

Состав

действующее вещество: кальция питавастатин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 4,18 мг питавастатина кальция эквивалентно 4 мг питавастатина;

вспомогательные вещества: лактоза, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, гипромеллоза, магния-алюминия силикат, магния стеарат, титана диоксид (Е 171), триэтилцитрат, кремния диоксид коллоидный.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с одной стороны которых вытеснены буквы «КС», а с другой - «4» (для Ливазо 4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гиполипидемические средства. Ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы.

Код АТХ С10А А08.

Фармакодинамика

Питавастатин конкурентно ингибирует ГМГ-КоА-редуктазы, ограничивая скорость действия фермента в биосинтезе холестерина, и ингибирует синтез холестерина в печени. В результате экспрессия рецепторов ЛПНП в печени повышается, способствуя захвату циркулирующих ЛПНП из крови, снижению общего холестерина (ХС) и холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП) в крови. Его устойчивое ингибирование печеночного синтеза холестерина снижает секрецию ЛПНП в крови, снижая уровни триглицеридов в плазме крови (ТГ).

Ливазо снижает повышенный уровень ХС ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Препарат снижает Аро-В и приводит к варибельного увеличение Аро-А1 (см. Таблицу ниже).

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

Доза	N	ХС ЛПНП	3ХС *	ХС ЛПВП	tr	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

· Не скорректировано

Клиническая эффективность

В контролируемых клинических исследованиях, в которые были включены в общем 1687 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, Ливазо последовательно снижал уровне ЛПНП, общего холестерина (ОХ), никак ЛПВП, триглицеридов (ТГ) и аполипопротеина-В, и повышал уровни ЛПВП и аполипопротеина -А1. Соотношение ТГ / ЛПВП и апо-В / а во-А1 были снижены. Ливазо в дозе 2 мг снижал содержание ЛПНП на 38-39%, а в дозе 4 мг - на 44-45%. У большинства пациентов, принимавших 2 мг Ливазо, было достигнуто «целевое значение» ЛПНП (согласно рекомендациям Европейского общества по изучению Атеросклероза (ЕТВА) < 3 ммоль / л.

В контролируемых клинических испытаниях с 942 пациентами в возрасте ≥ 65 лет с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (средний начальный уровень ЛПНП около 4,2 ммоль / л), которые принимали Ливазо в дозах 1 мг, 2 мг или 4 мг, содержание ЛПНП были снижены на 31%, 39% и 44,3%, соответственно, и около 90% пациентов группы Ливазо достигли целевого значения этого параметра согласно рекомендациям ЕТВА. Более 80% пациентов принимали сопутствующие средства, однако частота побочных реакций была одинаковой во всех группах лечения, и менее 5% пациентов исключили из исследования из-за побочных реакции. Результаты по безопасности и эффективности были подобными у пациентов различных возрастных подгрупп (65-69, 70-74 и ≥ 75 лет).

В контролируемых клинических исследованиях с участием 761 пациента с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией, с двумя или более факторами сердечно-сосудистого риска (средний начальный уровень ЛПНП около 4,1 ммоль / л), или смешанной дислипидемией с сахарным диабетом II типа (средний начальный уровень ЛПНП около 3,6 ммоль / л), около 80% пациентов группы Ливазо достигли целевого значения ЛПНП по рекомендациям ЕТВА (3 или 2,5 ммоль / л, в зависимости от степени риска). В группах пациентов

значение ЛПНП был снижен на 44% и 41% соответственно.

В долгосрочных исследованиях, продолжавшихся около 60 недель, первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии достижению целевого значения по ЕТВА способствовало постоянное и стабильное снижение ЛПНП, а уровень ЛПВП продолжал расти. В исследовании с 1346 пациентами после 12-тижневой статинов терапии результатам - снижению уровня ЛПНП на 42,3%, достижению целевого значения по ЕТВА на 69%, повышение уровня ЛПВП на 5,6%, после дальнейшего лечения питавастатином 4 мг продолжительностью 52 недели уровень ЛПНП снизился на 42,9%, целевое значение по ЕТВА достигнуто на 74%, а уровень ЛПВП увеличился на 14,3%.

