

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Ливазо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг.

Ливазо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг.

Ливазо, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг.

**2. КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ И КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 мг: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит питавастатин кальция, эквивалентный 1 мг питавастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо принимать во внимание: 1 таблетка содержит 63,085 мг моногидрата лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

2 мг: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит питавастатин кальция, эквивалентный 2 мг питавастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо принимать во внимание: 1 таблетка содержит 126,17 мг моногидрата лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

4 мг: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит питавастатин кальция, эквивалентный 2 мг питавастатина.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо принимать во внимание: 1 таблетка содержит 252,34 мг моногидрата лактозы.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с тиснением «КС» на одной стороне и цифрой «1», «2», или «4» на другой стороне (цифра соответствует дозировке).

На поверхности таблеток допускается наличие шероховатостей и неровностей.

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

Препарат Ливазо показан для снижения повышенного уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина ЛПНП у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию и комбинированную (смешанную) дислипидемию в случае, когда эффект от диеты и других нефармакологических мер является недостаточным.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Перед началом лечения пациентам следует соблюдать диету со сниженным потреблением холестерина. Важно, чтобы пациенты продолжали диету во время лечения.

Обычная начальная доза составляет 1 мг один раз в сутки.

Корректировку дозы следует осуществлять через 4 недели или больший срок. Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с уровнями холестерина ЛПНП, целью терапии и

откликом пациента. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

Лица пожилого возраста:

Пациентам старше 70 лет коррективка дозы не требуется (см. Разделы 5.1 и 5.2).

Дети:

Дети и подростки в возрасте от 6 лет и старше:

Применение Ливазо у детей должно проводиться только под наблюдением врачей, имеющих опыт лечения гиперлипидемии, при этом следует регулярно пересматривать порядок лечения.

Для детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычная начальная доза составляет 1 мг один раз в день. Корректировку дозы следует осуществлять через 4 недели или больший срок. Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с уровнями холестерина ЛПНП, целью терапии и откликом пациента. Для детей в возрасте от 6 до 9 лет максимальная суточная доза составляет 2 мг. Для детей в возрасте 10 лет и старше максимальная суточная доза составляет 4 мг (см. Разделы 4.8, 5.1 и 5.2).

Дети в возрасте до 6 лет:

Безопасность и эффективность Ливазо у детей в возрасте до 6 лет не установлена и данные отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью и пациентам, получающим гемодиализ, следует начинать прием Ливазо с дозы 1 мг один раз в день, максимальной дозой для таких пациентов является прием 2 мг Ливазо один раз в день для пациентов. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, не получающие гемодиализ, не обследовались. Поэтому данной популяции пациентов не следует назначать Ливазо.

Коррекция дозы не требуется при легкой почечной недостаточности, но питавастатин следует использовать с осторожностью. Данные о применении дозы 4 мг при нарушении функции почек любой степени тяжести ограничены. Поэтому дозу 4 мг следует назначать ТОЛЬКО под тщательным мониторингом и с постепенным титрованием дозы. Не рекомендуется назначать дозу 4 мг пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (см. Раздел 4.4 и раздел 5.2).

Пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени

Не рекомендуется назначать дозу 4 мг пациентам с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Максимальная дневная доза 2 мг может быть назначена только при условии тщательного мониторинга (см. Раздел 4.4 и раздел 5.2).

Способ применения

Только для применения внутрь - проглотить целиком. Ливазо можно принимать в любое время дня с едой или без нее. Желательно, чтобы пациент принимал таблетку в одно и то же время каждый день. Терапия статинами обычно более эффективна вечером из-за циркадного ритма липидного обмена.

Если ребенок или подросток не могут проглотить целую таблетку, можно ее растворить в стакане воды и немедленно выпить. Для обеспечения точной дозировки необходимо ополоснуть стакан вторым объемом воды и сразу его выпить. Таблетки нельзя растворять в кислотных фруктовых соках и в молоке.

4.3 Противопоказания

Ливазо противопоказан:

- пациентам с известной повышенной чувствительностью к питавастатину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1, или другим статинам

- пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени, заболеванием печени в активной стадии или необъяснимым стойким повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови (в 3 раза выше верхней границы нормы)
- пациентам с миопатией
- пациентам, принимающим циклоспорины
- во время беременности, грудного вскармливания и женщинам детородного возраста, не пользующимся надежными средствами контрацепции

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Влияние на мышечную ткань

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) существует вероятность развития миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолиза. Следует предупредить пациентов о важности сообщать о любом дискомфорте со стороны мышц. Необходимо определять уровни креатинкиназы (КК) у любого пациента, который сообщает о мышечной боли, боли при пальпации мышц или слабости в мышцах, особенно если симптомы сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

Уровень креатинкиназы не следует измерять после интенсивной физической нагрузки или при наличии любой другой причины повышения уровня креатинкиназы, так как это может исказить интерпретацию результатов. При повышенных концентрациях креатинкиназы (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы) необходимо провести контрольный тест в течение 5-7 дней.

