

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛІВАЗО

(LIVAZO)

Склад:

діюча речовина: кальцію пітавастатин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 1,045 мг пітавастатину кальцію еквівалентно 1 мг пітавастатину, або

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 2,09 мг пітавастатину кальцію еквівалентно 2 мг пітавастатину, або

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 4,18 мг пітавастатину кальцію еквівалентно 4 мг пітавастатину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гіпромелоза, магнію-алюмінію силікат, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), триетилцитрат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з одного боку яких витиснені літери «КС», а з іншого боку - «1» (для Лівазо 1 мг), або «2» (для Лівазо 2 мг), або «4» (для Лівазо 4 мг).

Фармакотерапевтична група. Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази.

Код АТХ С10А А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пітавастатин конкурентно інгібує ГМГ КоА-редуктазу, обмежуючи швидкість дії ферменту в біосинтезі холестерину, та інгібує синтез холестерину в печінці. Внаслідок цього експресія рецепторів ЛПНЩ у печінці підвищується, сприяючи захопленню циркулюючих ЛПНЩ з крові,

зниженню загального холестерину (ХС) і холестерину-ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ) у крові. Його стійке інгібування печінкового синтезу холестерину знижує секрецію ЛПНЩ у кров, знижуючи рівні тригліцеридів у плазмі крові (ТГ).

Лівазо знижує підвищений рівень ХС-ЛПНЩ, загального холестерину і тригліцеридів та збільшує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Препарат знижує Аро-В і призводить до варіабельного збільшення Аро-А1 (див. таблицю нижче).

Доза-відповідь у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (скоригована середня зміна у відсотках від початкового рівня протягом 12 тижнів)

| Доза | N | ХС-ЛПНЩ | ЗХС* | ХС-ЛПВЩ | ТГ | Аро-В | Аро-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 скориговано

Клінічна ефективність

У контрольованих клінічних дослідженнях, в які були включені загалом 1687 пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією, Лівазо послідовно знижував рівні ЛПНЩ, загального холестерину (ЗХ), не-ЛПВЩ, тригліцеридів (ТГ) і аполіпопротеїну-В, і підвищував рівні ЛПВЩ та аполіпопротеїну-А1. Співвідношення ТГ/ЛПВЩ і апо-В/апо-А1 були знижені. Лівазо в дозі 2 мг знижував вміст ЛПНЩ на 38-39 %, а в дозі 4 мг - на 44-45 %. У більшості пацієнтів, які приймали 2 мг Лівазо, було досягнуто «цільове значення» ЛПНЩ (згідно рекомендацій Європейського Товариства з Вивчення Атеросклерозу (ЄТВА) < 3 ммоль/л.

У контрольованих клінічних випробуваннях з 942 пацієнтами у віці ≥ 65 років з первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією (середній початковий рівень ЛПНЩ близько 4,2 ммоль/л), які приймали Лівазо в дозах 1 мг, 2 мг або 4 мг, вміст ЛПНЩ було знижено на 31 %, 39 % і 44,3 %, відповідно, і близько 90 % пацієнтів групи Лівазо досягли цільового значення цього параметра згідно рекомендацій ЄТВА. Більше 80 % пацієнтів приймали супутні засоби, однак частота побічних реакцій була однаковою у всіх групах лікування, і менше 5 % пацієнтів виключили з дослідження через побічні реакції. Результати з безпеки та ефективності були подібними у пацієнтів різних вікових підгруп (65-69, 70-74 і ≥ 75 років).

У контрольованих клінічних дослідженнях з участю 761 пацієнта з первинною гіперхолестеринемією чи змішаною дисліпідемією, з двома або більше факторами серцево-судинного ризику (середній початковий рівень ЛПНЩ близько 4,1 ммоль/л), або змішаною дисліпідемією з цукровим діабетом II типу (середній початковий рівень ЛПНЩ близько 3,6 ммоль/л), близько 80 % пацієнтів групи Лівазо досягли цільового значення ЛПНЩ згідно з рекомендаціями ЄТВА (3 або 2,5 ммоль/л, залежно від ступеня ризику). У групах пацієнтів значення ЛПНЩ було знижено на 44 % і 41 %, відповідно.