В дополнение к двухлетнему надзорного исследования (LIVES-01), 6582 пациента с гиперхолестеринемией, получавших лечение питавастатином (1, 2 или 4 мг), продолжили лечение еще в течение 3 лет (всего 5 лет лечения). В течение этого 5-летнего исследования пониженное значение ЛПНП (-30,5%) содержалось от 3-х месяцев и на протяжении всего исследования, значение ЛПВП увеличились на 1,7%, за 3 месяца до 5,7% в течение 5 лет, причем в пациентов с меньшими начальными значениями ЛПВП (< 40 мг / дл), этот параметр вырос в большей степени, а именно уровень в сыворотке крови повысился на 11,9% за 3 месяца, и до 28,9% через 5 лет.

Атеросклероз

В исследовании JAPAN-ACS сравнивали влияние 8-12-месячного лечения питавастатином (4 мг) или аторвастатина (20 мг) в объеме коронарной атеросклеротической бляшки в 251 пациента, перенесших чрескожную коронарную ангиопластику при остром коронарном синдроме, с помощью внутрисосудистого ультразвука. Это исследование продемонстрировало снижение объема бляшек примерно на 17% для обеих схем. Была доказана эффективность как питавастатина, так и аторвастатина. В обоих случаях регрессия бляшки была связана с негативным ремоделированием сосудов (от 113,0 до 105,4 мм³). В данном исследовании не было никакой существенной корреляции между снижением ЛПНП и регрессией бляшек, в отличие от результатов, полученных в ходе плацебо-контролируемых исследований.

Положительные эффекты летальность и заболеваемость еще не оценивали.

Сахарный диабет

В открытом проспективном контролируемом исследовании 1269 японских пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, которые были отобраны по изменению качества жизни благодаря приему Ливазо (1 мг или 2 мг в сутки) и

контрольная группа без приема Ливазо; в течение 2,8 года в 45,7% пациентов контрольной группы развился сахарный диабет по сравнению с 39,9% пациентов группы Ливазо.

Мета-анализ 4815 недиабетических пациентов, включенных в рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований, продолжительностью не менее 12 недель показал, что препарат Ливазо не влияет на риск возникновения первичного сахарного диабета (развился сахарный диабет в 0,98% пациентов контрольной группы и 0,50% пациентов с Ливазо). 6,5% пациентов контрольной группы были леченные плацебо, другие пациенты получали статины включая аторвастатин, правастатин и симвастатин.

Дети

В двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании NK-104-4.01EU, в котором участвовали 106 пациентов - дети и подростки в возрасте ≥ 6 лет и < 17 лет (48 пациентов мужского пола и 58 женского), с высоким риском возникновения гиперлипидемии (уровни в плазме крови ХС ЛПНП ≥ 160 мг / дл (4,1 ммоль / л) или ХС ЛПНП ≥ 130 мг / дл (3,4 ммоль / л) с дополнительными факторами риска), которые получали питавастатин в дозе 1 мг, 2 мг, 4 мг или плацебо ежедневно в течение 12 недель. У большинства пациентов перед исследованием диагностировали гетерозиготную семейной гиперхолестеринемией, примерно 41% больных были в возрасте от 6 до 10 лет и примерно 20%, 9%, 12% и 9% находились на стадии II, III, IV и V по шкале Таннера соответственно. Средний уровень ХС ЛПНП был снижен на 23,5%, 30,1% и 39,3% после приема питавастатина в дозах 1, 2 и 4 мг соответственно по сравнению с 1,0% в группе плацебо.

