продължава средно с 20 mg дневно.
- продължителност: лечението трябва да започне през първите 2 седмици след поставянето на сърдечния трансплант и да продължи 12 месеца.

4.3. Противопоказания

Това лекарство в никакъв случай не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към някоя от съставките,
- тежко чернодробно увреждане, продължително повишаване на серумните трансаминази (виж т. 4.4 : проследяване на чернодробната функция)
- тежко бъбречно увреждане.



Не се препоръчва употребата на това лекарство в комбинация с фибрати. (виж Лекарствени взаимодействия).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Поради наличието на лактоза, това лекарство е противопоказно в случай на вродена галактоземия, синдром на малабсорбция на глюкоза и галактоза и лактазна недостатъчност.

1 - Проследяване на чернодробната функция

Както при другите липидопонижаващи средства, е наблюдавано умерено повишаване нивата на чернодробните трансминази. При по-голяма част от случаите тези нива се връщат към изходните стойности, без да се налага спиране на лечението. Значимостта на тези промени (повишавания) не е установена в настоящия момент.

Въпреки това е оправдано:

- периодично проследяване нивата на трансминазите по време на първата година от лечението и постоянен контрол в случай на тяхното повишаване;
- прекратяване на лечението в случай на персистиращо повишаване на AST и ALT, 3 пъти над горната граница на нормата.

Необходимо е повишено внимание при назначаване на правастатин при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или такива с цироза.

2 - Ефекти върху мускулите

- Може да се наблюдава леко, преходно повишение на мускулния creatine phosphokinase (СРК), при пациенти приемащи pravastatin, но обикновено без клинична значимост.
- Рядко, лечението с инхибитори на HMG-CoA редуктаза е свързано с поява на миопатия. В случай на клинични признаци за това (необяснима мускулна болка; чувствителност и слабост) е необходимо измерване нивата на мускулния СРК.

Трябва да се обмисля възможността за миопатия при всеки пациент с дифузна миалгия, мускулна слабост и/или значително повишаване нивата на мускулния СРК (нива 5 пъти над горната граница на нормата); в тези случаи лечението трябва да се прекрати.

Риска от миопатия по време на лечение с инхибитори на HMG-CoA редуктаза, нараства при едновременно прилагане на имunosупресори, като циклоспорин и комбиниране с фибрати (виж Лекарствени взаимодействия).

- Лечението с инхибитори на HMG-CoA редуктаза трябва да се има предвид и да се прекрати, в случай на поява на предразполагащ бъбречно увреждащ фактор, в резултат на рабдомиолиза (тежка остра инфекция, хипотония, голяма операция, травма, тежко метаболитно, ендокринно или електролитно нарушение, неконтролирана епилепсия).



3 - Деца: тъй като ефективността на pravastatin при пациенти под 18 годишна възраст не е установена, не се препоръчва неговата употреба в тази възраст.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не се препоръчва комбиниране

+ **Фибрати:** увеличен риск от нежелани реакции, като рабдомиолиза.

Комбинации, изискващи повишено внимание

+ **Орални антикоагуланти:** увеличава ефекта на оралните антикоагуланти и риска от кървене. Необходимо е често проследяване на протромбина и INR. Промяна в дозата на оралния антикоагулант.

- В допълнение:

не са наблюдавани значими промени в бионаличността на pravastatin, при проучвания със здрави доброволци при едновременно приемане на аспирин, антиациди и циметидин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Проучвания при животни не са показали никакви тератогенни ефекти. Поради липсата на тератогенни ефекти при животни, не се очакват никакви малформации при човека.

В действителност, всички субстанции, водещи до малформации при хората са тератогенни за животните, при проведените съответни проучвания с двата вида.

Няма достатъчно данни за оценка на потенциалния малформационен или фетотоксичен ефект на pravastatin, при прилагането му на бременни жени.

Използването на това лекарство, не е показано по време на бременност и холестерол-понижаващото лечение трябва да бъде спряно.

Настъпването на бременност по време на лечението с това лекарство, не е аргумент за прекъсване на бременността, но е необходимо повишено внимание (грижи) и специфично антенатално проследяване.

Кърмене

Поради липса на данни, относно преминаването на лекарството в кърмата, то не трябва да се използва от кърмещи жени или такива възнамеряващи да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране или работа с машини.

Няма данни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани клинични ефекти

Съобщените нежелани лекарствени реакции са редки, леки и обратими: стомашно-чревни проблеми, главоболие и кожен обрив.



