

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

Lipostat®

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Pravastatin sodium 10 mg , 20 mg или 40mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хиперхолестеролемия

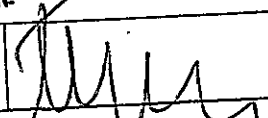
Липостат е показан за понижаване на повишените концентрации на общ и LDL-холестерол при пациенти с първична хиперхолестеролемия.

Прогресирание на атеросклеротичните заболявания и клиничните сърдечно-съдови инциденти

При хиперхолестеролемични пациенти с атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване Липостат е показан за забавяне на прогресиращото развитие на атеросклерозата и намаляване на честотата на клиничните сърдечно-съдови инциденти.

Предпазване от коронарни сърдечно-съдови заболявания

При хиперхолестеролемични пациенти без клинични данни за коронарно заболяване, Липостат е показан за намаляване на риска от фатални и нефатални миокардни реваскуляризационни процедури

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-4022 / 19.08.06
610 / 26.06.06	



и за подобряване преживяемостта чрез намаляване на сърдечно-съдовата смъртност.

Миокарден инфаркт

При пациенти с предхождащ миокарден инфаркт и средни серумни нива на холестерол Липостат е показан за намаляване на риска от повторен миокарден инфаркт, на нуждата от миокардни реваascularизационни процедури и намаляване на риска от инсулт и преходни исхемични пристъпи.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди започване на лечение с Липостат пациентът трябва да се постави на стандартна понижаваща холестерола диета, която трябва да се поддържа по време на лечението. Препоръчваната доза е 10 до 20 мг Липостат веднъж дневно преди лягане. Ако серумният холестерол е подчертано повишен (напр. общ холестерол над 300 мг/дл), дозирането може да се започне с 40 мг дневно. Липостат може да се приема независимо от храненията. Препоръчителната дозировка е от 10 до 40 мг веднъж дневно, преди лягане. Липостат може да се прилага и в разделени приеми.

4.3. Противопоказания:

Свръхчувствителност към някоя от съставките на този препарат;

- активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на лабораторните показатели за оценка на чернодробната функция.

Бременност и кърмене

Жени в детородна възраст: Липостат трябва да се прилага при жени в детородна възраст, само когато е малко вероятно те да забременеят и са информирани за потенциалните опасности. Ако пациентката забременее, докато взема тези лекарства, препаратът



трябва да се прекъсне и да се предупреди за потенциалната опасност за плода.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Подчертани персистиращи повишения на серумните трансаминази (три пъти над горната референтна граница) са наблюдавани при болни, лекувани с правастатин. При повечето болни, лекувани с правастатин в клиничните проучвания, тези увеличени стойности, намаляват до нивото преди лечението, независимо от продължаване на терапията със същата доза.

Както при другите понижаващи липидите препарати, периодично трябва да се извършват проби за проверка на чернодробната функция. Ако увеличението на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) е равно или надвишава повече от три пъти горната референтна граница и персистира, лечението трябва да се преустанови.

Трябва да се внимава, когато правастатин се прилага при пациенти с анамнеза за чернодробно заболяване или при болни, консумиращи алкохол в големи количества.

Скелетна мускулатура. Съобщава се за миалгия, миопатия и рабдомиолиза при употребата на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Рядко се съобщава за неусложнена миалгия при пациенти, лекувани с правастатин, като честотата е подобна на тази при плацебо. Съобщава се, че миопатията, определена като мускулни болки или мускулна слабост, свързана с повишение на стойностите на креатинин фосфокиназата (СРК) до 10 пъти над горната референтна граница, може би се дължи на правастатина при < 0.1% от пациентите при клиничните изпитвания. Много рядко след употреба на правастатин се съобщава и за рабдомиолиза с нарушение на бъбречната функция, дължаща се на миоглобулинурия.



Възможността за миопатия обаче трябва да се има предвид при всеки пациент с дифузна миалгия, чувствителност или слабост на мускулите. Лечението с правастатин трябва да се преустанови, ако се появят подчертано повишени нива на СРК или при подозрение или диагностициране на миопатия.