В 52-недельном открытом дополнительном исследовании и исследовании безопасности NK-104-4.02EU (общее количество пациентов - 113, в том числе 87 пациентов с 12-недельного плацебо-контролируемого исследования, из них 55 пациентов мужского пола, 58 - женского), в котором принимали участие дети и подростки в возрасте ≥ 6 лет и < 17 лет с высоким риском возникновения гиперлипидемии, принимали питавастатин в течение 52 недель. Все пациенты начали лечение питавастатином в дозе 1 мг в сутки с возможностью повышения дозы до 2 мг и 4 мг для достижения оптимальной цели лечения ХС ЛПНП < 110 мг / дл (2,8 ммоль / л), основываясь на уровнях ХС ЛПНП на 4 и на 8 неделе лечения. Примерно 37% пациентов, принимавших участие в исследовании, были в возрасте 6 - 10 лет и примерно 22%, 11%, 12% и 13% находились на стадии II, III, IV и V по шкале Таннера соответственно. Большинству пациентов (n = 103) дозу питавастатина титровали до 4 мг в сутки. Средний показатель ХС ЛПНП

снизился на 37,8% на 52 недели лечения. В целом, 47 пациентов (42,0%) достигли минимального уровня ХС ЛПНП < 130 мг / дл согласно рекомендациям Американской Ассоциации Сердца (АНА), а 23 пациента (20,5%) достигли оптимального уровня ХС ЛПНП < 110 мг / дл согласно рекомендациям АНА на 52 недели лечения. Значение ХС ЛПНП в конце 52 недели у пациентов в возрасте ≥ 6 до <10 лет (n = 42) снизилось на 40,2%, у пациентов в возрасте ≥ 10 до < 16 лет (n = 61) - на 36,7% и на 34,5% у пациентов в возрасте от 16 до 17 лет (n = 9). Пол пациента не влияла на ответ на лечение. Кроме того, среднее значение ОХ была снижена на 29,5%, а среднее значение ТГ в крови снизилось на 7,6% в конечной точке 52 недели лечения.

Комитет по педиатрии Европейского агентства по лекарственным средствам отказался от обязательства предоставить результаты исследований применения детям до 6 лет и у детей любого возраста с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Эффективность питавастатина и других статинов по ХС ЛПНП снижалась у пациентов с гиперхолестеринемией и сопутствующей ВИЧ-инфекцией или ее лечением по сравнению с ВИЧ-неинфицированными пациентами с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией.

В исследование INTREPID был включен в общем 252 ВИЧ-инфицированные пациенты с дислипидемией (по 126 пациентов в каждой из групп), которым после 4-недельного вводного периода подготовки к исследованию и диеты рандомизированное образом было назначено лечение питавастатином в дозе 4 мг 1 раз в сутки или правастатином в дозе 40 мг 1 раз в сутки в течение 52 недель. Первичный показатель эффективности было оценено на 12 неделе.

Содержание ХС ЛПНП в сыворотке натощак снизился на 31% и 30% в группе лечения питавастатином и на 21% и 20% в группе лечения правастатином через соответственно 12 и 52 недели (разница средних результатов лечения составила -9,8%, $P < 0,0001$ на 12-й неделе и -8,4%, $P = 0,0007$ на 52-й неделе). Было отмечено статистически значимую разницу в изменении от начального уровня среднего значения вторичных показателей эффективности, таких как уровень ОХ, никак ЛПВП и аполипопротеина В, при лечении на 12-м и 52-й неделях с более выраженным снижением в группе лечения питавастатином, чем в группе лечения правастатином, соответственно для каждого параметра. Ни одного нового сигнала по безопасности или побочной реакции при лечении питавастатином 4 мг не наблюдалось. На 52 неделе было зарегистрировано вирусологическое недостаточность (определенную как значение вирусной

нагрузки РНК ВИЧ-1 > 200 копий / мл и > 0,3-log увеличение от базового уровня) у 4 пациентов (3,2%) из группы питавастатина и у 6 пациентов (4,8%) из группы правастатина без статистически значимых различий между методами лечения.

