

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ливазо, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ливазо, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Ливазо, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: питавастатин.

Ливазо, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

Ливазо, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

Ливазо, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 4 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 6 лет и старше 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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

Дети

Дети и подростки от 6 лет и старше

Применение препарата Ливазо у детей должно проводиться 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 в 4 недели и более. Доза должна подбираться индивидуально в соответствии с концентрацией ХС ЛПНП, целями терапии и ответом пациента на лечение.

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

У детей в возрасте 10 лет и старше максимальная суточная доза составляет 4 мг (см. разделы 4.8, 5.1 и 5.2).

Дети до 6 лет

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции печени

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендована максимальная суточная доза 2 мг под тщательным наблюдением врача (см. разделы 4.4 и 5.2).

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 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 поэтапного титрования дозы. Не рекомендуется назначать максимальную суточную дозу 4 мг пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек; при тяжелой степени тяжести рекомендуется рассмотреть ограничение максимальной суточной дозы до 2 мг (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Способ применения

Внутрь, таблетки необходимо проглатывать целиком.

Препарат Ливазо можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Предпочтителен прием 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.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к питавастатину, другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам) и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- 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 уровня «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН));
- миопатия;
- одновременный прием циклоспорина;
- беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние 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 лечащему врачу о любых мышечных симптомах. Активность креатинфосфокиназы (КФК) следует определять у пациентов с жалобами на мышечную боль, болезненность мышц при пальпации или слабость, особенно

если жалобы сопровождаются 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, если применение препаратов фузидовой кислоты необходимо, 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 (см. раздел 4.5). 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;

- заболевания печени или злоупотребление алкоголем в анамнезе;
- пациенты старше 70 лет с другими предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза.

В этих 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 боли в мышцах, слабости или судорог. 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 5 ВГН. При разрешении симптомов и возвращении активности КФК к норме может быть рассмотрен вопрос о повторном назначении препарата Ливазо в дозе 1 мг под тщательным наблюдением.

Влияние на печень

Как и все статины, препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени, или пациентам, злоупотребляющим алкоголем. Перед началом лечения препаратом Ливазо и периодически во время лечения следует проводить функциональные печеночные пробы. Пациентам со стойким повышением уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ) выше 3 ВГН, следует прекратить лечение препаратом Ливазо.

Влияние на почки

Препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, умеренной или тяжелой степени. Повышать дозу следует только при тщательном контроле функции почек. Доза 4 мг не рекомендована пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел 4.2).

Сахарный диабет

Получены данные, свидетельствующие о том, что статины, как класс, повышают уровень глюкозы плазмы крови, что увеличивает риск развития сахарного диабета в будущем. У некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета статины могут привести к уровню гипергликемии, при котором формально показано лечение сахарного диабета. Тем не менее, риск развития сахарного диабета при применении статинов перевешивается снижением сердечно-сосудистого риска, поэтому не должен являться причиной отмены статинов. За пациентами, имеющими риск развития гипергликемии (уровень глюкозы плазмы крови натошак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела

(ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), артериальная гипертензия), необходим клинический и биохимический контроль в соответствии с национальными рекомендациями. Вместе с тем, в проспективных клинических исследованиях и пострегистрационных наблюдательных исследованиях безопасности не было выявлено никаких подтверждённых данных о риске развития сахарного диабета при применении питавастатина (см. раздел 5.1).

Интерстициальные заболевания легких

При применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии, регистрировались редкие случаи интерстициальных заболеваний легких (см. раздел 4.8).

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

Популяция пациентов детского возраста

Данные относительно долгосрочного влияния на рост и половое созревание пациентов в возрасте 6 лет и старше, принимавших препарат Ливазо, ограничены.

Девочки подростки должны получать консультацию относительно использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом Ливазо (см. разделы 4.3 и 4.6).

