

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Правастатин Унифарм 20 mg таблетки  
Pravastatin Unipharm 20 mg tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа активно вещество правастатин натрий (pravastatin sodium) 20 mg.  
Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бяла до почти бяла на цвят, плоска, с фасета и делителна черта, с диаметър 10 mm.  
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

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

- *Хиперхолестеролемия*

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

- *Първична профилактика*

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

- *Вторична профилактика*

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

- *Посттрансплантационно лечение*

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

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

#### Възрастни

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

#### *Хиперхолестеролемия*

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

Терапевтичната доза се уточнява за всеки пациент индивидуално и зависи от терапевтичния отговор и поносимост към лекарството.

#### *Първична и вторична кардиоваскуларна профилактика*

Установената начална и поддържаща профилактична доза е 40 mg дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20030235
Разрешение № .....	BB/MA/MP-51 687
Одобрение № .....	21-06-2018



#### Посттрансплантационно лечение

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

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

#### Деца

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

#### Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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

#### Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

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

#### Съпътстващо лечение

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

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

#### Начин на приложение

Приема се перорално веднъж дневно, за предпочитане вечер, преди или по време на хранене.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Активно чернодробно заболяване или трайно повишение на функционалните чернодробни тестове (вж. т. 4.4);
- Бременност и кърмене (вж. т. 4.6).

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

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

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

#### Чернодробни нарушения

Както и при употребата на други липидопонижаващи продукти, правастатин може да предизвика умерено повишаване на стойностите на трансаминазите. В повечето случаи стойностите им се връщат до изходните без прекъсване на лечението. Необходимо е специално внимание и прекратяване на терапията при пациенти с трайно повишаване на ALT/ALP до 3 пъти над референтните стойности или тяхното персистиране.

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

#### Мускулни нарушения



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

Статиновата терапия временно се прекратява при стойности на СК 5 пъти над нормата и при наличие на тежка клинична симптоматика. Много рядко (в около 1/100 000 случая годишно) се наблюдава рабдомиолиза с или без бъбречна недостатъчност. Рабдомиолизата е тежко и потенциално фатално нарушение на скелетната мускулатура, което може да се развие по всяко време на лечението. Характеризира се с масивна мускулна деструкция, свързана основно с повишаване на стойностите на СК до 30-40 пъти над нормата и развитие на миоглобинурия. Рискът от развитие на мускулни нарушения и тяхната тежест по време на статиновата терапия се повишава при едновременно приложение на други продукти. Прилагането на фибрати като монотерапия понякога е свързано с развитие на миопатия. Комбинираното лечение със статини и фибрати трябва да се избягва. Съвместното прилагане на никотинова киселина и статини трябва да става с повишено внимание.

По време на или след лечение с някои статини е имало съобщения за много редки случаи на имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

Рискът от развитие на миопатия се повишава при прилагане на статини с инхибитори на цитохром Р450. Това може да доведе до фармакокинетични взаимодействия, недокументирани за правастатин.

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

#### *Изследване на СК и интерпретация*

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

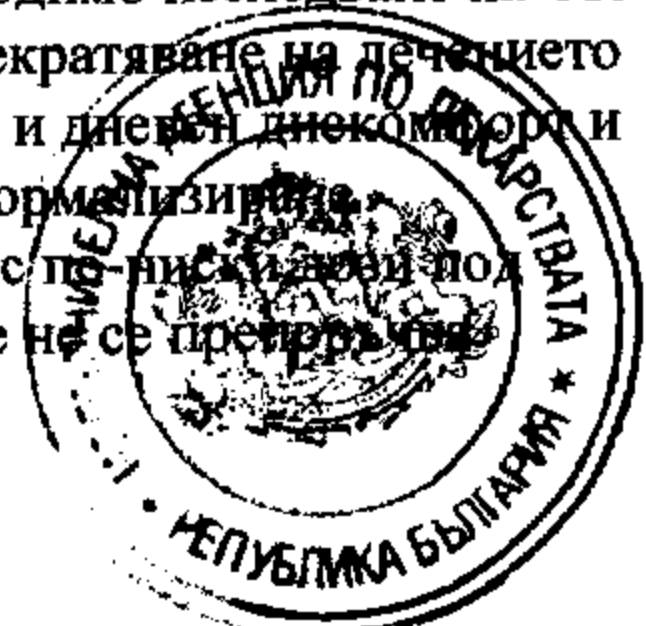
#### *Преди започване на лечението*

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

#### *По време на лечението*

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за поява на мускулни болки, повишена чувствителност на мускулите, слабост и крампи. В тези случаи е необходимо изследване на СК и при 5-кратно повишаване лечението с правастатин се прекратява. Прекратяване на лечението трябва да се има предвид и при поява на тежка мускулна симптоматика и дневен дискомфорт и при СК нива по-ниски от 5-кратните. При изчезване на симптомите и нормализиране на стойностите на СК може да бъде обсъдено продължаване на лечението с по-ниски дози под строг лекарски контрол. При съмнение за вродено мускулно заболяване не се препоръчва повторно започване на лечението.