Фармакокинетика

Всасывания: питавастатин быстро всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь. Всасывания не зависит от приема пищи. Препарат в неизмененном виде проходит энтерогепатическую циркуляцию и хорошо всасывается из тонкой кишки и подвздошной кишки. Биодоступность питавастатина составляет 51%.

Распределение: питавастатин более чем на 99% связывается с белками в плазме крови человека, в основном с альбумином и альфа 1-кислотным гликопротеином, а средний объем распределения составляет примерно 133 л. Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты, место действия и метаболизма, многими печеночными носителями, в том числе OATP1B1 и OATP1B3. Плазменная AUC является переменной с примерно 4-кратным диапазоном между высшими и низким значениями. Исследования по SLCO1B1 (ген, кодирующий OATP1B1) позволяют предположить, что полиморфизм данного гена может объяснить большое колебание в AUC. Питавастатин не является субстратом для р-гликопротеина.

Метаболизм: питавастатин в неизмененном виде является преобладающей частью препарата в плазме крови. Основной метаболит - неактивный лактон, который формируется из конъюгат глюкуронида питавастатина эфирного типа UDP глюкуронозилтрансферазой (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 к незначительным метаболитам.

Выведение: питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что приводит к продолжительности его действия. Менее 5% питавастатина выводится с мочой. Период полувыведения колеблется от 5,7 часа (одна доза) до 8,9 часа (равновесное состояние), и очевидно среднее геометрическое приема клиренса составляет 43,4 л / час после однократной дозы.

Влияние пищи: максимальная концентрация питавастатина в плазме крови снижалась на 43% при применении с пищей с высоким содержанием жиров, но

AUC оставалась неизменной.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста AUC питавастатина в 1,3 раза выше у пациентов пожилого возраста от 65 лет. Это не влияло на безопасность и эффективность применения Ливазо пациентам пожилого возраста.

Пол: AUC питавастатина увеличена в 1,6 раза у женщин. Это не влияло на безопасность и эффективность применения Ливазо женщинам.

Раса: не отмечалось никакой разницы между фармакокинетическими профилями питавастатина у здоровых добровольцев монголоидной и европеоидной рас.

Дети. Существуют ограниченные данные исследования фармакокинетических взаимодействий у детей и подростков. В исследовании NK-104-4.01EU при выборочном взятии образцов обнаружили дозозависимый влияние на концентрацию питавастатина в плазме через 1 час после приема. Также было обнаружено, что концентрация через 1 час после приема была (обратно пропорционально) связана с массой тела и может быть выше у детей, чем у взрослых.

Почечная недостаточность: у пациентов с почечной недостаточностью средней степени и пациентов на гемодиализе значение AUC увеличивалось в 1,8 раза и 1,7 раза соответственно.

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 пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по классификации Чайлд-П "ю) AUC была в 3,9 раза выше. Ограничения дозы рекомендуется пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени. Ливазо противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Показания

Для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых пациентов, подростков и дети являются старше 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) дислипидемией, когда ответ на диету и другую немедикаментозную терапию недостаточно.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к питавастатину или к любой из вспомогательных веществ или других статинов;
- печеночная недостаточность тяжелой степени, заболевания печени в активной стадии или стойкое повышение сывороточных трансаминаз неясной этиологии (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы [ВМН]);
- миопатия;
- одновременная терапия циклоспорином;
- беременность, период кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты несколькими путями (в том числе полипептидом, транспортирует органические анионы, ОАТР), 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 AUC питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние Ливазо неизвестно. Ливазо противопоказан пациентам, которые получают циклоспорин.

Эритромицин: одновременное применение с препаратом Ливазо приводило к 2,8-кратному увеличению AUC питавастатина. Временная приостановка лечения Ливазо рекомендуется на время лечения эритромицином или другими макролидными антибиотиками.