У довгострокових дослідженнях, що тривали близько 60 тижнів, первинної гіперхолестеринемії та змішаної дисліпідемії досягненню цільового значення по ЄТВА сприяло постійне і стабільне зниження ЛПНЩ, а рівень ЛПВЩ продовжував зростати. У дослідженні з 1346 пацієнтами

після 12-тижневої статинової терапії з результатами - зниження рівня ЛПНЩ на 42,3 %, досягнення цільового значення по ЄТВА на 69 %, підвищення рівня ЛПВЩ на 5,6 %, після подальшого лікування пітавастатином 4 мг тривалістю 52 тижні рівень ЛПНЩ знизився на 42,9 %, цільове значення по ЄТВА досягнуто на 74 %, а рівень ЛПВЩ зріс на 14,3 %.

На додаток до дворічного наглядового дослідження (LIVES-01), 6582 пацієнта з гіперхолестеринемією, які отримували лікування пітавастатином (1, 2 або 4 мг), продовжили лікування ще протягом 3 років (усього 5 років лікування). Протягом цього 5-річного дослідження знижене значення ЛПНЩ (-30,5 %) утримувалося від 3-х місяців та протягом усього дослідження, значення ЛПВЩ збільшилися на 1,7 %, за 3 місяці до 5,7 % протягом 5 років, причому у пацієнтів з меншими початковими значеннями ЛПВЩ (< 40 мг/дл), цей параметр зріс більшою мірою, а саме рівень в сироватці крові підвищився на 11,9 % за 3 місяці, та до 28,9 % через 5 років.

Атеросклероз

У дослідженні JAPAN-ACS порівнювали вплив 8-12-місячного лікування пітавастатином (4 мг) або аторвастатином (20 мг) на об'єм коронарної атеросклеротичної бляшки у 251 пацієнта, які перенесли черезшкірну коронарну ангіопластику при гострому коронарному синдромі, за допомогою внутрішньосудинного ультразвуку. Це дослідження продемонструвало зниження об'єму бляшок приблизно на 17 % для обох схем. Було доведено ефективність як пітавастатину, так і аторвастатину. В обох випадках регресія бляшки була пов'язана з негативним ремоделюванням судин (від 113,0 до 105,4 мм³). У даному дослідженні не було ніякої суттєвої кореляції між зниженням ЛПНЩ і регресією бляшок, на відміну від результатів, отриманих у ході плацебо-контрольованих досліджень.

Позитивні ефекти на летальність і захворюваність ще не оцінювали.

Цукровий діабет

У відкритому проспективному контрольованому дослідженні 1269 японських пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, які були відібрані за зміною якості життя завдяки прийому Лівазо (1 мг або 2 мг за добу) та контрольна група без прийому Лівазо; протягом 2,8 року у 45,7 % пацієнтів контрольної групи розвинувся цукровий діабет порівняно з 39,9 % пацієнтів групи Лівазо.

Мета-аналіз 4815 недіабетичних пацієнтів, включених до рандомізованих контрольованих подвійних сліпих досліджень, тривалістю щонайменше 12 тижнів показав, що препарат Лівазо не впливає на ризик виникнення первинного цукрового діабету (розвинувся цукровий діабет у 0,98 % пацієнтів контрольної групи та 0,50 % пацієнтів з Лівазо). 6,5 % пацієнтів контрольної групи були ліковані плацебо, інші пацієнти отримували статини включно з аторвастатином, правастатином і симвастатином.

Діти

У подвійному сліпому рандомізованому, мультицентровому плацебо-контрольованому дослідженні NK-104-4.01EU, у якому брали участь 106 пацієнтів - діти та підлітки віком ≥ 6

років і < 17 років (48 пацієнтів чоловічої статі та 58 жіночої), з високим ризиком виникнення гіперліпідемії (рівні в плазмі крові ХС-ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л) або ХС-ЛПНЩ ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) з додатковими факторами ризику), які отримували пітавастатин у дозі 1 мг, 2 мг, 4 мг або плацебо щодня протягом 12 тижнів. У більшості пацієнтів перед дослідженням діагностували гетерозиготну сімейну гіперхолестеринемію, приблизно 41% хворих були віком від 6 до 10 років та приблизно 20%, 9%, 12% та 9% знаходились на стадії II, III, IV та V за шкалою Таннера відповідно. Середній рівень ХС-ЛПНЩ був знижений на 23,5%, 30,1% та 39,3% після прийому пітавастатину у дозах 1, 2 та 4 мг відповідно у порівнянні з 1,0% у групі плацебо.