Имели место очень редкие сообщения об иммунно-опосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время или после прекращения приема некоторых статинов. ИОНМ клинически проявляется стойкой проксимальной мышечной слабостью и повышением активности креатинкиназы в сыворотке крови, с сохранением симптомов, после отмены статинов.

Ливазо нельзя принимать совместно с системными препаратами фузидовой кислоты или в течение 7 дней после прекращения лечения фузидовой кислотой. Пациентам, для которых системное лечение фузидовой кислотой считается существенным, следует прекратить прием статинов на весь период терапии фузидовой кислотой. Сообщалось о рабдомиолизе (в том числе о некоторых смертельных исходах) у пациентов, получавших комбинацию фузидовой кислоты и статинов (см. Раздел 4.5). Пациенту следует немедленно обратиться к врачу, если у него возникнут какие-либо симптомы мышечной слабости, боли или недомогания.

Терапию статинами можно возобновить через семь дней после последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходим продолжительный системный прием фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного лечения Ливазо и фузидовой кислоты должно рассматриваться индивидуально и при условии тщательного медицинского наблюдения.

До начала лечения

Как и в случае применения других статинов, Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. В следующих ситуациях для определения контрольного исходного уровня следует провести определение уровня креатинкиназы:

- почечная недостаточность,
- гипотиреоз,
- наличие наследственных мышечных нарушений в личном или семейном анамнезе,
- наличие в анамнезе токсического воздействия на мышцы во время применения фибрата или другого статина,
- заболевание печени или злоупотребление алкоголем в анамнезе,

- пожилые пациенты (старше 70 лет) с другими предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза.

В таких случаях рекомендуется клинический мониторинг, необходимо оценить соотношение возможного риска и ожидаемой пользы от лечения. Не следует начинать лечение препаратом Ливазо в случае, если значение креатинкиназы в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.

Во время лечения

Пациентам рекомендуется сообщать о боли, слабости или судорогах в мышцах сразу после их возникновения. Необходимо измерять уровень креатинкиназы, и прекратить лечение при его повышении (более чем 5 раз выше верхней границы нормы). Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения при иных мышечных симптомах, даже если уровень креатинкиназы не превышает верхнюю границу нормы в 5 раз или более. Если симптомы исчезают, а уровень креатинкиназы нормализуется, то можно рассматривать вопрос о возобновлении лечения препаратом Ливазо в дозе 1 мг при одновременном тщательном мониторинге.

Влияние на печень

Как и при применении других статинов, Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам с заболеванием печени в анамнезе или пациентам, которые регулярно употребляют чрезмерное количество алкоголя. До начала лечения препаратом Ливазо и периодически в ходе лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Лечение препаратом Ливазо следует прекратить у пациентов со стойким повышением уровня трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в плазме с превышением верхней границы нормы в 3 раза.

Влияние на почки

Ливазо необходимо с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени. Повышение дозы можно проводить только при тщательном мониторинге. Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется принимать дозу 4 мг (см. Раздел 4.2).

Сахарный диабет

Некоторые факты дают возможность предположить, что статины как класс повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут привести к уровню гипергликемии, при котором требуется соответствующее лечение диабета. Однако польза, снижающая риск сосудистой патологии, перевешивает увеличивающийся риск развития гипергликемии и, следовательно, риск гипергликемии не должен становиться причиной прекращения лечения статинами. Пациенты с риском развития гипергликемии (уровень сахара натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, гипертензия) должны находиться под клиническим и биохимическим мониторингом в соответствии с национальными руководствами. Тем не менее, не было получено сообщений, подтверждающих риск развития диабета при лечении питавастатином, ни в пострегистрационных исследованиях по наблюдению за безопасностью, ни в проспективных исследованиях (см. Раздел 5.1)

Интерстициальные заболевания легких

Сообщалось об исключительных случаях интерстициальных заболеваний легких во время применения некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии (см. Раздел 4.8). Выраженные признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких у пациента терапию статинами необходимо прекратить.

Дети

Имеются ограниченные данные о долгосрочных эффектах Ливазо на рост и половое созревание детей 6 лет и старше. Девочкам-подросткам следует принять надлежащие меры контрацепции во время лечения Ливазо (см. Раздел 4.3, раздел 4.6).

Другие эффекты

Рекомендуется временное приостановление терапии Ливазо на период лечения эритромицином, другими макролидными антибиотиками или фузидовой кислотой (см. Раздел 4.5). Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим препараты, которые приводят к развитию миопатии (например, фибраты или ниацин) (см. Раздел 4.5).