Рискът от миопатия по време на лечение с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата се увеличава при едновременно прилагане на фибрати, циклоспорин, еритромицин или ниацин. Употребата само на фибрати понякога се свързва с миопатия. При клинично изпитване върху ограничен брой болни на комбинирано лечение с правастатин (40 мг дневно) и гемфиброзил (1200 мг дневно) не се съобщава за миопатия, въпреки че е била отбелязана тенденция към повишаване на СРК и са били наблюдавани мускулоскелетни симптоми. По правило комбинираната употреба на правастатин и фибрати трябва да се избягва.

При клинични изпитвания, включващи общо 100 пациенти след трансплантация (76 със сърдечна и 24 със бъбречна), лекувани едновременно с правастатин (10-40 мг) и циклоспорин в продължение до 2 години, някои от които са получавали и други имunosупресори, миопатия не е била наблюдавана. Освен това при клинични изпитвания, включващи малък брой пациенти, лекувани с правастатин едновременно с ниацин, не е имало съобщения за миопатия.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Действието на правастатина не е било оценявано при пациенти с рядката хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Antipyrine - Клирънсът осъществяван чрез цитохром P₄₅₀ не се променя при едновременно приложение на правастатин. Тъй като правастатин изглежда не индуцира чернодробните лекарства



метаболизиращи ензими, не се очакват никакви значими взаимодействия на правастатин с други лекарства (напр. Фенитоин, хинидин) метаболизиращи чрез цитохром P₄₅₀ системата.

Холестирамин/Колестипол: Когато правастатин е бил приложен един час преди или четири часа след холестирамин или един час преди колестипол и обичайно хранене, не е наблюдавано клинически значимо намаление на бионаличността или терапевтичния ефект. Едновременното приложение е довело до намаление с приблизително 40 до 50% на средната AUC на правастатина (Вж. Съпътстващо лечение – дозировка и въвеждане/

Циклоспорин: Някои изследователи са определяли плазмените нива на циклоспорин при пациенти, лекувани с правастатин, и тези резултати не са показали клиническо значимо повишение на циклоспориновите нива. При едно изследване с единични дози при пациенти със сърдечна трансплантация, получаващи циклоспорин, са намерени повишени плазмени нива на правастатина.

При пациенти, приемащи циклоспорин едновременно с правастатин, с или без други имunosупресивни средства, лечението трябва да се започне с 10 мг дневно и преминаването към по-високи дози трябва да се извършва внимателно. Повечето пациенти, лекувани с тази комбинация, получават максимална доза правастатин от 20 мг дневно.

Съпътстващо лечение

Липидопонижаващият ефект на Липостат върху общия и LDL-холестерол се засилва при комбиниране със смоли, свързани с жлъчната киселина. Когато се прилагат тези смоли, свързващи жлъчната киселина /например холестирамин, колестипол/ едновременно с правастатин, Липостат трябва да се приема или един час и повече преди, или поне четири часа след смолите.



Варфарин: Параметрите за бионаличност на правастатина при равновесно състояние не са били променени след едновременно приложение на варфарин. Правастатинът не променя свързването с плазмените протеини на варфарина. Хроничното приложение на двете лекарства не е довело до промени в антикоагулантното действие на варфарина (т.е. не е било отбелязано удължаване на средното протромбиново време след шест дни на едновременно лечение).

Други лекарства – За разлика от повечето други инхибитори на HMG-CoA редуктаза, правастатин не се метаболизира значително от цитохром P450 3A4. Ето защо плазмените нива на правастатин *in vivo* не се повишават, когато цитохром P450 3A4 се инхибира от такива агенти като итраконазол или дилтиазем.

При изследване на взаимодействието с *аспирин, антиациди* (еден час преди прилагане на Липостат), *циметидин, гелфиброзил, никотинова киселина* или *пробукол* не са отбелязани статистически значими разлики в бионаличността при прилагане на Липостат.

По време на клинични изпитвания не са били наблюдавани никакви забележими лекарствени взаимодействия на Липостат с: диуретици, антихипертензивни средства, дигиталис, инхибитори на конвертиращия ензим, калциеви антагонисти, бета-блокери или нитроглицерин.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Прилагането на pravastatin по време на бременност е противопоказно.

Кърмачки



Ако се налага майката да приема Липостат, кърменето трябва да се преустанови.

Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността в индивиди под 18 години не е установена. Поради това лечението при пациенти под 18 години не се препоръчва на сегашния етап.

4.7. Способност за кормуване и работа с машини

Не е указано.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Pravastatin се понася добре, страничните реакции са леки и преходни.