По-рядко се съобщава за миопатия (като крампи, миалгия), понякога придружена с рабдомиолиза (виж т. 4.4).

Промени в лабораторните показатели

Най-често срещаните нежелани промени в лабораторните показатели са:

- повишаване на AST и/или ALT.
Необходимо е редовно проследяване на чернодробните функционални тестове (виж т. 4.4.)
Увеличението на трансаминазите 3 пъти над горната граница на нормата, води до прекратяване на лечението.
- повишаване на СРК.
При пациенти, приемащи правастатин е наблюдавано нарастване на плазмения creatine phosphokinase от мускулите (виж т. 4.4.).

4.9. Предозиране

Симптоматично лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Липидопонижаващи средства / Инхибитори на HMG-CoA редуктазата

(C10 AA 03: сърдечно-съдова система)

1. Pravastatin е един от представителите на новия клас липидопонижаващи средства, инхибитори на HMG-CoA редуктазата.
2. HMG-CoA редуктаза е ензим, участващ в ранната фаза на биосинтезата на холестерола, като превръща HMG-CoA в мевалонат.

Липидопонижаващият ефект на pravastatin се постига по два пътя:

- обратимо и специфично конкурентно инхибиране на HMG-CoA редуктазата, понижаващо синтеза на интрацелуларния холестерол, което води до увеличаване броя на LDL-рецепторите върху клетъчната повърхност. Ефекта от това по-късно се проявява с повишаване клирънса на циркулиращия LDL-холестерол и нарастване на неговия катаболизъм.
- инхибиране на чернодробната синтеза на VLDL- холестерола (прекурсор на LDL-холестерола), водещо до намаляване на LDL-холестерола.

В резултат на това pravastatin води до дозо-зависимо понижаване на общия холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеини В и в по-умерена степен на VLDL-холестерола и триглицеридите. При доза 10 mg редуцията на LDL-холестерола е 20%, при доза 20 mg 26 до 27% и 32 до 35% при доза 40 mg.

В допълнение, pravastatin повишава HDL-холестерола и апопротеини А1.

2. Първична профилактика



Рандомизирано, двойно-сляпо проучване (WOSCOPS) сравнява pravastatin и плацебо при 6,595 мъже на възраст между 45 и 64 години, включително, имащи умерена до тежка хиперхолестеролемия (LDL-холестерол 1.55 - 2.32 g/l [4.0 - 6.0 mmol/l] след спазване на подходяща диета за 8 седмици).

Пациентите не са имали инфаркт на миокарда.

Пациентите са получавали съответно 40 mg/дневно pravastatin (3,302 пациента) или плацебо (3,293 пациента), като са продължили спазването на диетата, за среден период от 4.8 години.

Лечението с pravastatin довело до значително намаление на:

- броя на смъртните случаи, вследствие коронарна болест на сърцето или нефаталните инфаркти на миокарда: 174 (5.5%) при прием на pravastatin, срещу 248 (7.9%) при плацебо,
- броя на смъртните случаи, вследствие сърдечно-съдов инцидент: 50 (1.6%) при прием на pravastatin, срещу 73 (2.3%) при плацебо,
- броя на коронарните байпасове или ангиопластики: 51 (1.7%) при прием на pravastatin, срещу 80 (2.5%) при плацебо.

Лечението на 1000 пациента с pravastatin, за 5 години, в сравнение с приема на плацебо е довело до предпазване, средно от:

- 24 фатални или не-фатални инфаркта на миокарда ($p = 0.0001$),
- 8 коронарни байпаса или ангиопластики ($p = 0.009$),
- и 9 смъртни случая, от различни причини ($p = 0.039$), (допълнителното лечение от още 6 месеца, води до предпазване от средно 12 смъртни случая, $p = 0.015$).

Тези ефекти са започнали да се наблюдават след 6 месеца и са продължили по време на проучването.

Не е известна ползата от лечението при пациенти над 65 годишна възраст, които не са включени в това проучване.

Поради липсата на данни за пациенти с хиперхолестеролемия, свързана с ниво на триглицеридите над 6 mmol/l (5.3 g/l), след спазване на диета за 8 седмици, в проучването WOSCOPS, не е установена ползата от лечението с pravastatin при този тип пациенти.