Сообщалось о нескольких случаях дебюта миастении гравис, спровоцированной применением статинов или обострения ранее существовавшей миастении гравис или глазной формы миастении (см. раздел «Нежелательные реакции»). В случае ухудшения симптомов, применение Ливазо следует прекратить. Сообщалось о развитии рецидива миастении при повторном применении того же или другого статина.

Таблетки содержат лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать это лекарственное средство.

4.5 Взаимодействие с другими препаратами или другие формы взаимодействия

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

Циклоспорин: одновременное применение одной дозы циклоспорина с Ливазо в равновесном состоянии привело к 4,6-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина. Влияние циклоспорина в равновесном состоянии на Ливазо в равновесном состоянии не известно. Ливазо противопоказан пациентам, применяющим циклоспорин (см. Раздел 4.3).

Эритромицин: одновременное применение с препаратом Ливазо приводило к 2,8-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина. Временное приостановление лечения Ливазо рекомендуется на период лечения эритромицином или другими макролидными антибиотиками.

Гемфиброзил и другие фибраты: применение монотерапии фибратами иногда ассоциируется с развитием миопатии. Одновременное применение фибратов со статинами связано с возрастанием риска миопатии и рабдомиолиза. Ливазо следует с осторожностью назначать в сочетании с приемом фибратов (см. Раздел 4.4). Во время фармакокинетических исследований препарата Ливазо в сочетании с приемом гемфиброзила приводило к 1,4-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина, а площадь под фармакокинетической кривой фенофибрата увеличилась в 1,2 раза.

Ниацин: исследования взаимодействия препарата Ливазо и ниацина не проводились. Монотерапия ниацином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Таким образом, Ливазо следует с осторожностью назначать одновременно с ниацином.

Фузидовая кислота: риск миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен при одновременном назначении системной фузидиевой кислоты со статинами. Механизм этого взаимодействия (будь то фармакодинамический, фармакокинетический или оба) пока неизвестен.

Были сообщения о рабдомиолизе (включая некоторые смертельные случаи) у пациентов, получающих эту комбинацию. Если необходим прием фузидиевой кислоты, лечение Ливазо следует прекратить в течение всего периода терапии фузидиевой кислотой (см. Раздел 4.4).

Глекапревир и пибрентасвир: Одновременное применение ингибиторов ГМГ-КОА-редуктазы и глекапревира/пибрентасвира может повышать концентрацию ингибитора ГМГ-КОА-редуктазы в плазме крови. Влияние Ливазо не изучалось, однако, ожидается такое же взаимодействие. В начале лечения глекапревиром/пибрентасвиром рекомендуется самая низкая доза Ливазо и клинический мониторинг пациентов, получающих эту комбинацию

Рифампицин: одновременное применение с препаратом Ливазо приводило к 1,3-кратному увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина вследствие снижения всасывания печенью.

Ингибиторы протеазы и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: совместное введение лопинавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира, атазанавира или эфавиренца с Ливазо в одно и то же время может привести к незначительным изменениям в AUC питавастатина.

Эзетимиб и его метаболит глюкуронид ингибирует всасывание холестерина из продуктов питания и желчи. Одновременное применение с препаратом Ливазо не влияет на уровень концентрации эзетимиба или его метаболита глюкуронида в плазме крови, а эзетимиб не влияет на концентрацию питавастатина в плазме крови.

Ингибиторы СYP3A4: исследования взаимодействия с итраконазолом и грейпфрутовым соком, известными ингибиторами СYP3A4, не показали клинически значимого эффекта на плазменные концентрации питавастатина.

Дигоксин: известный Р-гр субстрат не взаимодействует с Ливазо. При одновременном применении не было отмечено существенных изменений концентрации питавастатина или дигоксина в крови.

Варфарин: равновесные фармакокинетические и фармакодинамические свойства (МНС и ПВ) варфарина у здоровых добровольцев не зависели от совместно принимаемого Ливазо по 4 мг/сут. Однако, как и в случае применения других статинов, у пациентов, получавших варфарин, необходимо контролировать протромбиновое время или международное нормализованное соотношение при включении препарата Ливазо в схему терапии.

Дети

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились только у взрослых. Степень взаимодействий у детей неизвестна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ливазо противопоказан в период беременности (см. Раздел 4.3). Женщины репродуктивного возраста должны применять соответствующие меры контрацепции во время лечения препаратом Ливазо. Поскольку холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина имеют важное значение для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения во время беременности. Исследования на животных свидетельствуют о репродуктивной токсичности, но отсутствии тератогенного потенциала (см. Раздел 5.3). Если пациентка планирует беременность, терапию необходимо прекратить как минимум за месяц до зачатия. Если беременность наступает во время применения препарата Ливазо,



терапию необходимо немедленно прекратить.

