

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ливазо

Регистрационный номер: ЛП-002855

Торговое наименование: Ливазо

Международное непатентованное наименование: питаваастатин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку:

	1 мг	2 мг	4 мг
<i>Действующее вещество:</i>			
Питаваастатин кальция (эквивалентно питаваастатину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
<i>Вспомогательные вещества:</i>			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипролоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипромеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
<i>Пленочная оболочка:</i>			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия ¹	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг

¹Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:

Гипромеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном срезе ядро белого цвета. На одной стороне таблетки - гравировка «КС», на другой - гравировка «1», «2» или «4», в соответствии с дозировкой.

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство – ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор.

Код АТХ: C10AA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Питавастатин - конкурентный ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А) редуктазы, фермента, катализирующего начальную стадию синтеза холестерина – образование мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой начальную стадию синтеза холестерина, то применение питавастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме. Доказана эффективность препарата Ливазо в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХС) в плазме крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и аполипопротеина В (Апо-В), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А1 (Апо-А1) (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Реакция на дозу у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (откорректированное среднее значение процентного изменения по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС ЛПНП	ОХС*	ХС ЛПВП	ТГ	Апо-В	Апо-А1
Плацебо	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 мг	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 мг	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 мг	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*неоткорректированное

При лечении первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) дислипидемии, при назначении терапевтических доз, питавастатин достоверно снижал концентрацию ХС ЛПНП, ОХС, ХС не-ЛПВП, ТГ и Апо-В и повышал концентрацию ХС

ЛПВП и Апо-А1. Уменьшалось соотношение ОХС/ХС ЛПВП и Апо-В/Апо-А1. При применении препарата Ливазо в дозе 2 мг достигалось снижение концентрации ХС ЛПНП на 38-39%, и на 44-45% - при применении дозы 4 мг. В большинстве случаев при назначении дозы 2 мг, достигался целевой уровень ХС ЛПНП по рекомендациям Европейского общества атеросклероза (EAS).

При лечении пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией при назначении препарата Ливазо в дозе 1, 2 или 4 мг значения ХС ЛПНП уменьшались на 31%, 39,0% и 44,3% соответственно. Целевой уровень, установленный EAS, был достигнут у 90% пациентов.

При лечении пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией в сочетании с 2 или более факторами сердечно-сосудистого риска, или смешанной дислипидемией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, около 80% пациентов достигали целевых показателей ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПНП в этих группах пациентов снижался на 44% и 41% соответственно.

Атеросклероз

При лечении пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования, назначение питавастатина в дозе 4 мг на протяжении 8-12 месяцев приводило к уменьшению объема коронарных бляшек приблизительно на 17% и сопровождалось обратным развитием ремоделирования сосудистой стенки (от 113,0 до 105,4 мм³).

Сахарный диабет

У пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе при назначении препарата Ливазо в дозах 1 мг/сут или 2 мг/сут в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, впервые выявленный сахарный диабет развивался реже, чем у пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию: 39,9% против 45,7% на протяжении периода 2,8 года, отношение рисков составило 0,82.

Данные мета-анализа безопасности питавастатина в отношении риска развития сахарного диабета продемонстрировали нейтральный эффект препарата Ливазо в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета.

Популяция пациентов детского возраста

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии (уровень ХС ЛПНП в плазме крови натощак ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и

дополнительными факторами риска) назначение питавастатина в дозе 1 мг, 2 мг, 4 мг один раз в сутки в течение 12 недель позволило снизить уровень ХС ЛПНП на 23,5%, 30,1% и 39,3% соответственно.