У 52-тижневому відкритому додатковому дослідженні та дослідженні безпеки NK-104-4.02EU (загальна кількість пацієнтів - 113, у тому числі 87 пацієнтів з 12-тижневого плацебо-контрольованого дослідження, із них 55 пацієнтів чоловічої статі, 58 - жіночої), у якому брали участь діти та підлітки віком ≥ 6 років і < 17 років з високим ризиком виникнення гіперліпідемії, приймали пітавастатин протягом 52 тижнів. Всі пацієнти почали лікування пітавастатином у дозі 1 мг на добу з можливістю підвищення дози препарату до 2 мг та 4 мг для досягнення оптимальної мети лікування ХС-ЛПНЩ < 110 мг/дл (2,8 ммоль/л), базуючись на рівнях ХС-ЛПНЩ на 4 та на 8 тижень лікування. Приблизно 37% пацієнтів, що брали участь у дослідженні, були віком 6 - 10 років та приблизно 22%, 11%, 12% та 13% знаходились на стадії II, III, IV та V за шкалою Таннера відповідно. Більшості пацієнтів (n = 103) дозу пітавастатину титрували до 4 мг на добу. Середній показник ХС-ЛПНЩ знизився на 37,8% на 52 тижні лікування. У цілому, 47 пацієнтів (42,0%) досягли мінімального рівня ХС-ЛПНЩ < 130 мг/дл згідно рекомендацій Американської Асоціації Серця (АНА), а 23 пацієнти (20,5%) досягнули оптимального рівня ХС-ЛПНЩ < 110 мг/дл згідно рекомендацій АНА на 52 тижні лікування. Значення ХС-ЛПНЩ наприкінці 52 тижня у пацієнтів віком від ≥ 6 до < 10 років (n = 42) знизилось на 40,2%, у пацієнтів віком ≥ 10 до < 16 років (n = 61) - на 36,7% та на 34,5% у пацієнтів віком від 16 до 17 років (n = 9). Стать пацієнта не впливала на відповідь на лікування. Крім того, середнє значення ЗХ було знижене на 29,5%, а середнє значення ТГ у крові знизилось на 7,6% у кінцевій точці 52 тижня лікування.

Комітет з педіатрії Європейського агентства з лікарських засобів відмовився від зобов'язання надати результати досліджень застосування дітям віком до 6 років та лікування дітей будь-якого віку з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією.

ВІЛ-інфіковані пацієнти

Ефективність пітавастатину та інших статинів щодо ХС-ЛПНЩ знижувалась у пацієнтів з гіперхолестеринемією та супутньою ВІЛ-інфекцією чи її лікуванням порівняно з ВІЛ-неінфікованими пацієнтами з первинною гіперхолестеринемією та змішаною дисліпідемією.

У дослідження INTREPID було включено загалом 252 ВІЛ-інфіковані пацієнти з дисліпідемією

(по 126 пацієнтів у кожній з груп), яким після 4-тижневого вступного періоду підготовки до дослідження та дієти рандомізованим чином було призначено лікування пітавастатином у дозі 4 мг 1 раз на добу чи правастатином у дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 52 тижнів. Первинний показник ефективності було оцінено на 12 тижні.

Вміст ХС-ЛПНЩ у сироватці натще знизився на 31% і 30% у групі лікування пітавастатином та на 21% і 20% у групі лікування правастатином через відповідно 12 та 52 тижні (різниця середніх результатів лікування склала -9,8%, $P < 0,0001$ на 12-му тижні та -8,4%, $P = 0,0007$ на 52-му тижні). Було відмічено статистично значиму відмінність у зміні від початкового рівня середнього значення вторинних показників ефективності, таких як рівень ЗХ, не-ЛПВЩ та аполіпопротеїну В, при лікуванні на 12-му та 52-му тижнях з більш вираженим зниженням у групі лікування пітавастатином, ніж у групі лікування правастатином, відповідно для кожного параметра. Жодного нового сигналу з безпеки чи побічної реакції при лікуванні пітавастатином 4 мг не спостерігалось. На 52 тижні було зареєстровано вірологічну недостатність (визначену як значення вірусного навантаження РНК ВІЛ-1 > 200 копій/мл та $> 0,3$ -log збільшення від базового рівня) у 4 пацієнтів (3,2%) з групи пітавастатину та у 6 пацієнтів (4,8%) з групи правастатину без статистично значимих відмінностей між методами лікування.