Лактация

Ливазо противопоказан в период кормления грудью (см. Раздел 4.3). Питавастатин выделяется в грудное молоко у крыс. Неизвестно, выделяется ли препарат в грудное молоко у человека.

Фертильность

На текущий момент данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Нежелательные реакции, которые бы указывали на то, что прием препарата Ливазо окажет влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами, отсутствуют, но следует учитывать сообщения о головокружении и сонливости во время лечения препаратом Ливазо.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В ходе контролируемых клинических испытаний при приеме рекомендованных доз из исследований было исключено менее 4% пациентов, получавших Ливазо, по причине возникновения нежелательных реакций. Миалгия была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией, связанной с пивастатином, в ходе контролируемых клинических исследований.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции и их частота, наблюдаемая при применении Ливазо в рекомендованных дозах в ходе контролируемых клинических исследований и в пострегистрационный период, перечислены ниже по классам системы органов. Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно.

Со стороны органов кроветворения

Нечасто: анемия

Со стороны обмена веществ

Нечасто: анорексия

Со стороны психики:

Нечасто: бессонница

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль

Нечасто: головокружение, дисгевзия, сонливость.

Частота неизвестна: миастения

Со стороны органа зрения

Редко: снижение остроты зрения.

Частота неизвестна: глазная миастения

Нарушения со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата

Нечасто: звон в ушах.

Со стороны пищеварительной системы

Часто: запор, диарея, диспепсия, тошнота.

Нечасто: боль в животе, сухость во рту, рвота.

Редко: глоссодиния, острый панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы

Нечасто: повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза).

Редко: холестатическая желтуха

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: зуд, сыпь.

Редко: крапивница, эритема.

Со стороны опорно-двигательной системы, соединительной ткани и костей

Часто: миалгия, артралгия.

Нечасто: мышечные спазмы.

Частота неизвестна: иммунноопосредованная некротизирующая миопатия

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: поллакиурия.

Общие расстройства и заболевания в месте применения

Нечасто: астения, недомогание, усталость, периферический отек.

Повышение уровня креатинкиназы в крови в >3 раз выше верхней границы нормы отмечалось у 49 из 2800 (1,8%) пациентов, применявших препарат Ливазо во время контролируемых клинических исследований. Уровни, в 10 раз превышающие верхние границы нормы и сопровождающиеся симптомами со стороны мышц, были редкими и наблюдались у одного пациента из 2406, получавшем лечение 4 мг препарата Ливазо (0,04%) в ходе программы клинического исследования.

Дети

База данных клинической безопасности содержит данные о безопасном применении питавастатина у 142 детей, среди которых 87 пациентов были в возрасте от 6 до 11 лет, а 55 пациентов - 12-17 лет. В общей сложности 91 пациент получал питавастатин в течение 1 года, 12 пациентов - в течение 2,5 лет, а 2 пациента - 3 года. Менее 3% пациентов, получавших питавастатин, были исключены из-за нежелательных реакций. Наиболее частыми нежелательными реакциями, связанными с приемом питавастатина в клинической программе, были головная боль (4,9%), миалгия (2,1%) и боль в животе (4,9%). На основании имеющихся данных ожидается, что частота, тип и тяжесть побочных реакций будут одинаковыми как у детей и подростков, так и у взрослых.

Пострегистрационный опыт

В Японии было проведено двухлетнее проспективное пострегистрационное исследование, в котором участвовало около 20000 пациентов. Подавляющее большинство из этих пациентов получали по 1 или 2 мг питавастатина, но не по 4 мг. У 10,4% пациентов отмечались нежелательные реакции, для которых причинно-следственная связь с питавастатином не могла быть исключена, а 7,4% пациентов отказались от терапии из-за нежелательных реакций. Частота миалгии составляла 1,08%. Большинство нежелательных реакций были легкими. В течение 2 лет наблюдений показатели частоты нежелательных реакций были выше у пациентов с

9672 - 2022

лекарственной аллергией (20,4%) или заболеванием печени, почек (13,5 %) в анамнезе. Ниже представлены нежелательные реакции и частота их возникновения при приеме рекомендованных доз, наблюдаемые в ходе проспективного пострегистрационного исследования, но не регистрируемые в международных контролируемых клинических исследованиях.

Нарушения со стороны гепатобилиарной системы

Редко: отклонение от нормы показателей функции печени, заболевание печени

Нарушение со стороны опорно-двигательной системы, соединительной ткани

Редко: миопатия, рабдомиолиз

Во время пострегистрационного наблюдения было 2 сообщения о рабдомиолизе, такие пациенты нуждались в госпитализации (0,01% пациентов).