Следните ефекти са съобщени за този клас лекарства:

Скелетни: миопатия, рабдомиолиза

Неврологични: дисфункция на определени черепни нерви (включващо промяна на вкуса, увреждане на екстра-окуларните движения, лицеви парези), тремор, вертиго, загуба на паметта, парестезия, периферна невропатия, периферно-нервна пареза

Свръхчувствителност: Съобщава се за синдром на свръхчувствителност, който включва един или повече от следните симптоми: анафилаксия, ангиоедем, подобен на лупус еритематодес синдром, полимиалгия ревматика, васкулит, пурпура, тромбоцитопения, левкопения, хемолитична анемия, ускорена СУЕ, артрит, артралгия, уртикария, астения, фоточувствителност, треска, зачервяване, неразположение.



диспнея, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, включително синдром на Stevens-Johnson.

Гастроинтестинални: панкреатит, хепатит включително хроничен активен хепатит, холестатична жълтеница, мастни промени в черния дроб, рядко цироза, фулминантна чернодробна некроза и хепатома, анорексия, повръщане.

Репродуктивни: гинекомастия, загуба на либидото, нарушение на ерекцията.

Очи: прогресираща катаракта (помътняване на лещата).

Офталмоплегия.

4.9. Предозиране

Опитът с предозиране на правастатина е ограничен. Засега се съобщава за два случая, всеки от които е протичал асимптомно и не е свързан с отклонения в лабораторните изследвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамика

HMG-CoA редуктазните инхибитори са компетитивни инхибитори на 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазата - ензимът, който катализира ранното стъпало, определящо степента на биосинтеза на холестерола - превръщането на HMG-CoA в мевалонат.

Действие:

Липостат осъществява липидопонижаващия си ефект по два начина. Първо, като следствие от обратимото инхибиране на действието на HMG-CoA редуктазата, се постига



намаление на интрацелуларните депозита на холестерола. Това води до повишаване на броя на LDL-рецепторите върху клетъчната повърхност и засилва рецепторно-медириания катаболизъм и отделянето на циркулиращите LDL. Второ, правастатинът потиска продукцията на LDL чрез инхибиране на чернодробната синтеза на липопротеините с много ниска плътност (VLDL), прекурсор на LDL. Проучванията *in vitro* и върху животни са показали, че правастатинът, хидрофилен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, притежава тъканна селективност, така че инхибиращата активност е най-голяма в тъканите с най-висока степен на синтез на холестерол, като черния дроб и тънките черва. За разлика от другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата Липостат има по-слаб ефект върху синтеза на холестерола в другите тъкани. При изследвания върху животни правастатин не е бил открит в цереброспиналната течност.

В контролирани проучвания при пациенти със средна степен на хиперхолестролемия и атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания, монотерапията с правастатин намалява прогресирането на атеросклерозата и сърдечно-съдовите инциденти.

5.2. Фармакокинетика

Липостат се прилага в активна форма орално. Той се резорбира бързо, като максимални плазмени нива се постигат 1 до 1.5 часа след поемането. Липидопонижаващото действие на препарата е еднакво, независимо дали се взема с или без храна.

Правастатин е подложен на значителен метаболизъм при първо преминаване през черния дроб (коэффициент на екстракция = 0.66),



където е първичното място на действието му и първичното място на синтеза на холестерола и на клирънса на LDL-C.

Изследвания *in vitro* са показали, че правастатинът се транспортира в хепатоцитите при значително по-слабо поемане от другите клетки. Плазмените концентрации на правастатина са право пропорционални на приложената доза. Приблизително 50% от циркулиращия препарат е свързан с плазмените протеини.

Плазменото време на полувелиминиране на правастатина (орално) е между 1.5 и 2 часа. Приблизително 20% от белязаната орална доза се екскретира в урината, а 70% във фекалите. След венозно приложение на белязан правастатин на здрави доброволци приблизително 47% от общия телесен клирънс се е осъществявал чрез бъбречна екскреция и 53% по екстрауренални пътища (напр. жлъчна екскреция и биотрансформация). Кумулиране на препарата и/или на метаболитите му може да се наблюдава при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, въпреки че поради наличието на два пътя на елиминиране, съществува възможност за компенсаторна екскреция по алтернативния път. Основният продукт на разграждане на правастатина е 3-хидрокси изомерния метаболит. Този метаболит притежава от една десета до една четридесета част от инхибиращото действие на изходното съединение върху HMG-CoA редуктазата.