Гемфиброзил и другие фибраты: применение монотерапии фибратами иногда ассоциируется с развитием миопатии. Одновременное применение фибратов со статинами ассоциировалось с повышенным риском миопатии и рабдомиолизом. Ливазо следует с осторожностью назначать одновременно с фибратами. Во время фармакокинетических исследований одновременное применение Ливазо с гемфиброзилом приводило к 1,4-кратному увеличению AUC питавастатина, а AUC фенофибрата увеличилось в 1,2 раза.

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

Фузидиевая кислота риск миопатии, включая рабдомиолиз, повышается при сопутствующего применения системной фузидиевой кислоты и статинов. Механизм такого взаимодействия (фармакодинамика или фармакокинетика, или оба) на сегодня неизвестно. Были сообщения о рабдомиолиз (включая летальные исходы) у пациентов, которые применяли эту комбинацию. Если считается необходимым применение фузидиевой кислоты, препарат Ливазо следует прекратить на период лечения Фузидиевая кислотой (см. Раздел «Особенности применения»).

Рифампицин: одновременное назначение с препаратом Ливазо приводило к 1,3-кратному увеличению AUC питавастатина вследствие снижения поглощения печенью.

Ингибиторы протеазы и ингибиторы: Ненуклеозидные обратной транскриптазы: одновременное назначение лопинавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира, атазанавира или эфавиренца с препаратом Ливазо может привести к незначительным изменениям AUC питавастатина.

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

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

Дигоксин, известный P-gp субстрат, не взаимодействует с Ливазо. При одновременном назначении не наблюдалось ни значительного изменения в концентрации питавастатина или дигоксина.

Варфарин: равновесные фармакокинетические и фармакодинамические свойства (INR и PT) варфарина у здоровых добровольцев не зависели от одновременного применения Ливазо по 4 мг в сутки. Однако, как и в случае применения других статинов у пациентов, получавших варфарин, следует контролировать протромбиновое время или международное нормализационное соотношение (МНС) при включении препарата Ливазо в схему терапии.

Дети

Взаимодействие с другими лекарственными средствами исследовали только у взрослых. Степень взаимодействия в педиатрических пациентов неизвестна.

Особенности применения

Воздействие на мышцы

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), существует вероятность развития миалгии, миопатии и реже - рабдомиолиза. Пациентам следует рекомендовать сообщать о любой дискомфорт со стороны мышц. Следует определять уровни КФК (УК) у любого пациента, сообщает о боли, чувствительность или слабость в мышцах, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

КФК не следует определять после энергичных упражнений или при наличии любой другой причине повышения КК, что может вносить путаницу в интерпретации результата. При повышенных концентрациях КК (> 5 раз выше верхней границы нормы) подтверждающий тест необходимо провести в течение 5-7 дней.

Очень редко сообщалось о случаях иммуноопосредованных некротической миопатии (ИОНМ) во время или после лечения некоторыми статинами. ИОНМ клинически характеризуется устойчивой слабостью проксимальных мышц и повышением в сыворотке крови уровня КФК, который сохраняется, несмотря на прекращение лечения статинами.

Ливазо не следует применять одновременно с системной Фузидиевая кислотой или в течение 7 дней после прекращения лечения Фузидиевая кислотой. Пациентам, для которых применение системной фузидиевой кислоты является жизненно важным, необходимо прекратить лечение статинами в течение всего периода применения фузидиевой кислоты. Были сообщения о развитии рабдомиолиза (включая сообщение с летальным исходом) у пациентов, которые одновременно получали комбинацию фузидиевой кислоты и статинов (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Всем пациентам следует рекомендовать немедленно обратиться к врачу при появлении любых симптомов слабости мышц, мышечной боли или болезненности мышц.

Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последней дозы фузидиевой кислоты. В исключительных случаях, когда пациент требует длительного лечения системной Фузидиевая кислотой, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения Ливазо и фузидиевой кислоты следует рассматривать в каждом конкретном случае, и пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

До начала лечения

Как и в случае применения других статинов, Ливазо следует назначать с осторожностью пациентам со склонностью к развитию рабдомиолиза. Следует определять уровень КФК для установления начального уровня в следующих ситуациях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных нарушений;
- мышечная токсичность при применении фибратов или иного статина в анамнезе;
- заболевания печени или злоупотребления алкоголем в анамнезе;
- пациенты пожилого возраста (от 70 лет) с другими определенными факторами риска развития рабдомиолиза.

В таких ситуациях рекомендуется клинический мониторинг, следует оценить соотношение возможного риска и ожидаемой пользы от лечения. Не рекомендуется начинать лечение препаратом Ливазо, если значение клиренса креатинина (КК) более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы.

Во время лечения

Пациентам рекомендуется сообщать о боли, слабости или судорогах в мышцах сразу после их возникновения. Следует определять уровни КФК (УК) и прекратить лечение при повышении уровней УК более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения, если мышечные симптомы являются тяжелыми, даже если уровни УК не более чем в 5 раз превышают верхнюю границу нормы. Если симптомы исчезают и уровень КФК возвращается к норме, то может рассматриваться вопрос о возобновлении лечения Ливазо в дозе 1 мг и при тщательном мониторинге.

Влияние на печень

Как и в случае применения других статинов, препарат Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам с заболеванием печени в анамнезе или тем, кто регулярно потребляет чрезмерное количество алкоголя. До начала лечения препаратом Ливазо и периодически в ходе лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Лечение Ливазо необходимо прекратить пациентам с устойчивым повышением сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), что превышает в 3 раза верхней границы нормы.

Влияние на почки

Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. Повышение дозы следует

проводить только при тщательном мониторинге функции почек после постепенного титрования дозы. Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется применять дозу 4 мг.

Сахарный диабет

Определенные данные указывают на то, что статины как класс лекарственных средств повышают уровень глюкозы в крови, а у некоторых пациентов с повышенным риском развития диабета могут вызвать гипергликемию, которая потребует надлежащего лечения. Однако этот риск не должен быть причиной прекращения лечения статинами, принимая во внимание более значительный терапевтический эффект статинов на снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов, имеющих повышенный риск развития гипергликемии (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль / л, индекс массы тела > 30 кг / м², повышенная концентрация триглицеридов в крови, артериальная гипертензия) необходимо контролировать клинические и биохимические показатели согласно с национальными установками. Однако, нет ни одного подтвержденного факта о риске развития диабета при применении питавастина по результатам постмаркетинговых наблюдательных исследований безопасности или проспективных исследований (см. Раздел «Фармакодинамика»).

Интерстициальные заболевания легких

Сообщалось о интерстициальное заболевание легких при применении некоторых статинов, особенно при долгосрочной терапии. Выраженные признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких у пациента терапию статинами необходимо прекратить.

Дети

Существуют ограниченные данные о долгосрочном влиянии на развитие и половое созревание педиатрических пациентов в возрасте от 6 лет, принимающих Ливазо. Подростков женского пола нужно проинформировать о соответствующих противозачаточные меры при лечении Ливазо.

Другие эффекты

Временное приостановление терапии Ливазо рекомендуется на время лечения эритромицином, другими макролидными антибиотиками или Фузидиевой кислотой. Ливазо следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим препараты, приводящие к развитию миопатии (например фибраты или ниацин).

Лактоза

Таблетки содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Учитывая возможность возникновения головокружения и сонливости во время лечения Ливазо необходимо воздержаться от управления автотранспортом и работы с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

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

Кормления грудью. Препарат Ливазо противопоказан в период кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»). Питавастатин проникает в грудное молоко животных. Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко у человека.

Фертильность. На сегодня данные отсутствуют.

Способ применения и дозы

Дозы

Пациенты должны соблюдать диету с пониженным содержанием холестерина до начала лечения. Важно, чтобы пациенты продолжали придерживаться диеты во время лечения.