Кроме того, для всех рекомендованных доз имеются спонтанные пострегистрационные сообщения о реакциях со стороны скелетных мышц, включая миалгию и миопатию, у пациентов, применявших Ливазо. Были также получены сообщения о развитии рабдомиолиза при/без острой почечной недостаточности, в том числе летального рабдомиолиза. Также были получены спонтанные сообщения о следующих явлениях (частота основана на наблюдениях, полученных в ходе пострегистрационных исследований):

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: гипестезия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

Редко: неприятные ощущения в животе.

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Частота неизвестна: ангионевротический отек

Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Частота неизвестна: Волчаночноподобный синдром

Репродуктивная система и заболевания молочной железы

Редко: гинекомастия

Классовые эффекты статинов

Сообщалось о следующих нежелательных реакциях на статины:

- Нарушения сна, включая кошмары
- Амнезия
- Сексуальная дисфункция
- Депрессия
- Исключительные случаи интерстициальных заболеваний легких, особенно при продолжительной терапии (см. Раздел 4.4)
- Сахарный диабет: частота зависит от присутствия или отсутствия факторов риска (уровень сахара в крови натошак $>5,6$ ммоль/л, ИМТ >30 кг/м², повышенный уровень триглицеридов, 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.



9672 - 2022

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

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

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>



4.9 Передозировка

Специальной терапии в случае передозировки нет. Лечение симптоматическое, в случае необходимости следует проводить поддерживающую терапию. Необходимо контролировать функцию печени и уровень креатинкиназы. Гемодиализ неэффективен.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

Код АТХ: C10AA08

Механизм действия

Питавастатин конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазу, ограничивая скорость действия фермента в биосинтезе холестерина, и ингибирует синтез холестерина в печени. Вследствие этого повышается активность рецепторов ЛПНП в печени, способствуя захвату циркулирующих в крови ЛПНП, снижению концентраций общего холестерина и холестерина ЛПНП в крови. Стойкое ингибирование печеночного синтеза холестерина снижает секрецию ЛПОНП в кровь, снижая уровень триглицеридов (ТГ) в плазме.

Фармакодинамика

Ливазо снижает повышенный уровень холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень ЛПВП-холестерина (ХС ЛПВП). Он уменьшает Апо-В и увеличивает Апо-А1 (см. Таблицу 1). Он также уменьшает не-ХС-ЛПВП и снижает величину отношения ОХС / ХС-ЛПВП и Апо-В / Апо-А1.

Таблица 1: Доза-ответ у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (откорректированное среднее изменение в процентах от исходного уровня в течение 12 недель)

Доза	Количество	Холестерин ЛПНП	Общий холестерин*	Холестерин 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.

Клиническая эффективность

В контролируемых клинических исследованиях, в которых было зарегистрировано в общей сложности 1687 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, включая 1239 пациентов, получавших терапевтические дозы (средний исходный уровень ХС ЛПНП около 4,8 ммоль/л), Ливазо последовательно уменьшал концентрацию ХС ЛПНП, ОХС, не-ХС-ЛПВП, ТГ и Апо-В и повышал концентрацию ХС ЛПВП и Апо-А1. Коэффициенты ОХС / ХС ЛПВП и Апо-В / Апо-А1 снижались. Уровень ХС ЛПНП опустился на 38-39% с Ливазо 2 мг и 44-45% с Ливазо 4 мг. Большинство пациентов, принимавших 2 мг, достигли цели лечения Европейского общества атеросклероза (ЕОА) для ЛПНП (<3 ммоль/л).

В контролируемом клиническом исследовании у 942 пациентов в возрасте ≥ 65 лет (434 из которых принимали Ливазо 1 мг, 2 мг или 4 мг) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (средний исходный уровень ХС ЛПНП около 4,2 ммоль/л) значения уровня ХС ЛПНП снижались на 31%, 39,0% и 44,3%, соответственно, и около 90% пациентов достигли цели лечения ЕОА. Более 80% пациентов принимали сопутствующие лекарства, но частота нежелательных реакций была одинаковой во всех группах лечения, и менее 5% пациентов отказались от исследования из-за нежелательных реакций. Результаты безопасности и эффективности были сходны у пациентов в разных возрастных подгруппах (65-69, 70-74 и ≥ 75 лет).

В контролируемых клинических исследованиях, в которых приняли участие 761 пациент (507 пациентов получали Ливазо 4 мг), и получавших терапию по поводу первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии с двумя или более факторами риска для сердечно-сосудистой системы (средний исходный уровень ХС ЛПНП около 4,1 ммоль/л) или смешанной дислипидемии при диабете 2 типа (средний исходный уровень ХС ЛПНП около 3,6 ммоль/л), приблизительно 80% достигли соответствующей цели ЕОА (либо 3, либо 2,5 ммоль/л, в зависимости от степени риска). Уровень ХС ЛПНП снизился на 44% и 41%, соответственно, в группах пациентов.