Клинични изследвания

Терапевтичен отговор се наблюдава до 1 седмица, а максимален се постига след лечение от 4 седмици. Този отговор се поддържа през продължителни периоди по време на терапията.

Еднократната дневна доза, приложена вечер е толкова ефективна, колкото и същата доза приложена два пъти дневно.



В многоцентрови, двойно-слепи, плацебо-контролирани изследвания при болни с първична хиперхолестеролия, лечението с правастатин значително намалява общия холестерол, LDL-C, съотношенията общ холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C, намалява VLDL-C и плазмените нива на триглицеридите (TG) и увеличава HDL-C. Независимо дали се прилага еднократно или двукратно дневно, доза-отговор (липидо-понижаване) се постига от 1 до 2 седмици след началото на терапията.

Прогресираща атеросклероза и клинични сърдечно-съдови инциденти

Правастатин монотерапия е ефективна в редуциране на прогрессиращата атеросклероза и честотата на сърдечно-съдовите инциденти в две контролирани изследвания при пациенти със средна хиперхолестеролия и атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания.

Изследването "Ограничаване на атеросклерозата на коронарните артерии с Правастатин" (PLAC I) е с продължителност 3 години, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово. Включени са 408 болни със средна хиперхолестеролия (изходни нива средно LDL-C=163 mg/dl, общ холестерол=231 mg/dl) и коронарни сърдечно-съдови заболявания. Правастатин монотерапия води до значително намаляване степента на стесняване лумена на артериите, определено чрез количествена ангиография. В проспективни планирани анализи на клиничните събития, наблюдавани 90 дни след началото на терапията за постигане на максимален липидопонижаващ ефект, лечението с правастатин е довело до 74% редуция на честотата на миокардните инфаркти (фатални и не-фатални) ($p=0.006$) и 62% редуция на комбинираните критерии при оценка на ефекта от терапията при не-фаталните миокардни



инфаркти или при всички смъртни случаи ($p=0.02$). За цялата продължителност на изследването, честотата на миокардните инфаркти (фатални и не-фатални) се намалява с 60% ($p=0.0498$).

Изследването “Ограничаване на атеросклерозата на каротидните артерии с Правастатин” (PLAC II) с продължителност 3 години, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано е включвало 151 болни със средна степен на хиперхолестеролемия (изходни нива средно за LDL-C=164 mg/dl, общ холестерол= 234 mg/dl) и атеросклероза на коронарната и каротидна артерии. Правастатин значително е намалял степента на прогресиране на атеросклерозата в общата каротидна артерия измерено чрез В- ултразвук. При болните, лекувани с правастатин, е наблюдавано редуциране в 80% на честотата на миокардния инфаркт (фатален и не-фатален) [$p=0.018$] и 61% редукция на комбинираните критерии за оценка на ефекта от терапията на нефатален миокарден инфаркт или всички случаи на смърт [$p=0.049$].

При анализа на смесените данни от сърдечно-съдовите събития в PLAC I и PLAC II, лечението с правастатин е свързано с 63% редукция в честотата на инцидентите от миокарден инфаркт (фатален и нефатален) [$p=0.003$] и 52% редукция на комбинираните критерии за оценка на ефекта от терапията на нефаталните миокардни инфаркти или всички случаи на смърт [$p=0.009$].

Профилактика на коронарни сърдечно-съдови заболявания

Липостат е ефективен в редуциране на риска от коронарни сърдечно-съдови заболявания, смърт (фатален миокарден инфаркт и внезапна смърт) плюс не-фатален миокарден инфаркт и за подобряване на преживяемостта при хиперхолестеролемични болни без предхождащ миокарден инфаркт.