Фармакокінетика.

Всмоктування: пітавастатин швидко всмоктується з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, і пік концентрації у плазмі крові досягається протягом 1 години після прийому внутрішньо. Всмоктування не залежить від прийому їжі. Препарат у незміненому вигляді проходить ентерогепатичну циркуляцію і добре всмоктується з тонкої кишки і клубової кишки. Абсолютна біодоступність пітавастатину становить 51 %.

Розподіл: пітавастатин більш ніж на 99 % зв'язується з білками у плазмі крові людини, в основному з альбуміном і альфа 1-кислотним глікопротеїном, а середній об'єм розподілу становить приблизно 133 л. Пітавастатин активно транспортується в гепатоцити, місце дії і метаболізму, багатьма печінковими носіями, у тому числі ОАТР1В1 і ОАТР1В3. Плазмова АUC є змінною з приблизно 4-кратним діапазоном між найвищими та найнижчими значеннями. Дослідження з SLCO1B1 (ген, який кодує ОАТР1В1) дають змогу припустити, що поліморфізм даного гена може пояснити велике коливання в АUC. Пітавастатин не є субстратом для р-глікопротеїну.

Метаболізм: пітавастатин у незміненому вигляді є переважаючою частиною препарату у плазмі крові. Основний метаболіт – неактивний лактон, який формується через кон'югат глюкуроніду пітавастатину ефірного типу UDP глюкуронозилтрансферазою (UGT1A3 і 2B7). Дослідження *in vitro*, з використанням 13 ізоформ людського цитохрому Р450 (СYP) показують, що метаболізм пітавастатину за допомогою СYP є мінімальним; СYP2C9 (і меншою мірою СYP2C8) відповідає за метаболізм пітавастатину до незначних метаболітів.

Виведення з організму: пітавастатин у незміненому вигляді швидко виводиться з печінки в жовч, але піддається ентерогепатичній рециркуляції, що зумовлює тривалість його дії. Менше 5 % пітавастатину виводиться з сечею. Період напіввиведення з плазми

коливається від 5,7 години (одна доза) до 8,9 години (рівноважний стан), і очевидне середнє геометричне перорального кліренсу становить 43,4 л/годину після одноразової дози.

Вплив їжі: максимальна концентрація пітавастатину у плазмі крові знижувалася на 43 % при застосуванні з їжею з високим вмістом жирів, але AUC залишалася незмінною.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку: AUC пітавастатину в 1,3 раза вищий у пацієнтів літнього віку від 65 років. Це не впливало на безпеку та ефективність застосування Лівазо пацієнтам літнього віку.

Стать: AUC пітавастатину збільшена в 1,6 раза у жінок. Це не впливало на безпеку та ефективність застосування Лівазо жінкам.

Раса: не відзначалося ніякої різниці між фармакокінетичними профілями пітавастатину у здорових добровольців монголоїдної та європеїдної рас.

Діти. Існують обмежені дані дослідження фармакокінетичних взаємодій у дітей та підлітків. У дослідженні NK-104-4.01EU при вибіркового взятті зразків виявили дозозалежний вплив на концентрацію пітавастатину в плазмі через 1 годину після прийому. Також було виявлено, що концентрація через 1 годину після прийому була (обернено пропорційно) пов'язана з масою тіла та може бути вищою у дітей, аніж у дорослих.

Ниркова недостатність: для пацієнтів із нирковою недостатністю середнього ступеня і пацієнтів на гемодіалізі значення AUC збільшувалося у 1,8 раза та 1,7 раза відповідно.

Печінкова недостатність: у пацієнтів з легкою (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) печінковою недостатністю AUC була в 1,6 раза вищою, ніж у здорових добровольців, а у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня (клас В за класифікацією Чайлда-П'ю) AUC була в 3,9 раза вищою. Обмеження дози рекомендується пацієнтам з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня. Лівазо протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для зниження підвищеного загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) у дорослих пацієнтів, підлітків та дітей віком понад 6 років з первинною гіперхолестеринемією, в тому числі гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і комбінованою (змішаною) дисліпідемією, коли відповідь на діету та іншу немедикаментозну терапію є недостатньою.

Протипоказання.