В долгосрочных исследованиях длительностью до 60 недель при первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии достижение целевого показателя ЕОА происходило благодаря устойчивому и стабильному снижению уровня ХС ЛПНП и увеличению ХС ЛПВП. В исследовании 1346 пациентов, завершивших 12-недельную терапию статинами и достигших снижения ХС ЛПНП у 42,3%, целевого уровня ЕОА у 69%, повышения уровня ХС ЛПВП на 5,6%, дальнейшее лечение в течение 52 недель питавастатином в дозе 4 мг обуславливало снижение уровня ХС ЛПНП у 42,9% пациентов, достижение целевых уровней ЕОА – у 74% пациентов и повышение уровня ЛПВП у 14,3% пациентов.

В дополнение к двухлетнему наблюдению, проведенному в Японии (LIVES-01, см. Раздел 4.8), 6582 пациента с гиперхолестеринемией, получавших лечение питавастатином 1 мг, 2 мг или 4 мг в течение 2 лет, продолжили лечение еще 3 года (всего 5 лет лечения). В течение этого 5-летнего исследования снижение уровня ХС ЛПНП (-30,5%) удерживалось от 3 месяцев и до конца исследования, значения уровня ХС ЛПВП увеличивались на 1,7% за 3 месяца и до 5,7% за 5 лет, при этом наибольшее возрастание уровня ХС ЛПВП наблюдалось у пациентов с более низкими исходными значениями уровня ХС ЛПВП (<1 ммоль/л), например его уровень в сыворотке увеличился на 11,9% через 3 месяца и до 28,9% за 5 лет.

Атеросклероз

Исследование JAPAN-ACS сроком 8-12 месяцев сравнило влияние лечения питавастатином 4 мг и аторвастатином 20 мг на объем коронарной бляшки у 251 пациента, прошедших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме, под контролем внутрисосудистого УЗИ. Это исследование продемонстрировало приблизительно 17%-ое

9672 - 2022

уменьшение объема бляшек для обеих выборок ($-16,9 \pm 13,9\%$ с питавастатином и $-18,1 \pm 14,2\%$ с аторвастатином). Равноценность была доказана между питавастатином и аторвастатином и наоборот. В обоих случаях регрессия бляшек была связана с отрицательным ремоделированием сосудов (113,0 до 105,4 мм³). Существенной корреляции между снижением уровня ХС ЛПНП и регрессией бляшек в этом исследовании в отличие от результатов в плацебо-контролируемых исследованиях не было.

Положительные эффекты на смертность и заболеваемость еще не оценивались.

Сахарный диабет

В открытом проспективном контролируемом исследовании среди 1269 японских пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, рандомизированных по модификации образа жизни с Ливазо 1 мг или 2 мг в день или без него, у 45,7% пациентов в контрольной группе развился диабет по сравнению с 39,9% пациентов группы Ливазо в течение 2,8 года, коэффициент риска составил 0,82 [95% ДИ 0,68-0,99].

Метаанализ 4815 пациентов без диабета, включенных в рандомизированные контролируемые двойные слепые исследования продолжительностью не менее 12 недель (средневзвешенное 17,3 недели [SD 17,7 недели]), продемонстрировал нейтральный эффект Ливазо в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета (у 0,98% контролируемых пациентов и у 0,50% пациентов, получавших Ливазо, развился диабет, относительный риск 0,70 [95% ДИ 0,30-1,61]), в то время как 6,5% (103/1579) пациентов в контрольной группе получали плацебо; остальные лечились статинами, включая аторвастатин, правастатин и симвастатин.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Эффективность питавастина и других статинов в отношении ЛПНП снижается при гиперхолестеринемии, связанной с ВИЧ-инфекцией или ее лечением, по сравнению с пациентами с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией без ВИЧ.

В исследовании INTREPID в общей сложности 252 ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией (группа n = 126) приняли участие в 4-недельном вводном периоде с фазой вымывания и контролем диеты, а затем были рандомизированы на прием питавастина 4 мг или правастатина 40 мг 1 раз в день в течение 52 недель. Первичная конечная точка эффективности была оценена на 12 неделе.

Сывороточный уровень холестерина ЛПНП натошак снизился на 31% и 20% в группе, получавшей питавастин, и на 21% и 20% в группе, получавшей правастатин за 12 и 52 недели соответственно (различие средних значений в лечении -9,8%, P < 0,0001 на 12 неделе, и -8,4% P = 0,0007 на 52 неделе). Было статистически значимое различие в среднем проценте изменений от исходного уровня концентраций ОХС, не-Х-ЛПВ и АпоВ на 12-й и 52-й неделе с более существенным снижением в группе лечения питавастатином, чем в группе терапии правастатином. Никаких новых сигналов безопасности или побочных эффектов при применении питавастина в дозе 4 мг не наблюдалось. На 52-й неделе вирусологический сбой (определяемый как значение вирусной нагрузки РНК ВИЧ-1 > 200 копий/мл и увеличение > 0,3-log по сравнению с исходным уровнем) был зарегистрирован со сходной частотой в группах сравнения: у 4 (3,2%) пациентов в группе питавастина и у 6 (4,8%) пациентов в группе правастатина.