The West of Scotland Study (WOS) е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване сред 6595 пациенти мъже (45-66 години) със средна до тежка степен на хиперхолестеролемия (LDL-C = 156-254 mg/dl [4-6.6 mmol/l]), без предхождащ миокарден инфаркт. Пациентите са лекувани със стандартна терапия, включваща диета и правастатин (N= 3302) или плацебо (N= 3293) със средна продължителност 4.8 години. Изследването е планирано за оценка на ефекта от правастатин върху фаталните и нефатални коронарни заболявания. Правастатин значително редуцира риска от сърдечно-съдова смърт плюс нефатален миокарден инфаркт с 31% (p=0.0001). Ефектът върху честотата на тези кумулативни сърдечно-съдови събития се установява не по-рано от 6 месеца от началото на заболяването. Тази редукция е еднаква и значителна върху LDL - холестерола при изследваните възрастови групи. Наблюдавано е значително намаление с 32% (p=0.03) на общата смъртност от сърдечно-съдови заболявания. Когато се коригират и основните рискови фактори се наблюдава 24% (p=0.039) намаление на общата смъртност сред болните, лекувани с правастатин. Няма статистически значими разлики между двете групи в смъртността от сърдечно-съдови инциденти, включително смъртността, причинена от карциноми. Правастатин също така намалява смъртността при миокардните реваскуларизационни процедури (коронарно артериален байпас и коронарна ангиопластика) с 37% (p=0.09) и коронарна ангиография с 31% (p=0.007).

Миокарден инфаркт

ЛИПОСТАТ е ефективен при намаляване риска от фатални коронарни инциденти и нефатален миокарден инфаркт и намаляване



честотата на инфарктите при пациенти с предишен миокарден инфаркт и средни нива на серумния холестерол.

В изследването на Cholesterol and Recurrent Events Study (CARE), ефектът на правастатин върху смъртта при коронарни инциденти и нефатален миокарден инфаркт е оценен при 4159 мъже и жени с нормален серумен холестерол (начално ниво на общ-С = 209 mg/dl) и прекарали инфаркт 3-20 месеци преди това. Пациентите в това двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване са участвали средно в продължителност от 4.9 години. Лечението с правастатин значимо намалява честотата на рецидивиращите коронарни инциденти (сърдечно-съдова смърт или нефатален миокарден инфаркт) с 24% ($p=0.003$). Намаляването на риска за тези комбинирани крайни точки на оценка е значимо при мъже и жени. Рискът от подлагане на ревакуларизационни процедури (коронарно артериален байпас или подкожна транслуминална коронарна ангиопластика) значимо намалява с 27% ($p<0.0010$) при лекуваните с правастатин пациенти. Правастатин също така значимо намалява риска от инсулт с 32% ($p=0.032$) и от комбинация с инсулт или преходен исхемичен инцидент с 26% ($p=0.025$).

5.3. Предклинични данни за безопасност

При орално въвеждане на мишки в дози от 10 до 100 мг/кг правастатин дневно в продължение на 22 месеца не е бил доказан карциногенен потенциал. При орално въвеждане на плъхове в продължение на 2 години е било наблюдавано статистически значимо повишение на честотата на поява на хепатоцелуларен карцином при мъжки плъхове при доза 100 мг/кг правастатин дневно (125 пъти максималната доза при човека). Тези изменения не са били установени при мъжки плъхове, третиран с 40 мг/кг дневно (50 пъти препоръчаната доза при човека) или с по-ниски дози, както и при женски плъхове при всички изследвани дози.



При шест токсикологични изследвания *in vitro*, извършени с правастатин, не са намерени данни за мутагенен потенциал на хромозомно и генно ниво.

При изследване върху плъхове с дневни дози 500 мг/кг (625 пъти максималната доза при човека) правастатин не е имал неблагоприятно въздействие върху фертилитета или общата репродукция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Lactose EP

Povidone EP

Microcrystalline Cellulose EP

Croscarmellose Sodium EP

Magnesium Stearate EP

Magnesium Oxide EP

Yellow Ferric Oxide

Purified water USP

6.2. Несъвместимости

Няма указани.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при 25°C. Да се пази от светлина и влага.

6.5. Данни за опаковката

Блистерна опаковка алуминий PVC/PVDC – по 10 табл. в блистер,
3 блистера в картонена опаковка.

6.6. Указание за употреба

Няма специални указания.

7. Име и адрес на производителя

Bristol-Myers Squibb S.A



P.O.Box 19, Rue du Dr Gilles
28231 Epernon Cedex, France

8. Притежател на разрешението за употреба
Bristol-Myers Squibb Co - 345, Park Avenue NY 10154-0037 - USA
9. Дата на последна редакция на текста
Април 1999г.