#### Интерстициални белодробни болести



Съобщава се за изолирани случаи на интерстициални белодробни заболявания при продължително лечение с някои статини (вж. т. 4.8). Клиничните симптоми са: диспнея, непродуктивна кашлица и промяна в общото състояние (умора, загуба на тегло, температура). При съмнение за развитие на интерстициално белодробно заболяване лечението със статини трябва да се преустанови.

#### Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като терапевтичен клас повишават нивото на кръвната захар. При някои пациенти с висок риск за развитие на диабет, нивото на хипергликемията достига стойности, при които се изисква противодиабетно лечение. Този риск се компенсира от действието на статините, които понижават кардиоваскуларния риск, поради което рискът за развитие на диабет не трябва да бъде причина за спиране на лечението с този клас лекарства. Пациентите в риск (с глюкоза в кръвта, измерена на гладно от 5.6 до 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) следва да се проследяват както клинично, така и биохимично в съответствие с националните указания.

#### Помощни вещества

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

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

#### Фибрати

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

#### Холестирамин/колестипол

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

#### Циклоспорин

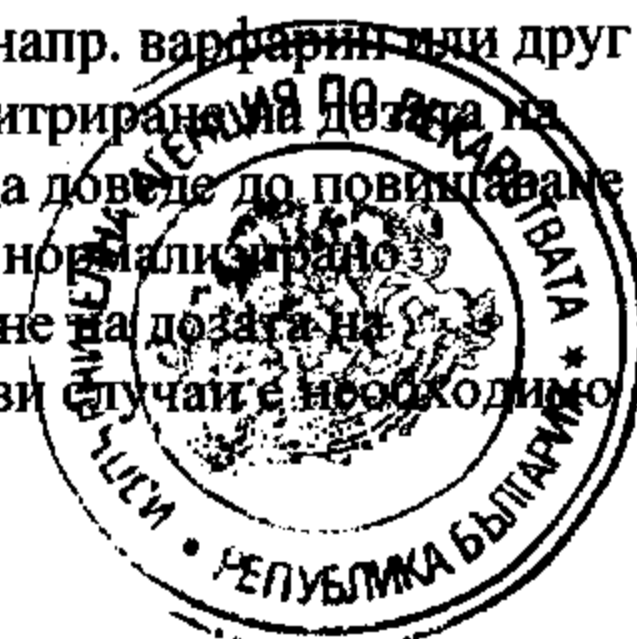
Едновременното прилагане на правастатин с циклоспорин води до приблизително 4-кратно увеличаване на системната бионаличност на правастатин. Препоръчва се биохимично и клинично проследяване на такива пациенти (вж. т. 4.2).

#### Варфарин и други перорални антикоагуланти

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

#### Антагонисти на витамин К

При пациенти на съпътстваща терапия с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант), започване на лечението или възходящо титриране на правастатин (или друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата), може да доведе до повишаване на стойността на INR (International Normalized Ratio или международно нормализирано отношение). Прекратяването на лечението или низходящото титриране на правастатин, може да доведе до понижаване стойността на INR. В тези случаи е необходимо адекватно проследяване на INR.



#### Продукти, които се метаболизират от цитохром P450

Правастатин не се метаболизира от системата цитохром P450, поради което не се очакват неблагоприятни клиничнозначими лекарствени взаимодействия на това ниво.

Не са наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия на правастатин и някои продукти, субстрати или инхибитори на CYP3A4 като дилтиазем, верапамил, интраконазол, протеазни инхибитори, сок от грейпфрут и инхибитори на CYP2C9 като флуконазол.

#### Еритромицин и кларитромицин

В едно от две проучвания за взаимодействие на правастатин и еритромицин е наблюдавано значително повишаване на AUC (70%) и C<sub>max</sub> (121%). В подобно проучване с кларитромицин е наблюдавано значително повишаване на AUC (110%) и C<sub>max</sub> (127%). Въпреки че промените са малки, трябва да се подхожда с внимание при едновременно приложение на правастатин с еритромицин или кларитромицин.

#### Други

Никотинова киселина, аспирин, антиацидни лекарства (приложени 1 час преди правастатин), циметидин или пробукол не оказват съществено влияние върху бионаличността на правастатин и не се очакват съществени промени в терапевтичния му ефект при едновременното им приложение с него.

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

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

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 синтеза на холестерола по време на бременност е свързано с риск от увреждане на плода (вж. т. 4.3).

#### Кърмене

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

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

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Честотата на НЛР е представена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

#### Нарушения на нервната система

*Нечести:* замаяност, главоболие, нарушения на съня, включително безсъние.

#### Нарушения на очите

*Нечести:* зрителни нарушения (включително замъглено виждане и диплопия).