Обычно начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше. Дозировку необходимо подбирать индивидуально, в соответствии с уровнем ХС ЛПНП, схемы терапии и состояния пациента. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы пациентам старше 70 лет.

Пациенты с нарушениями функции почек

При нарушении функции почек легкой степени коррекции дозы не требуется, однако питавастатин следует применять с осторожностью. Данные по применению дозы 4 мг пациентам с нарушением функции почек от легкой степени до тяжелой ограничены. Поэтому дозу 4 мг при легкой и средней степени нарушения функции почек следует применять ТОЛЬКО при тщательном мониторинге функции почек после постепенного титрования дозы.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется применять дозу 4 мг.

Пациенты с нарушениями функции печени легкой и средней степени

Доза 4 мг не рекомендуется пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени. Максимальную суточную дозу 2 мг можно применять при тщательном мониторинге функции печени.

Дети в возрасте от 6 лет

Лечение детей от 6 лет и подростков следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гиперлипидемии, с постоянным мониторингом состояния пациента. Для детей от 6 лет и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией обычно начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы следует проводить с интервалом 4 недели или больше. Дозы необходимо подбирать индивидуально, в соответствии с уровнем ХС ЛПНП, схемы терапии и состояния пациента. Для детей от 6 до 9 лет максимальная суточная доза составляет 2 мг. Для детей от 10 лет максимальная суточная доза составляет 4 мг (см. Разделы «Побочные реакции», «Фармакодинамика», «Фармакокинетика»).

Дети до 6 лет

Эффективность и безопасность применения препарата Ливазо детям до 6 лет не исследовали.

Способ применения

Только для перорального применения, таблетку следует глотать целиком. Таблетки Ливазо можно принимать независимо от приема пищи. Желательно, чтобы пациент принимал таблетки в одно и то же время каждый день. Терапия статинами, как правило, является более эффективной при применении вечером, несмотря на суточный ритм липидного метаболизма.

Если ребенок или подросток не может проглотить таблетку целиком, если необходимо, таблетку можно растворить в стакане воды, которую следует выпить сразу.

Для обеспечения полной дозы еще один объем воды должен быть использован для промывания стакана и выпитый сразу. Таблетки не следует растворять в кислых фруктовых соках или в молоке.

Дети

Дети от 6 лет

Лечение детей от 6 лет препаратом Ливазо следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гиперлипидемии, с постоянным мониторингом состояния пациента.

Дети до 6 лет

Эффективность и безопасность применения препарата Ливазо детям до 6 лет не исследовали.

Передозировка

При передозировке возможно усиление симптомов побочных реакций. Специальной терапии в случае передозировки нет. Лечение должно быть симптоматическим, в случае необходимости следует проводить поддерживающую терапию. Следует контролировать функцию печени и уровне УК. Гемодиализ неэффективен. Антидота нет.

Побочные реакции

По обобщенным данным контролируемых клинических исследований через побочные реакции были исключены менее 4% пациентов, принимавших Ливазо в рекомендованных дозах. Частой документированной побочной реакцией после приема питавастатина во время проведения контролируемых клинических испытаний была миалгия.

Побочные реакции и их частота, наблюдавшиеся при применении Ливазо в рекомендуемых дозах в ходе контролируемых клинических исследований и в постмаркетинговый период, указанные ниже в соответствии с классами систем органов. Частота определяется следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, $<1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$);
- единичные ($\geq 1 / 10000$, $<1/1000$);
- редкие (менее $<1/10000$) и частота неизвестна.

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто анемия.

Нарушение обмена веществ, метаболизма

Нечасто анорексия.

Психические расстройства

Нечасто: бессонница.

Со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение, дисгевзия, сонливость, гипестезия.

Со стороны органов зрения

Редкие: снижение остроты зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата

Нечасто: звон в ушах.

Желудочно-кишечные расстройства

Часто: запор, диарея, диспепсия, тошнота.