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии, принимавших питавастатин 52 недели, среднее значение ХС ЛПНП снизилось до 37,8%. 47 пациентов (42,0%) достигли целевого значения ХС ЛПНП <130 мг/дл и 23 пациента (20,5%) достигли оптимального значения ХС ЛПНП <110 мг/дл. Снижение среднего значения ХС ЛПНП составило 40,2% в группе пациентов 6-10 лет (n=42), 36,7% в группе 10-16 лет (n=61) и 34,5% в группе 16-17 лет (n=9). Ответ пациентов на терапию питавастатином не зависел от пола пациента. Средний уровень ОХС снизился на 29,5%, а средний уровень ТГ снизился на 7,6% к концу исследования.

ВИЧ популяция

Влияние питавастатина и других статинов на уровень ХС ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией снижено или данное лечение сопоставимо с лечением пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, не имеющих ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших 4 мг питавастатина 1 раз в сутки, уровень ХС ЛПНП снизился на 31% через 12 недель и на 30% через 52 недели терапии.

Фармакокинетика

Всасывание

Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема препарата. Прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} питавастатина в плазме крови снижается на 43% при совместном приеме с жирной пищей, но площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) остается неизменной. Неизмененный препарат подвергается кишечно-печеночной рециркуляции и хорошо абсорбируется из тощей и подвздошной кишки. Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51%.

Распределение

Более 99% питавастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Средний объем распределения составляет 133 л. Питавастатин активно проникает в гепатоциты при помощи транспортных белков.

ОАТР1В1 и ОАТР1В3. АUC варьирует в пределах 4-кратного увеличения от минимального до максимального значения. Питавастатин не является субстратом для Р-гликопротеина.

Метаболизм

В плазме содержится в основном неизмененный питавастатин. Основным метаболитом является неактивный лактон, который образуется из конъюгата питавастатин глюкуронида эфирного типа с участием УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT1A3 и 2B7). Цитохром Р450 влияет на метаболизм питавастатина минимально. Изофермент CYP2C9 (и в меньшей степени изофермент CYP2C8) участвуют в метаболизме питавастатина до второстепенных метаболитов.

Выведение

Питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается кишечечно-печеночной рециркуляции, обеспечивающей его длительный эффект. Менее 5% питавастатина выводится почками. Период полувыведения из плазмы варьирует от 5,7 часов (однократный прием) до 8,9 часов (в равновесном состоянии), среднее значение клиренса составляет 43,4 л/час после однократного приема внутрь.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пожилые пациенты: при оценке фармакокинетики питавастатина у пожилых пациентов старше 65 лет АUC питавастатина была в 1,3 раза выше. Это не повлияло на эффективность или безопасность.

Печеночная недостаточность: у пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) АUC была в 1,6 раз выше, чем у здоровых добровольцев, в то время как у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) АUC была в 3,9 раз выше. При выраженном нарушении функции печени применение питавастатина противопоказано.

Почечная недостаточность: у пациентов с умеренной почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе, отмечалось увеличение АUC в 1,8 раз и 1,7 раз, соответственно.

Половые различия: отмечено увеличение АUC у женщин по сравнению с мужчинами в 1,6 раз в исследовании здоровых добровольцев, что никак не сказывалось на эффективности и безопасности препарата Ливазо.

Расовая принадлежность: у здоровых добровольцев японской и европеоидной популяции с учетом возраста и массы тела различий в фармакокинетике питавастатина не выявлено.

Популяция пациентов детского возраста: фармакокинетические данные относительно применения у детей и подростков ограничены. Выборочный отбор образцов выявил дозозависимую динамику концентрации питавастатина в плазме крови через 1 час после

приема дозы. Также отмечалось, что концентрация питавастатина через 1 час после приема дозы была (обратно пропорционально) связана с массой тела и могла быть выше у детей, чем у взрослых.

Показания к применению

Препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам).
- Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Миопатия.
- Одновременный прием циклоспорина.
- Беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста.
- Возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась).

С осторожностью

При наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет.

Препарат Ливазо не должен применяться совместно с препаратами фузидовой кислоты (внутри или инъекционно) или в течение 7 дней после их отмены.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Питавастатин выводится с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В настоящее время данные отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, таблетки необходимо проглатывать целиком.