Другие эффекты

Известно о нескольких случаях возникновения или усугубления существующей миастении гравис или глазной миастении на фоне применения статинов (см. раздел 4.8). При прогрессировании симптомов миастении лечение препаратом Ливазо следует прекратить. Известно о рецидивах миастении при возобновлении применения того же или приеме другого статина.

Вспомогательные вещества

Препарат Ливазо содержит лактозу. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать препарат Ливазо.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Питавастатин поступает в гепатоциты человека активным переносом многочисленными печеночными транспортерами (включая транспортный полипептид органических анионов

(ОАТР)), которые могут участвовать в некоторых из следующих взаимодействий.

Циклоспорин

Одновременный прием однократной дозы циклоспорина и питавастатина в равновесном состоянии приводит к 4,6-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние питавастатина неизвестно. Препарат Ливазо противопоказан пациентам, получающим циклоспорин (см. раздел 4.3).

Эритромицин

Одновременный прием эритромицина с питавастатином приводит к 2,8-кратному увеличению AUC питавастатина. Рекомендовано временное прекращение приема препарата Ливазо 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 препарата Ливазо 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

Исследований взаимодействий при лечении питавастатином и никотиновой кислотой не проводилось. Применение никотиновой кислоты в монотерапии связывали с развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому при одновременном применении с никотиновой кислотой препарат Ливазо следует назначать с осторожностью.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае одновременного применения препаратов фузидовой кислоты (внутри или инъекционно) и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический, либо их сочетание) 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 (см. раздел 4.4).

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 вероятность такого взаимодействия существует. 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 препаратом Ливазо приводит к 1,3-кратному увеличению AUC питавастатина вследствие снижения накопления в печени.

Ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Одновременное применение лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, атазанавира или эфавиренза с питавастатином может привести к незначительному изменению AUC питавастатина.

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

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Исследования взаимодействий с итраконазолом и грейпфрутовым соком, как ингибиторами изофермента CYP3A4, не выявили клинически значимого воздействия на плазменные концентрации питавастатина.

Дигоксин

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

Варфарин

При одновременном постоянном применении варфарина и питавастатина в дозе 4 мг равновесное состояние фармакокинетики и фармакодинамики (МНО (Международное нормализованное отношение) и ПВ (протромбиновое время)) варфарина у здоровых добровольцев не изменялось. Тем не менее, при добавлении к лечению варфарином препарата Ливазо, как и других статинов, у пациентов, получающих варфарин, 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Ливазо при беременности противопоказано (см. раздел 4.3). 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 питавастатином как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить.

Лактация

Применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3). Питавастатин выводится с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении питавастатина/метаболитов питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Фертильность

В настоящее время данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

По результатам контролируемых клинических исследований менее 4% пациентов, получавших рекомендованные дозы питавастатина, были по причине развития нежелательных явлений. Самой часто сообщаемой нежелательной реакцией была миалгия.

Резюме нежелательных реакций

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие нежелательные реакции: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия.

Нарушения метаболизма и питания

Нечасто: анорексия.

Психические нарушения

Нечасто: 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 лабиринта

Нечасто: звон в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор, диарея, диспепсия, тошнота;

Нечасто: боль 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: миалгия, артралгия;

Нечасто: мышечные спазмы;

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: астения, недомогание, утомляемость, отек периферический.

Лабораторные и инструментальные данные

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

Популяция пациентов детского возраста

В базу данных по клинической безопасности включены данные по безопасности 142 пациентов детского возраста, получавших питавастатин, в том числе 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 клинических исследованиях являлись головная боль (4,9%), миалгия (2,1%) и боль в области живота (4,9%). На основе доступных данных предполагается, что частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций являются одинаковыми как для детей и подростков, так и для взрослых.