Това проучване е проведено сред популацията на Западна Шотландия, характеризираща се с по-висока степен на коронарна болест на сърцето в сравнение с популацията във Франция. Показанията на Притежателя на разрешението за употреба се отнасят както за мъжете, така и за жените с еквивалентен риск.

Това показание се базира на данни, получени от индивиди с особено висок кардиоваскуларен риск (Scottish WOSCOPS study, виж Фармакодинамични свойства).

Лечението на 1000 пациента за период над 5 години предпазва от около 24 фатални и не-фатални миокардни инфаркта.

Вторична профилактика

Хиперхолестеролемия



Мета-анализа на 4 двойно-слепи, контролирани проучвания, сравняващи pravastatin с плацебо за период от 2 до 3 години при 1891 пациента (на възраст до 70 години, включително), с хиперхолестеролемиа и коронарна недостатъчност, показва значително понижение ($p = 0.001$) на риска от коронарни инциденти, фатален или не-фатален инфаркт на миокарда, за групата на лечение (2.4% срещу 6.5%).

Хиперхолестеролемиа и нормален холестерол

В проучването "Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)", е оценен ефекта на pravastatin в Австралия и Нова Зеландия при 9014 мъже и жени на възраст от 31 до 75 години с нормални до повишени нива на серумния холестерол (първоначален общ холестерол = 1.55 to 2.71 g/l [4.0 - 7.0 mmol/l], среден общ холестерол = 2.19 g/l [5.66 mmol/l]), с променливи нива на триглицеридите до 4.45 g/l [5.0 mmol/l] и с анамнеза за прекаран инфаркт на миокарда или нестабилна ангина пекторис през предходните 3 до 36 месеца

В това мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо 40 mg/d pravastatin с плацебо, пациентите за били включени средно 6.1 години.

Лечението с pravastatin значително намалява броя на смъртните случаи от коронарна болест на сърцето 287 (6.4%) за групата на pravastatin срещу 373 (8.3%) за плацебо групата ($p < 0.001$).

Наблюдавано е и значително намаление на:

- сериозните коронарни инциденти (не-фатален инфаркт на миокарда и смъртността от коронарна болест на сърцето): 12.3% за групата на pravastatin, срещу 15.9% за плацебо групата;
- общата смъртност: 11% за групата на правастатин, срещу 14.1% за плацебо групата;
- броя на миокардните реваскуларизационни процедури (байпас или ангиопластика): 13% за групата на pravastatin, срещу 15.7% за плацебо групата;
- установените цереброваскуларни инциденти (недостатъчност, продължаваща повече от 24 часа): 3.7% за групата на pravastatin, срещу 4.5% за плацебо групата;

Ефекта на pravastatin върху коронарните инциденти е постоянен, независимо от възрастта на пациента или наличието на прекаран инфаркт на миокарда или нестабилна ангина пекторис.

Това показание се базира на данни, получени от пациенти с установена коронарна болест на сърцето, с нормални или високи нива на холестерола (CARE и LIPID проучвания и мета-анализ на 4 проучвания, включващи 1891 пациента, виж Фармакодинамични свойства).

При проучванията CARE и LIPID, лечението на 1000 пациента, съответно повече от 4.9 и 6.1 години, предпазва от около 32-35 сериозни коронарни инцидента и 9-12 CVAs (виж Фармакодинамични свойства).

Не е наблюдавана полза от лечението с правастатин при изходни нива на LDL-холестерола под 1.25 g/l (3.23 mmol/l).



Нормален холестерол

В проучването CARE (Cholesterol and Recurrent Events) са оценени ефектите на pravastatin върху смъртността от коронарна болест на сърцето и върху нефаталния инфаркт на миокарда, при 4,159 мъже и жени от САЩ и Канада, на възраст между 21 и 74 години, с нормални нива на общия холестерол, (начален общ холестерол < 2.4 g/l - 6.21 mmol/l, среден серумен холестерол: 2.09 g/l - 5.43 mmol) и прекаран инфаркт на миокарда през предходните 3 до 20 месеца.

В това рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо pravastatin 40 mg/дневно с плацебо, пациентите са взели участие средно 4.9 години.

Лечението с pravastatin значително намалява повтарящите се коронарни инциденти

(смъртността от коронарна болест на сърцето, не-фатален инфаркт на миокарда, както и комбиниранията случаи), 212 случая при pravastatin (10.2%) срещу 274 (13.2%) при плацебо групата.

Лечението на 1000 patients за 4.9 години е довело до предпазване от около 32 коронарни инцидента, в сравнение с плацебо.