Препарат Ливазо можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Предпочтителен прием таблетки в одно и то же время суток. В соответствии с циркадным ритмом липидного обмена терапия статинами, как правило, более эффективна вечером. До начала и в процессе лечения пациенты должны придерживаться гипохолестеринемической диеты.

Обычная начальная доза препарата составляет 1 мг один раз в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от уровня ХС ЛПНП, целей терапии и ответа пациента на лечение. Дозу препарата корректируют с интервалами не менее 4 недель. Максимальная суточная доза – 4 мг.

Пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени: рекомендована максимальная суточная доза 2 мг.

Пациенты с нарушением функции почек: при нарушении функции почек легкой степени тяжести (желательно объективно оценить данную степень с отражением клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации) препарат Ливазо следует применять с осторожностью. Данные по применению максимальной суточной дозы препарата 4 мг при нарушениях функции почек любой степени тяжести ограничены, поэтому назначать максимальную суточную дозу 4 мг необходимо только при тщательном контроле функции почек после постепенного повышения дозы. Не рекомендуется назначать максимальную суточную дозу 4 мг пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек; при тяжелой почечной недостаточности рекомендуется рассмотреть ограничение максимальной суточной дозы до 2 мг.

Пациенты пожилого возраста: коррекция дозы не требуется.

Пациенты детского возраста

Дети и подростки старше 6 лет:

Применение препарата Ливазо у детей возможно только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт лечения гиперлипидемии и назначения статинов в детском возрасте.

У детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией стандартная начальная доза составляет 1 мг один раз в сутки. Дозу препарата корректируют с интервалами не менее 4 недель. Доза должна подбираться индивидуально в соответствии с уровнем ХС ЛПНП, целью терапии и ответом пациента на лечение.

У детей от 6 до 9 лет максимальная суточная доза составляет 2 мг.

У детей от 10 лет и старше максимальная суточная доза составляет 4 мг.

Дети до 6 лет:

Безопасность и эффективность препарата Ливазо для детей до 6 лет не изучалась.

Побочное действие

В контролируемых клинических исследованиях при приеме рекомендованных доз менее 4% пациентов, получавших лечение препаратом Ливазо, были исключены из исследования в связи с развитием нежелательных явлений. Самой часто сообщаемой нежелательной реакцией была миалгия.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие нежелательные реакции:
очень часто: ≥ 10 , часто: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко: от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко: $< 1/10000$ и частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия

Нарушения психики

Часто: нарушение сна (бессонница)

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль

Нечасто: головокружение, нарушение вкуса, сонливость

Частота неизвестна: миастения гравис

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: снижение остроты зрения

Частота неизвестна: глазная миастения

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Нечасто: звон в ушах

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор, диарея, диспепсия, тошнота

Нечасто: боли в животе, сухость во рту, рвота

Редко: глоссодиния, острый панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы)

Редко: холестатическая желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд, сыпь

Редко: крапивница, эритема

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто: миалгия, артралгия

Нечасто: мышечные спазмы

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: поллакиурия

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: астения, недомогание, утомляемость, отек периферический

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях после приема препарата Ливазо наблюдалось увеличение активности креатинкиназы в 3 раза выше ВГН у 49 пациентов из 2800 (1,8%). Уровни превышения ВГН в 10 раз и более с сопутствующими мышечными симптомами отмечались редко и наблюдались только у одного пациента из 2406 пациентов, получавших 4 мг препарата Ливазо (0,04%) в программе клинических исследований.

Популяция пациентов детского возраста

В базу данных по клинической безопасности включены данные по безопасности 142 пациентов детского возраста, получавших питавастатин, среди которых 87 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 55 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет. Всего 91 пациент принимал питавастатин в течение 1 года, 12 пациентов принимали питавастатин в течение 2,5 лет, и 2 пациента - в течение 3 лет. Менее 3% пациентов, получавших лечение питавастатином, были исключены из исследования из-за нежелательных явлений. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями, связанными с питавастатином, в программе клинических испытаний являлись головная боль (4,9%), миалгия (2,1%) и боли в области живота (4,9%). На основе доступных данных, частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций, предполагается, являются одинаковыми как для детей и подростков, так и для взрослых.