Дети

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании NK-104-4.01EU (n = 106; 48 мальчиков и 58 девочек) детей и подростков (≥ 6 лет и < 17 лет) с высоким риском гиперлипидемии (уровни ХС ЛПНП в плазме крови натошак ≥ 160 мг / дл (4,1 ммоль/л) или ХС ЛПНП ≥ 130 мг / дл (3,4 ммоль/л) с дополнительными

факторами риска) получали питавастатин 1 мг, 2 мг, 4 мг или плацебо в течение 12 недель. Перед началом исследования у большинства пациентов была диагностирована гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, приблизительно 41% пациентов был в возрасте от 6 до 10 лет, и приблизительно 20%, 9%, 12% и 9% имели, соответственно, II, III, IV и V стадии полового развития по Таннеру. Среднее значение уровня ХС ЛПНП было снижено на 23,5%, 30,1% и 39,3% с помощью питавастатина в дозах 1, 2 и 4 мг соответственно, по сравнению с 1,0% в случае приема плацебо.

В 52-недельном открытом дополнительном исследовании безопасности NK-104-4.02EU (n = 113, в том числе 87 пациентов из 12-недельного плацебо-контролируемого исследования, 55 мальчиков и 58 девочек) участвовали дети и подростки (≥ 6 лет и < 17 лет) с высоким риском гиперлипидемии, принимая питавастатин в течение 52 недель. Все пациенты начали лечение с 1 мг питавастатина в день, в дальнейшем доза питавастатина могла быть увеличена до 2 мг и 4 мг для достижения цели лечения - оптимального уровня холестерина ЛПНП < 110 мг / дл (2,8 ммоль/л), на основании значения уровня ХС ЛПНП на 4-й и 8-й неделях. На момент начала исследования примерно 37% пациентов были в возрасте от 6 до 10 лет, и приблизительно у 22%, 11%, 12% и 13% были II, III, IV, V стадии Таннера соответственно. Большинству пациентов (n = 103) постепенно повышали дневную дозу питавастатина до 4 мг. Средний уровень ХС ЛПНП был снижен на 37,8% в конечной точке на 52 неделе. В общей сложности 47 пациентов (42,0%) достигли минимального целевого значения уровня ХС ЛПНП менее 130 мг / дл (3,4 ммоль/л), и 23 пациента (20,5%) достигли оптимального значения уровня холестерина ЛПНП < 110 мг / дл (2,8 ммоль/л), к 52-ой неделе. Снижение среднего уровня ХС ЛПНП в конце исследования на 52-ой неделе составило 40,2% у пациентов от ≥ 6 до < 10 лет (n = 42), 36,7% у пациентов в возрасте от 10 до 16 лет (n = 61) и 34,5% у пациентов от 16 до 17 лет (n = 9). Гендерная принадлежность не показала никакого влияния на конечный результат. Кроме того, средний уровень ОХС уменьшился на 29,5%, а средний уровень ТГ уменьшился на 7,6% в конце исследования на 52-ой неделе.

Педиатрический комитет Европейского медицинского агентства отменил обязательство представить результаты исследований у детей в возрасте до 6 лет и в лечении детей всех возрастов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция: питавастатин быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и максимальные концентрации в плазме крови достигаются в течение 1 ч после приема внутрь. Всасывание не зависит от приема пищи. Препарат в неизменном виде проходит энтерогепатическую циркуляцию и хорошо абсорбируется из тощей и подвздошной кишки. Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51%.

Распределение: питавастатин более чем на 99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и кислым альфа-1 гликопротеином, а средний объем распределения составляет около 133 л. Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты, место его действия и метаболизма, транспортными белками OATP1B1 и OATP1B3. Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) питавастатина варьирует в пределах 4-кратного увеличения от минимального до максимального значения. Исследования SLC01B1 (ген, который кодирует OATP1B1) дают возможность предположить, что полиморфизм данного гена может объяснить большое колебание AUC. Питавастатин не является субстратом для Р-гликопротеина.

Метаболизм: В плазме содержится в основном неизмененный питавастатин. Основной метаболит — неактивный лактон, который формируется из конъюгата питавастатина

глюкуронида эфирного типа с участием УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT1A3 и 2B7). Исследования *in vitro* с использованием 13 изоформ человеческого цитохрома P450 (CYP) показывают, что метаболизм питавастатина с помощью CYP является минимальным; CYP2C9 (и в меньшей степени CYP2C8) отвечает за метаболизм питавастатина до второстепенных метаболитов.