- Відома гіперчутливість до пітавастатину або до будь-якої з допоміжних речовин або інших статинів;
- печінкова недостатність тяжкого ступеня, захворювання печінки в активній стадії або стійке підвищення сироваткових трансаміназ нез'ясованої етіології (більше ніж у 3 рази вище верхньої межі норми [ВМН]);
- міопатія;
- одночасна терапія циклоспорином;
- вагітність, період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пітавастатин активно транспортується у гепатоцити кількома шляхами (у тому числі поліпептидом, що транспортує органічні аніони, ОАТР), які можуть бути залучені в деякі з нижченаведених взаємодій.

Циклоспорин: одночасне застосування однієї дози циклоспорину з Лівазо у рівноважному стані призвело до 4,6-кратного збільшення AUC пітавастатину. Вплив рівноважного стану циклоспорину на рівноважний стан Лівазо невідомий. Лівазо протипоказаний пацієнтам, які отримують циклоспорин.

Еритроміцин: одночасне застосування з препаратом Лівазо призводило до 2,8-кратного збільшення AUC пітавастатину. Тимчасове призупинення лікування Лівазо рекомендується на час лікування еритроміцином або іншими макролідними антибіотиками.

Гемфіброзил та інші фібрати: застосування монотерапії фібратами іноді асоціюється з розвитком міопатії. Одночасне застосування фібратів зі статинами асоціювалося з підвищеним ризиком міопатії і рабдоміолізом. Лівазо слід з обережністю призначати одночасно з фібратами. Під час фармакокінетичних досліджень одночасне застосування препарату Лівазо з гемфіброзілом призводило до 1,4-кратного збільшення AUC пітавастатину, а AUC фенофібрату збільшилося в 1,2 рази.

Ніацин: дослідження взаємодії препарату Лівазо і ніацину не проводили. Монотерапія ніацином асоціювалася з розвитком міопатії і рабдоміолізом. Таким чином, Лівазо слід з обережністю призначати одночасно з ніацином.

Фузидієва кислота: ризик міопатії, включаючи рабдоміоліз, підвищується під час супутнього застосування системної фузидієвої кислоти і статинів. Механізм такої взаємодії (фармакодинаміка або фармакокінетика, або обидва) на сьогодні невідомий. Були повідомлення про рабдоміоліз (включаючи летальні наслідки) у пацієнтів, які застосовували цю комбінацію. Якщо вважається за необхідне застосування фузидієвої кислоти, лікування препаратом Лівазо слід припинити на період лікування фузидієвою кислотою (див. розділ «Особливості застосування»).

Глекапревір та пібрентасвір: одночасне застосування глекапревіру/пібрентасвіру та

інгібітора ГМГ КоА-редуктази може підвищувати плазмову концентрацію останнього. Застосування лікарського засобу Лівазо з глекапревіром/пібрентасвіром не вивчалось, але ймовірна та ж взаємодія. Рекомендується застосування таблеток Лівазо у дозуванні 1 мг на початку лікування глекапревіром/пібрентасвіром; при цьому необхідний клінічний моніторинг стану пацієнтів, які отримують таку комбінацію.

Рифампіцин: одночасне призначення з препаратом Лівазо призводило до 1,3-кратного збільшення AUC пітавастатину внаслідок зниження поглинання печінкою.

Інгібітори протеази та інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази: одночасне призначення лопінавіру/ритонавіру, дарунавіру/ритонавіру, атазанавіру або ефавіренцу з препаратом Лівазо може призвести до незначних змін AUC пітавастатину.

Езетиміб і його метаболіт глюкуронід інгібують всмоктування холестерину з продуктів харчування і жовчі. Одночасне призначення з препаратом Лівазо не впливає на рівень концентрації езетимібу або його метаболіту глюкуроніду у плазмі, а езетиміб не впливає на концентрацію пітавастатину у плазмі крові.

Інгібітори СYP3A4: дослідження взаємодії з ітраконазолом та грейпфрутовим соком, відомими інгібіторами СYP3A4, не виявили клінічно значущого ефекту на плазмові концентрації пітавастатину.

Дигоксин, відомий Р-гр субстрат, не взаємодіє з Лівазо. При одночасному призначенні не спостерігалось жодної значної зміни в концентрації пітавастатину або дигоксину.

