

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

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: питавастатин.

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 1 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

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

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

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

ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 4 мг питавастатина (в виде питавастатина кальция).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет.

— Снижение повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия Па типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия Пб

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

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ следует принимать с осторожностью. Данные по приему 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.

Дети

Дети старше 6 лет и подростки

Применение препарата ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ для детей от 0 до 6 лет не изучалась. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки необходимо проглатывать целиком.

Препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ можно принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Предпочтителен прием таблеток 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 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины) 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 активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей 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).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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 креатинфосфокиназы (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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ не следует принимать совместно с препаратами фузидовой кислоты (внутри или инъекционно) или в течение 7 дней после прекращения лечения препаратами, содержащими фузидовую кислоту. У пациентов, для которых применение препаратов фузидовой кислоты является необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения препаратами этой группы. 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

До лечения

Как и все статины, препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 риск лечения следует рассматривать в зависимости от возможной пользы. Лечение препаратом ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ нельзя начинать, если активность КФК в 5 раз превышает ВГН.

Во время лечения

Следует рекомендовать пациенту немедленно сообщать врачу о 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ в дозе 1 мг при соблюдении тщательного контроля.

Воздействие на печень

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

Воздействие на почки

Препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 сосудистого риска при лечении статинами, и поэтому не должна являться причиной для прекращения лечения статинами. За пациентами, имеющими риск развития гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², повышенная концентрация триглицеридов (ТГ), артериальная гипертензия), необходим клинический и биохимический контроль, в соответствии с национальными рекомендациями. Вместе с тем, по результатам как постмаркетинговых наблюдений для оценки безопасности, так и проспективных исследований не было выявлено никаких подтвержденных сигналов 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.

Другие виды воздействия

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

Вспомогательные вещества

Препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ содержит в своем составе лактозу моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Имеются ограниченные данные относительно долгосрочного воздействия на рост и половое созревание педиатрических пациентов старше 6 лет, принимавших препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ. Взрослые женщины должны получать консультацию относительно использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние питавастатина неизвестно. Препарат ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 аторвастатина 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ следует назначать с осторожностью.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае совместного применения с препаратами фузидовой кислоты (внутрь 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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. Питавастатин не изучался в отношении данного взаимодействия, однако существует вероятность такого взаимодействия. В начале лечения комбинацией глекапревир/пибрентасвир рекомендуется назначить наименьшую дозу препарата ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Совместное одновременное применение лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, атазанавира или эфавиренза с питавастатином привело к незначительным изменениям AUC питавастатина.

Эзетимиб

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

Дигоксин, известный субстрат Р-гликопротеина (Pgp), не взаимодействует 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 изменялась 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.

Дети

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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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 ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ лечение следует немедленно прекратить.

Лактация

Применение препарата ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ в период грудного вскармливания противопоказано. Питавастатин выводится с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата ПИТАВАСТАТИН ВЕЛФАРМ 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

В контролируемых клинических исследованиях, при приеме рекомендованных доз, менее 4 % пациентов, получавших лечение питавастатином, было исключено из исследования в связи с развитием нежелательных реакций. Самой часто сообщаемой нежелательной реакцией была миалгия.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – анорексия.

Психические нарушения: 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 лабиринта: нечасто – звон в ушах.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 (АСТ, АЛТ); 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.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – поллакиурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – астения, недомогание, утомляемость, периферический отек.

Лабораторные и инструментальные данные: в контролируемых клинических исследованиях после приема питавастатина 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 питавастатин (0,04 %) в программе клинических исследований.

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 реакции, 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 реакции были легкими. На протяжении 2-х лет частота нежелательных реакции 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 мышечной, скелетной и соединительной ткани: 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 питавастатин, 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 реакциях (частота основана на случаях, наблюдаемых в постмаркетинговых 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 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, ИМТ > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

Дети

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Лечение

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

Питавастатин – конкурентный ингибитор ГМГ-КоА 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.

Фармакодинамические эффекты

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 АI (Апо-АI) (см. Таблицу 1).

Таблица 1 – Реакция на дозу препарата 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

Примечание: * – неоткорректированное

Клиническая эффективность

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 питавастатина 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 показатель лечения ХС ЛПНП по 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 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 питавастатина 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 питавастатина в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета.

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

Дети

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии (уровень ХС ЛПНП в плазме крови натошак ≥ 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 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.

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 приема препарата. Прием пищи не влияет на абсорбцию. $C_{\max}$ питавастатина в плазме крови

снижается на 43 % при совместном приеме с жирной пищей, но 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 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 питавастатин 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 составляет 43,4 л/час после однократного приема внутрь.

Пожилые пациенты

При оценке фармакокинетики питавастатина у пожилых пациентов старше 65 лет AUC 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) AUC 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) AUC 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 AUC в 1,8 раз и в 1,7 раз, соответственно.

Половые различия

Отмечено увеличение AUC у женщин по сравнению с мужчинами в 1,6 раз в исследовании здоровых добровольцев, что никак не сказывалось на эффективности и безопасности питевастатина.

Расовая принадлежность

У здоровых добровольцев японской и европеоидной популяции с учетом возраста и массы тела различий в фармакокинетике питевастатина не выявлено.

Дети

Фармакокинетические данные относительно применения у детей и подростков ограничены. Выборочный отбор образцов выявил дозозависимую динамику концентрации питевастатина в плазме крови через 1 час после приема дозы. Также отмечалось, что концентрация питевастатина через 1 час после приема дозы была (обратно пропорционально) связана с массой тела и могла быть выше у детей, чем у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Повидон К30

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Магния карбонат

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, титана диоксид (Е-171), макрогол 6000.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре ниже 25 °С, в оригинальной упаковке (в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной (при производстве на ООО «Велфарм»).

По 7, 10, 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной, или фольги алюминиевой многослойной и фольги алюминиевой печатной лакированной (при производстве на ООО «Велфарм-М»).

По 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена низкого давления, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку или по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 контурных ячейковых упаковок по 7, 10 таблеток, или по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для 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

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 50

Тел.: 8 800 250-02-05; +7 495 780-00-70

E-mail по вопросам безопасности и эффективности препарата: safety@velpharm-m.ru

E-mail по вопросам качества готовой продукции: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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