Опыт постмаркетингового применения

В двухлетнем проспективном постмаркетинговом наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, большинство из 20000 включенных пациентов получали питавастатин в дозе 1 или 2 мг, но не 4 мг. У 10,4% пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, в возникновении которых нельзя исключить причинную связь с приемом питавастатина, и 7,4% пациентов прекратили лечение в связи с развитием нежелательных явлений. Частота возникновения миалгии составляла 1,08%. Большинство нежелательных явлений были легкими. На протяжении 2-х лет частота нежелательных явлений была выше у пациентов, имевших в анамнезе лекарственную аллергию (20,4%) или заболевание печени или почек (13,5%).

Нежелательные реакции и частота их возникновения, наблюдавшиеся в проспективном постмаркетинговом исследовании, но не в международных контролируемых клинических исследованиях, при применении питавастатина в рекомендуемых дозах, приведены ниже.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: нарушение функции печени, заболевание печени

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Редко: миопатия, рабдомиолиз

В постмаркетинговом исследовании были два сообщения о рабдомиолизе, с необходимостью госпитализации (0,01% пациентов).

Кроме того, имеются спонтанные сообщения об эффектах со стороны опорно-двигательного аппарата, включающие миалгию и миопатию у пациентов, получавших Ливазо, во всех рекомендуемых дозах. Были также получены сообщения о случаях рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью и без нее, в том числе, о рабдомиолизе с летальным исходом.

Были также получены спонтанные сообщения о следующих нежелательных явлениях (частота основана на случаях, наблюдаемых в постмаркетинговых исследованиях):

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: гипестезия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: дискомфорт в животе

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Частота неизвестна: ангионевротический отек

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: волчаночноподобный синдром

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Редко: гинекомастия

Нежелательные явления при применении других статинов:

- нарушение сна, включая кошмарные сновидения
- потеря памяти
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- в исключительных случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении
- сахарный диабет: частота возникновения зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе)

Передозировка

Специфического лечения при передозировке нет.

Следует проводить симптоматическую терапию и поддерживающие мероприятия (при необходимости), контролировать активность КФК и функцию печени. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты человека многочисленными печеночными транспортерами (включая транспортный полипептид органических анионов [OATP]), которые могут быть включены в некоторые из следующих взаимодействий.

Циклоспорин: одновременный прием однократной дозы циклоспорина с питавастатином в равновесном состоянии приводит к 4,6-кратному увеличению AUC питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние питавастатина неизвестно. Препарат Ливазо противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

Эритромицин: одновременный прием эритромицина с питавастатином приводит к 2,8-кратному увеличению AUC питавастатина. Рекомендовано временное прекращение приема питавастатина во время лечения эритромицином или другими антибиотиками группы макролидов.

Гемфиброзил и другие фибраты: в редких случаях монотерапию фибратами связывали с развитием миопатии. Одновременное применение фибратов со статинами связывали с увеличением частоты возникновения миопатии и рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении питавастатина с фибратами. В исследованиях фармакокинетики одновременное применение питавастатина с гемфиброзилом приводило к 1,4-кратному увеличению AUC питавастатина, а с фенофибратом – к 1,2-кратному увеличению AUC питавастатина.

Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах): исследование взаимодействия при лечении питавастатином и никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) не проводилось. Применение никотиновой кислоты в монотерапии связывали с развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому при одновременном применении с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) препарат Ливазо следует назначать с осторожностью.

Фузидовая кислота: риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае совместного применения с препаратами фузидовой кислоты (внутри или инъекционно) и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический,

фармакокинетический либо их сочетание) по-прежнему неизвестен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих данную комбинацию. В случае если необходимо лечение препаратами фузидовой кислоты, терапию препаратом Ливазо следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой.