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

Редкие: глосодиния, острый панкреатит.

Редкие: желудочно-кишечный дискомфорт.

Со стороны пищеварительной системы

Нечасто: повышение активности трансаминаз (АсАТ, АлАТ).

Редкие: холестатическая желтуха, отклонения от нормы показателей функции печени, заболевания печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нечасто: зуд, сыпь.

Редкие: крапивница, эритема.

Частота неизвестна: ангионевротический отек.

Со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и костей

Часто: миалгия, артралгия.

Нечасто: мышечные спазмы.

Редкие: миопатия, рабдомиолиз.

Частота неизвестна: волчаночноподобный синдром, иммуноопосредованных некротическая миопатия (см. Раздел «Особенности применения»).

Со стороны мочевыделительной системы

Нечасто: полакиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Редкие: гинекомастия.

Общие расстройства

Нечасто: астения, недомогание, повышенная утомляемость, периферические отеки.

Повышение уровня КФК в крови в > 3 раза выше верхней границы нормы (ВМН) отмечалось в 49 из 2800 (1,8%) пациентов, получавших препарат Ливазо во время контролируемых клинических исследований. Уровне, в ³ 10 раз превышали ВМН и сопровождалась симптомами со стороны мышц (миалгия, миопатия и, реже, рабдомиолиз) были единичными.

Дети

База данных по клинической безопасности содержит информацию о безопасности применения 142 педиатрическим пациентам, которые принимали

питавастатин, из которых 87 пациентов были в возрасте от 6 до 11 лет, а 55 пациентов - в возрасте от 12 до 17 лет. В общем, 91 пациент принимал питавастатин течение одного года, 12 пациентов принимали питавастатин течение 2,5 года и 2 пациента - в течение 3 лет. Менее 3% пациентов, лечившихся питавастатином, было исключено из-за возникновения побочных реакций. Наиболее распространенными побочными реакциями, связанными с приемом питавастатина, о которых сообщалось в течение клинической программы, были: головная боль (4,9%), миалгия (2,1%) и боль в животе (4,9%). На основании имеющихся данных ожидается, что частота, тип и степень тяжести побочных реакций у детей и подростков будут подобны таковым, которые возникали у взрослых.

Постмаркетинговый опыт

Во время двухлетнего проспективного пост-маркетингового исследования, в котором принимали участие 20 000 японских пациентов, подавляющее большинство которых получала по 1 мг или 2 мг питавастатина, в 10,4% пациентов отмечались нежелательные явления и 7,4% пациентов отказались от терапии из-за развития нежелательных явлений. Показатель миалгии составил 1,08%. Большинство нежелательных явлений были легкими. В течение 2 лет показатель нежелательных явлений был выше у пациентов с лекарственной аллергией (20,4%) или заболеванием печени или почек (13,5%) в анамнезе.

Во время пост-маркетингового наблюдения было два сообщения о рабдомиолизе, что нуждался в госпитализации (0,01% пациентов).

Кроме того, имеющиеся спонтанные постмаркетинговые сообщения об эффектах со стороны скелетных мышц, включая миалгии и миопатии у пациентов, получавших Ливазо при всех рекомендованных дозах. Были также получены сообщения о развитии рабдомиолиза, сопровождавшийся острой почечной недостаточностью и без нее, в том числе летальный рабдомиолиз.

Класс-специфические эффекты статинов

Сообщалось о следующих побочных реакциях при применении некоторых статинов:

- нарушение сна, в частности ночные кошмары;
- потеря памяти;
- половая дисфункция;
- депрессия;
- отдельные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии;

- сахарным диабетом частота зависит от наличия или отсутствия факторов риска (содержание глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль / л, индекс массы тела > 30 кг / м², повышенный уровень триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Для защиты от света хранить блистер в упаковке.

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Пьер Фабре Медикаман Продюксон.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Рю дю Лисе, 45500 Жьен, Франция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).