Опыт пострегистрационного применения

В двухлетнем проспективном пострегистрационном наблюдательном исследовании, проведенном в Японии, большинство из 20 000 включенных пациентов получали питавастатин в дозе 1 или 2 мг, но не 4 мг. Нежелательные явления, в возникновении которых нельзя исключить причинную связь с приемом питавастатина, были зарегистрированы у 10,4% пациентов; прекратили лечение в связи с развитием нежелательных явлений 7,4% пациентов. Частота возникновения миалгии составила 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 пострегистрационном 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани

Редко: миопатия, рабдомиолиз.

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: гипестезия.

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: дискомфорт в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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 реакции, наблюдавшиеся при применении других статинов:

- нарушение сна, включая кошмарные сновидения;
- потеря памяти;
- сексуальная дисфункция;
- депрессия;
- в исключительных случаях интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении (см. раздел 4.4);
- 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).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы репортирования о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефоны: (+374 60) 83-00-73; (+374 10) 23-16-82; 23-08-96

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт: <http://pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Специфического лечения при передозировке нет.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: C10AA08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 питавастатина в отношении снижения концентрации ОХС в плазме крови, ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), 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 (скорректированное 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

*нескорректированные значения Клиническая эффективность и безопасность

При применении терапевтических доз питавастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) дислипидемией, достигалось достоверное снижение концентраций ХС-ЛПНП, ОХС, ХС-не-ЛПВП, ТГ и Апо-В и повышение концентрации ХС-ЛПВП и Апо-А1. Уменьшалось соотношение ОХС/ХС ЛПВП и Апо-В/Апо-А1. При применении питавастатина в дозе 2 мг и 4 мг концентрация ХС-ЛПНП снижалась на 38-39%, и на 44-45% соответственно. В большинстве случаев при назначении дозы 2 мг, достигалась целевая концентрация ХС-ЛПНП согласно рекомендациям Европейского общества атеросклероза (EAS).

При лечении пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией при назначении питавастатина в дозе 1, 2 или 4 мг концентрация ХС ЛПНП снижался на 31%, 39,0% и 44,3% соответственно. Целевой уровень ХС-ЛПНП согласно рекомендациям, 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. Концентрация ХС-ЛПНП в этих группах пациентов снижалась на 44% и 41% соответственно.

Атеросклероз

При лечении пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (исследование JAPAN-ACS), назначение питавастатина в дозе 4 мг через 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 питавастатина в дозах 1 мг/сут или 2 мг/сут в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, новые случаи развития сахарного диабета 2 типа встречались реже, чем у пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию: 39,9% против 45,7% через 2,8 года наблюдения, отношение рисков составило 0,82 (исследование J-PREDICT).

Данные мета-анализа безопасности питавастатина показали нейтральный эффект в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета 2 типа.

Популяция пациентов детского возраста

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии (уровень ХС-ЛПНП плазмы крови натошак ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) или ХС-ЛПНП ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и дополнительными факторами риска) питавастатин в дозе 1 мг, 2 мг, 4 мг один раз в сутки в течение 12 недель снизил концентрацию ХС-ЛПНП на 23,5%, 30,1% и 39,3% соответственно.

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии, принимавших питавастатин в дозе 1 мг, 2 мг или 4 мг в течение 52 недель, средняя концентрация ХС-ЛПНП снизилась на 37,8%. 47 пациентов (42,0%) достигли целевой концентрации ХС-ЛПНП < 130 мг/дл и 23 пациента (20,5%) достигли оптимальной концентрации ХС-ЛПНП < 110 мг/дл согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (АНА). Снижение средней концентрации 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 на терапию питавастатином не зависел от пола пациента. Средняя концентрация ОХС снизилась на 29,5%, средний уровень ТГ снизился на 7,6% к концу исследования.