Глекапревир и пибрентасвир: одновременное применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и комбинации глекапревир/пибрентасвир может привести к повышению плазменных концентраций ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Препарат Ливазо не изучался в отношении данного взаимодействия, однако существует вероятность такого взаимодействия. В начале лечения комбинацией глекапревир/пибрентасвир рекомендуется назначить наименьшую дозу препарата Ливазо и проводить клинический мониторинг состояния пациентов, получающих эти препараты.

Рифампицин: одновременное назначение с питавастатином привело к 1,3-кратному увеличению AUC питавастатина вследствие снижения накопления в печени.

Ингибиторы протеазы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: совместное одновременное применение лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, атазанавира или эфавиренза с питавастатином привело к незначительным изменениям AUC питавастатина.

Эзетимиб и его глюкуронидный метаболит ингибируют всасывание пищевого и билиарного холестерина. Одновременное применение питавастатина не оказывало влияния на плазменные концентрации эзетимиба или его глюкуронидного метаболита, и эзетимиб не оказывал влияния на плазменные концентрации питавастатина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: исследования взаимодействия с итраконазолом и грейпфрутовым соком, известными ингибиторами изофермента CYP3A4, не выявили клинически значимого воздействия на плазменные концентрации питавастатина.

Дигоксин, известный субстрат Р-гликопротеина (Pgp), не взаимодействует с питавастатином. При совместном применении не отмечено существенных изменений концентраций питавастатина или дигоксина в плазме крови.

Варфарин: равновесное состояние фармакокинетики и фармакодинамики (МНО [Международное нормализованное отношение] и ПВ [протромбиновое время]) варфарина у здоровых добровольцев не изменялось при совместном применении варфарина с питавастатином в дозе 4 мг ежедневно. Тем не менее, как и при применении других статинов, у пациентов, получающих варфарин, при добавлении к лечению питавастатина следует контролировать ПВ и МНО.

Популяция пациентов детского возраста

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились только у взрослых пациентов. Степень взаимодействия для популяции пациентов детского возраста неизвестна.

Особые указания

Воздействие на мышечную ткань

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), существует вероятность развития миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолиза. Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых мышечных симптомах. Активность КФК следует определять у любого пациента, принимающего статины и сообщаящего о мышечной боли, болезненности мышц при пальпации или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой.

Активность КФК не следует определять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин повышения КФК, которые могут исказить результат. При повышении активности КФК (в 5 раз выше ВГН) в течение 5-7 дней следует выполнить контрольный анализ.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время лечения или при прекращении приема статинов. ИОНМ клинически проявляется в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену статинов.

Препарат Ливазо не следует применять совместно с препаратами фузидовой кислоты (внутрь или инъекционно) или в течение 7 дней после прекращения лечения препаратами, содержащими фузидовую кислоту. В случае пациентов, для которых применение препаратов фузидовой кислоты является необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения препаратами фузидовой кислоты. Были отмечены случаи рабдомиолиза (включая несколько летальных исходов) у пациентов, принимавших одновременно препараты фузидовой кислоты и статины. Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью в случае развития у них любых симптомов, которые характеризуются мышечной слабостью, болями или болезненной чувствительностью мышц.

Терапия статинами может быть возобновлена спустя семь дней после введения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение препаратов фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о совместном применении препарата Ливазо и фузидовой кислоты

следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

До лечения

Как и все статины, препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим предрасполагающие факторы развития рабдомиолиза. Следует определить активность КФК для установления контрольного исходного значения в следующих случаях:

- почечная недостаточность,
- гипотиреоз,
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний,
- предшествующий анамнез мышечной токсичности при лечении фибратами или другими статинами,
- наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем,
- пациентам старше 70 лет с другими предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза.

В таких случаях рекомендован клинический мониторинг и сопоставление риска и пользы применения препарата. Лечение препаратом Ливазо не следует начинать, если активность КФК в 5 раз превышает ВГН.