#### Стомашно-чревни нарушения

*Нечести:* диспепсия/хиперацидитет, коремни болки, гадене, повръщане, констипация, диария, флатуленция.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Нечести:* сърбеж, обрив, уртикария, нарушения на окосмяването (включително алопеция).

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

*Нечести:* нарушения в уринирането (дизурия, никтурия, полакиурия).





### Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

*Нечести:* сексуални дисфункции.

### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

*Нечести:* лесна уморемост.

### ***НЛР от клинични проучвания***

Скелетна мускулатура: в клиничните проучвания се съобщава за мускулноскелетни болки, миалгия, артралгия, крампи, мускулна слабост и повишаване нивата на СК. Честотата на миалгията (1,4% с правастатин срещу 1,4% с плацебо), мускулна слабост (0,1% правастатин < 0,1% плацебо) и покачване на нивата на СК > 3 пъти от изходните стойности и 10 пъти от изходните стойности в CARE, WOSCOP и LIPID са сходни с тези на плацебо (1,6% правастатин срещу 1,6% плацебо и 1,0% правастатин срещу 1,0% плацебо респективно).

Ефекти върху черния дроб: в клинични проучвания се съобщава за повишаване на стойностите на чернодробните трансминази. В три продължителни, плацебо-контролирани клинични изпитвания са установени значителни повишавания на ASAT и ALAT > от 3 пъти над изходните стойности. Те са били с еднаква честота ( $\leq 1,2\%$ ) при двете наблюдавани групи пациенти.

### ***Постмаркетингови данни***

В постмаркетинговото наблюдение са регистрирани следните НЛР:

#### Нарушения на имунната система

*Много редки:* реакции на свръхчувствителност (анафилаксия, ангиоедем, лупус-подобен синдром).

#### Нарушения на ендокринната система

*С неизвестна честота:* захарен диабет

#### Нарушения на нервната система

*Много редки:* периферна полиневропатия (особено при дълготрайно лечение), парестезии.

#### Стомашно-чревни нарушения

*Много редки:* панкреатит.

#### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*С неизвестна честота:* дерматомиозит.

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

*Много редки:* рабдомиолиза, понякога свързана с остра бъбречна недостатъчност в резултат на миоглобинурия, миопатия (вж. т. 4.4). Съобщават се изолирани случаи на сухожилни увреждания и в редки случаи усложнени с руптура.

*С неизвестна честота:* имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).

#### Хепатобилиарни нарушения

*Много редки:* иктер, хепатит, фулминантна хепатална некроза.

### ***Следните нежелани ефекти могат да бъдат наблюдавани при лечение с някои статини:***

- кошмари;
- загуба на памет;
- депресия;
- изолирани случаи на интерстициални белодробни заболявания при продължителна терапия (вж. т. 4.4).
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза в кръвта, измерена на гладно  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. "Св. Кирил и Методий" № 8; 1303 София; тел.: +35 928903417; уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**



При приемане 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 общоприетите мерки за по-бързото елиминиране на нерезорбираното количество от продукта и за поддържане на жизнено-важните функции на пациента.

## 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

Правастатин осъществява своето понижавачо липидите действие по два основни механизма:

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

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Бързо се резорбира при перорално приложение в еднократна доза под формата на натриева сол. Приблизително 34% от приетата доза се резорбира, като абсолютната бионаличност на лекарството е сравнително ниска – 17%. Претърпява в значителна степен *first pass* ефект (около 66%). Черният дроб е основният таргетен орган на действие на продукта, както и основен орган за синтез на холестерол и клирънс на LDL-холестерол. *In vitro* изследванията показват, че правастатин се транспортира главно в хепатоцитите и в много по-ниска степен в останалите клетки. Във връзка с изразения *first pass* ефект, плазмените концентрации на правастатин имат ограничено значение за прогнозиране на липидо-понижавачия му ефект.

Пик на плазмената концентрация се наблюдава между 0,6 – 1,6 часа. При приложение в дози 10, 20, 40 mg плазмените концентрации са съответно 9,1; 26,5; 45,8 g/l.

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

#### Разпределение

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

#### Биотрансформация





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

#### Елиминиране

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

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

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

#### Рискови популации

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

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

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

Правастатин се отнася към практически нетоксичните вещества. Средната летална доза / $LD_{50}$ / при изпитване на мишки при пероралното приложение на правастатин превишава 1 g/kg тегло. Проведените изпитвания за тератогенност и ембриотоксичност не са показали нарушения в процесите на оплождане и развитието на потомството при третиране на експерименталните животни с правастатин в дози, значително превишаващи терапевтичните – 20, 50, 200 до 1 000 mg/kg тегло на плъхове и 50 mg/kg тегло на зайци.

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

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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



Да се съхранява в оригиналната опаковка, на защитено от светлина и влага място.  
Да се съхранява под 25°C.  
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.  
Да не се замразява!

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

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

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

Няма специални изисквания.

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

СОФАРМА АД  
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20030235

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

31.03.2003

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

Февруари 2018 г.