Популяция пациентов с ВИЧ инфекцией

У пациентов с гиперхолестеринемией, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией или ее лечением, влияние питавастатина и других статинов на концентрацию ХС-ЛПНП ниже, чем у не ВИЧ-инфицированных пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших 4 мг питавастатина 1 раз в сутки (исследование INTREPID), концентрация ХС-ЛПНП снизилась на 31% через 12 недель и на 30% через 52 недели терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается в течение 1 часа после приёма препарата внутрь. Прием пищи не влияет на абсорбцию. При одновременном приеме с жирной пищей $C_{\max}$ питавастатина в плазме крови снижается на 43%, но AUC остается неизменной. Неизмененный препарат подвергается кишечно-печеночной рециркуляции и хорошо всасывается в тощей и подвздошной кишке. 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 OATP1B1 и OATP1B3. AUC варьирует в пределах 4-кратного увеличения от минимального до максимального значения. Питавастатин не является субстратом для Р-гликопротеина.

Биотрансформация

В плазме содержится в основном неизмененный питавастатин. Основным метаболитом является неактивный лактон, который образуется из конъюгата питавастатина глюкуронида эфирного типа с участием УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT1A3 и 2B7). Цитохром P450 влияет на метаболизм питавастатина минимально. Изофермент CYP2C9 (и в меньшей степени изофермент CYP2C8) участвуют в метаболизме питавастатина до второстепенных метаболитов.

Элиминация

Питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается кишечно-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 питавастатина после однократного приема внутрь составляет 43,4 л/ч.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При оценке фармакокинетики питавастатина у пожилых пациентов старше 65 лет AUC питавастатина была в 1,3 раза выше, чем у молодых пациентов. Это не повлияло на эффективность или безопасность препарата Ливазо.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) AUC была в 1,6 раз выше, чем у здоровых добровольцев, в то время как у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) AUC была в 3,9 раз выше. При нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести доза питавастатина должна быть скорректирована (см. раздел 4.2). При тяжелых нарушениях функции печени применение питавастатина противопоказано.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью и пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечалось увеличение AUC в 1,8 раз и 1,7 раз, соответственно (см. раздел 4.2).

Половые различия

В исследовании на здоровых добровольцах у женщин отмечено увеличение AUC в 1,6 раз по сравнению с мужчинами, что не оказало влияния на эффективность и безопасность питавастатина.

Расовая принадлежность

Различий в фармакокинетики питавастатина с учетом возраста и массы тела у здоровых добровольцев японской и европеоидной популяции 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 пропорциональна массе тела и могла быть выше у детей, чем у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Гипролоза низкозамещенная

Гипромеллоза (E464)

Магния алюмометасиликат

Магния стеарат

Состав оболочки

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Триэтилцитрат (E1505)

Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 1 мг

По 7, 14, 15 таблеток в AL/ПВХ блистер.

По 1, 2 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Дозировка 2 мг

По 7, 10, 14, 15, 20 таблеток в AL/ПВХ блистер.

По 1, 2, 3, 5 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Дозировка 4 мг

По 7, 10, 14, 15 таблеток в AL/ПВХ блистер.

По 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Не все размеры упаковок могут быть доступны к реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ирландия

Рекордати Ирландия Лтд.

Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Русфик»

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

Тел.: +7 (495) 225-80-01

Факс: +7 (495) 258-20-07

Электронная почта: info@rusfic.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Fic Medical»
(Французская Республика) в Республике
Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т

Дзержинского, д.3 «Б», оф. 80.

Тел.: +375 (17) 378-07-71

Факс: +375 (17) 378-07-71

Электронная почта: office@recordati.by

Республика Казахстан

Представительство ТОО «FIC
MEDICAL» (ФИК МЕДИКАЛЬ) в

Республике Казахстан

Адрес: 050000, Алматы, ул. Толе би 69,
офис 33.

Тел.: +7 (727) 272-93-08

Факс: +7 (727) 272-90-25

Электронная почта: fic_kz@ficmedical.kz

Республика Армения

Представительство «ФИК Медикаль»
ООО в Армении

Адрес: 0010, Ереван, ул. В. Саргсяна 26,
8 сектор, комната 11.

Тел.: +374 (10) 56-77-55

Электронная почта:

info.armenia@recordati.com,

CIS@recordati.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ливазо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.