Выведение: питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что предопределяет продолжительность его действия. Менее 5% питавастатина выводится с мочой. Период полувыведения из плазмы крови колеблется от 5,7 ч (разовая доза) до 8,9 ч (равновесное состояние), и очевидное среднее геометрическое значение перорального клиренса составляет 43,4 л/ч после однократного приема внутрь.

Влияние пищи: Максимальная концентрация питавастатина в плазме крови снижалась на 43% при употреблении пищи с высоким содержанием жиров, но AUC оставалась неизменной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста: в ходе фармакокинетического исследования, где сравнили здоровых молодых и пожилых (≥ 65 лет) добровольцев AUC питавастатина была в 1,3 раза выше у пожилых пациентов. Это не повлияло на безопасность и эффективность применения Ливазо у пациентов пожилого возраста в ходе клинических исследований.

Пол: в ходе фармакокинетического исследования, в котором сравнили здоровых добровольцев мужского и женского пола, площадь под фармакокинетической кривой питавастатина у женщин была в 1,6 раза больше. Это не повлияло на безопасность и эффективность применения Ливазо у женщин в ходе клинических исследований.

Расовая принадлежность: не отмечалось никакого различия между фармакокинетическими профилями питавастатина у здоровых добровольцев монголоидной и европеоидной рас, в расчет принимали возраст и массу тела.

Дети: фармакокинетические данные относительно применения у детей и подростков ограничены. В исследовании NK-104-4.01EU (см. Раздел 5.1) выборочный отбор образцов выявил дозозависимый эффект на концентрацию питавастатина в плазме через 1 час после приема дозы. Было также указано, что концентрация вещества через 1 час после приема дозы имела зависимость (обратно пропорциональную) от массы тела, и потому у детей может быть выше, чем у взрослых.

Почечная недостаточность: для пациентов с умеренной почечной недостаточностью и пациентов на гемодиализе AUC питавастатина увеличивались в 1,8 и 1,7 раза соответственно (см. Раздел 4.2).

Печеночная недостаточность: у пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью AUC была в 1,6 раза выше, чем у здоровых добровольцев, а у лиц с печеночной недостаточностью умеренной степени (класс В по классификации Чайлд-Пью) AUC была в 3,9 раза выше. Ограничение дозы рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени (см. Раздел 4.2). Ливазо противопоказан лицам с тяжелой печеночной недостаточностью.

5.3 Данные доклинической безопасности

9672 - 2022

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании результатов традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, возможного канцерогенного действия, репродуктивной токсичности. Признаки нефротоксичности наблюдались у обезьян при воздействии доз, превышающих

максимальную суточную дозу 4 мг у взрослого человека, кроме того, выделение с мочой играет у обезьян намного более важную роль, чем у других видов животных. Исследования *in vitro* на микросомах печени указывают, что может быть замешан специфичный для обезьян метаболит. Маловероятно, что воздействие на почки, наблюдаемое у обезьян, может иметь клиническую значимость для человека; однако, нельзя полностью исключить возможность развития нежелательных реакций со стороны мочевыделительной системы.

Питавастатин не оказал влияния на фертильность и репродуктивную способность, а также не было установлено свидетельств его тератогенного эффекта. Однако при приеме высоких доз наблюдалось токсичное воздействие на материнский организм. Исследование на крысах показало материнскую смертность, сопровождаемую смертью плода или новорожденного, при приеме дозы 1 мг/кг/сутки (приблизительно в 4 раза выше максимальной дозы у человека на основании AUC питавастатина). Исследования на молодых животных не проводились.

6 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

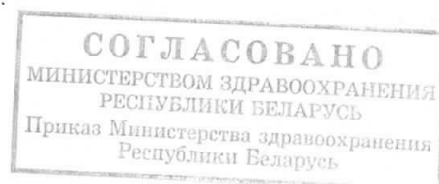
Вспомогательные вещества:

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат,
низкозамещенная гидроксипропил целлюлоза,
гипромеллоза (E464),
магния алюмометасиликат,
магния стеарат.

Оболочка таблетки:

гипромеллоза (E464),
титана диоксид (E171),
триэтилцитрат (E1505),
кремния диоксид коллоидный безводный.



6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистере, покрытом ПВДХ, из поливинилхлорид/алюминия. По 2 блистера в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

9672 - 2022

Для защиты окружающей среды не утилизировать через сточные воды или бытовые отходы.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Рекордати Ирландия Лтд.

Рахинс Ист. Рингаскидди, Ко. Корк. Ирландия.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Пьер Фабр Медикамент Продакшн

Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500 Гиен, Франция

**УПАКОВЩИК И ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А.

Виа Чивитали, 1, Милан 20148, Италия

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Представительство ООО «Fic Medical» (Французская Республика) в Республике Беларусь
220036, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 3 «Б», оф. 80.

Тел./факс: +375 (17) 378 07 71

pv@recordati.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ****10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**