Наблюдавано е и значително намаление на:

- броя на миокардните реваскуларизационни процедури (байпас или ангиопластика): 14.1% за групата на pravastatin, срещу 18.8% за плацебо групата;
- броя на установените фатални или не-фатални цереброваскуларни инциденти: 2.6% за групата на pravastatin, срещу 3.8% за плацебо групата;

Не е известна ползата от лечението при пациенти над 75 годишна възраст, които не са включени в проучванията CARE и LIPID.

Поради липсата на данни за пациенти с хиперхолестеролемия, свързана с ниво 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, не е установена ползата от лечението с pravastatin при този тип пациенти.

3. Сърдечен трансплант

Ефикасността на pravastatin при пациенти, на имunosупресивно лечение (cyclosporin + prednisone + azathioprine), след поставянето на сърдечен трансплант е оценена в проспективно, рандомизирано, отворено, едно-центрово проучване, сравняващо pravastatin (n=47) срещу отсъствието на хиполипемично (липидопонижаващо) лечение (n=50) в паралелни групи.

Пациентите са приемали pravastatin в доза 20 mg, 1 до 2 седмици след поставянето на сърдечния трансплант, като 1 месец след това тази доза е увеличена на 40 mg.

Критериите за оценка (след 1 година) са били оценка на липидните параметри (холестерола), степента на остро отхвърляне с последващите хемодинамични ефекти, преживяемостта след 1 година и състоянието на присадката.



Анализа на резултатите след една година показва значително понижаване на остро отхвърляне с последващите хемодинамични ефекти при групата на pravastatin (n=3), в сравнение с контролната група (n=14 ; p=0.005).

Смъртността при групата на pravastatin (n=3, свързана с остро отхвърляне на присадката и последващите хемодинамични ефекти) е била по-ниска в сравнение с тази при контролната група (n=10 : 8 свързана с остро отхвърляне на присадката и последващите хемодинамични ефекти, 1 рак и 1 инфекция).

Не са наблюдавани случаи на миопатия или значително повишение на СРК или чернодробните трансминази при 47 пациента, лекувани с pravastatin, по време на това проучване.

Въпреки това, данните за безопасността от прилагането на pravastatin при тази индикация все още са ограничени.

Подобно на това, няма данни относно ефикасността и безопасността от лечението с pravastatin при пациенти със сърдечен трансплант, развили бъбречно нарушение.

5.2. Фармакокинетични свойства

Pravastatin се приема перорално в активна форма.

Абсорбция

Pravastatin се абсорбира бързо. Пикови плазмени нива се достигат 1 до 1.5 часа след приема. Около 34% от пероралната доза се абсорбира, като абсолютната бионаличност е 17%. След абсорбцията 66% от pravastatin се подлага на first-pass метаболизъм в черния дроб, където е мястото за първична синтеза на холестерола и клирънс на LDL- холестерола.

Плазмените концентрации са пропорционални на приетите дози. Наличието на храна в стомашно-чревния тракт намалява бионаличността, но липидопонижаващия ефект на pravastatin е един и същ, независимо от това дали е приет с или без храна.

Плазмено време на полу-елиминиране

Плазменото време на полу-елиминиране е между 1.5 и 2 часа.

Метаболизъм и екскреция

Pravastatin не се метаболизира в значителна степен от цитохром P450 3A4. Приблизително 50% от циркулиращия pravastatin се свързва с плазмените белтъци. След перорално приложение 20% от дозата се отделя с урината, а 70% с изпражненията. След IV приложение, 47% от дозата се елиминира чрез бъбречна екскреция, а 53% чрез билиарна екскреция и биотрансформация (основният метаболит е хидроксилно производно).

Фармакокинетичните проучвания показват, че при прием на pravastatin веднъж или два пъти дневно, не се наблюдава акумулиране.

Нищожно малко количество pravastatin преминава в кърмата.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма данни.

6. Фармацевтични данни**6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone K 30, croscarmellose sodium, magnesium stearate, heavy magnesium oxide, yellow iron oxide (E 172).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Първичната опаковка да се съхранява във вторичната такава, с цел предпазване лекарството от овлажняване.

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

30 таблетки, поставени в блистери (PVC/PVDC/Aluminium)

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.

BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY
345 Park Avenue, New York N.Y./ USA

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)****9. Дата на (частична) актуализация на текста**
2002 г.