Во время лечения

Следует рекомендовать пациенту немедленно сообщать врачу о возникновении мышечной боли, слабости или судорогах. Следует определить активность КФК и прекратить лечение, если активность КФК повышена (в 5 раз выше ВГН). Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения при возникновении тяжелых мышечных симптомов, даже если активность КФК не превышает ВГН в 5 раз. При разрешении симптомов и возвращении активности КФК к норме может быть рассмотрен вопрос о повторном назначении препарата Ливазо в дозе 1 мг при соблюдении тщательного контроля.

Воздействие на печень

Как и все статины, препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени, или пациентам, регулярно употребляющим избыточное количество алкоголя. Перед началом лечения препаратом Ливазо и затем периодически во время лечения следует проводить функциональные печеночные пробы. Пациентам со стойким повышением активности «печеночных» трансаминаз (АЛТ и АСТ), превышающим ВГН в 3 раза, следует прекратить лечение препаратом Ливазо.

Воздействие на почки

Препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью умеренной или тяжелой степени. Повышать дозу следует только при тщательном контроле. Доза 4 мг не рекомендована пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины, как класс, приводят к увеличению уровня глюкозы в крови, повышая риск развития сахарного диабета в будущем, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут привести к уровню гипергликемии, при котором становится показанным формальное лечение сахарного диабета. Тем не менее эта опасность перевешивается снижением сердечно-сосудистого риска при лечении статинами и поэтому не должна являться причиной для прекращения их приема. За пациентами, имеющими риск развития гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$, повышенную концентрацию ТГ, артериальную гипертензию), необходим клинический и биохимический контроль в соответствии с национальными рекомендациями. Вместе с тем, по результатам как постмаркетинговых наблюдательных исследований безопасности, так и проспективных клинических исследований не было выявлено никаких подтвержденных данных о риске сахарного диабета при применении питавастатина.

Интерстициальные заболевания легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии, регистрировались редкие случаи интерстициальных заболеваний легких.

Клинические признаки включают одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, потеря массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапию статинами следует прекратить.

Популяция пациентов детского возраста

Имеются ограниченные данные относительно долгосрочного воздействия на рост и половое созревание педиатрических пациентов старше 6 лет, принимавших препарат Ливазо.

Взрослые женщины должны получать консультацию относительно использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом Ливазо.

Другие виды воздействия

В нескольких случаях сообщали, что статины индуцируют возникновение или усугубляют уже диагностированную миастению гравис или глазную миастению. При прогрессировании симптомов препарат Ливазо следует отменить. Сообщали о рецидивах при применении (возобновлении применения) того же или другого статина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, поскольку возможно развитие таких нежелательных реакций, как головокружение и сонливость.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг, 2 мг и 4 мг.

Для дозировки 1 мг: по 7, 14, 15 таблеток в AL/ПВХ блистер, по 1, 2 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для дозировки 2 мг: по 7, 10, 14, 15, 20 таблеток в AL/ПВХ блистер, по 1, 2, 3, 5 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для дозировки 4 мг: по 7, 10, 14, 15 таблеток в AL/ПВХ блистер, по 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Рекордати Ирландия Лтд.

Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия

Recordati Ireland Ltd.

Raheens East, Ringaskiddy, Co Cork, Ireland

Производитель

Пьер Фабр Медикамент Продакшн

Площадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция

Pierre Fabre Medicament Production

Site Progiparm, rue du Lycee, Gien, 45500, France

Упаковщик и выпускающий контроль качества

Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А.

Виа Маттео Чивитали 1, 20148 Милан, Италия

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Via Matteo Civitali 1, 20148 Milan, Italy

Организация, принимающая претензии

ООО «Русфик»

123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ

тел.: +7 (495) 225-80-01.

факс: +7 (495) 258-20-07

E-mail: info@rusfic.com

Специалист по регистрации



Д.А. Алабина