Варфарин: рівноважні фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості (INR і PT) варфарину у здорових добровольців не залежали від одночасного застосування Лівазо по 4 мг на добу. Однак, як і у випадку застосування інших статинів, у пацієнтів, які отримували варфарин, слід контролювати протромбіновий час або міжнародне нормалізаційне співвідношення (МНС) при включенні препарату Лівазо у схему терапії.

Діти

Взаємодію з іншими лікарськими засобами досліджували тільки у дорослих. Ступінь взаємодії у педіатричних пацієнтів невідома.

Особливості застосування.

Вплив на м'язи

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази (статинів), існує імовірність розвитку міалгії, міопатії і рідше – рабдоміолізу. Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-який дискомфорт з боку м'язів. Слід визначати рівні креатинкінази (КК) у будь-якого пацієнта, який повідомляє про біль, чутливість або слабкість у м'язах, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою.

Креатинкіназу не слід визначати після енергійних вправ або при наявності будь-якої іншої причини підвищення КК, що може вносити плутанину в інтерпретацію результату. При підвищених концентраціях КК (> 5 разів вище ВМН) підтверджувальний тест необхідно провести протягом 5-7 днів.

Дуже рідко повідомлялося про випадки імуноопосередкованої некротичної міопатії (ІОНМ) під час або після лікування деякими статинами. ІОНМ клінічно характеризується стійкою слабкістю проксимальних м'язів та підвищенням у сироватці крові рівня креатинкінази, який зберігається, незважаючи на припинення лікування статинами.

Лівазо не слід одночасно застосовувати з системною фузидієвою кислотою або протягом 7 днів після припинення лікування фузидієвою кислотою. Пацієнтам, для яких застосування системної фузидієвої кислоти є життєво важливим, необхідно припинити лікування статинами протягом всього періоду застосування фузидієвої кислоти. Були повідомлення про розвиток рабдоміолізу (включаючи повідомлення з летальним наслідком) у пацієнтів, які одночасно отримували комбінацію фузидієвої кислоти і статинів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Усім пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря при появі будь-яких симптомів слабкості м'язів, м'язового болю або болючості м'язів.

Терапія статинами може бути поновлена через 7 днів після останньої застосованої дози фузидієвої кислоти. У виняткових випадках, коли пацієнт потребує тривалого лікування системною фузидієвою кислотою, наприклад для лікування тяжких інфекцій, необхідність одночасного застосування препарату Лівазо і фузидієвої кислоти слід розглядати у кожному конкретному випадку, і пацієнт повинен перебувати під ретельним наглядом.

-

До початку лікування

Як і у випадку застосування інших статинів, Лівазо слід призначати з обережністю пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. Слід визначати рівень креатинкінази для встановлення початкового рівня у таких ситуаціях:

- ниркова недостатність;
- гіпотиреоз;
- особистий або сімейний анамнез спадкових м'язових порушень;
- м'язова токсичність під час застосування фібрату або іншого статину в анамнезі;
- захворювання печінки або зловживання алкоголем в анамнезі;
- пацієнти літнього віку (від 70 років) з іншими певними чинниками ризику розвитку рабдоміолізу.

У таких ситуаціях рекомендується клінічний моніторинг, слід оцінити співвідношення можливого ризику та очікуваної користі від лікування. Не рекомендується розпочинати лікування препаратом Лівазо, якщо значення кліренсу креатиніну (КК) більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми.

Під час лікування

Пацієнтам рекомендується повідомляти про болі, слабкість або судороги у м'язах відразу

після їх виникнення. Слід визначати рівні креатинкінази (КК) та припинити лікування при підвищенні рівнів КК більше ніж у 5 разів вище верхньої межі норми. Слід розглянути питання про припинення лікування, якщо м'язові симптоми є тяжкими, навіть якщо рівні КК не більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми. Якщо симптоми зникають і рівні КК повертаються до норми, то може розглядатися питання про поновлення лікування препаратом Лівазо в дозі 1 мг і при ретельному моніторингу.

Вплив на печінку

Як і у випадку застосування інших статинів, препарат Лівазо слід з обережністю призначати пацієнтам із захворюванням печінки в анамнезі або тим, хто регулярно споживає надмірну кількість алкоголю. До початку лікування препаратом Лівазо та періодично в ході лікування необхідно контролювати показники функції печінки. Лікування Лівазо необхідно припинити пацієнтам зі стійким підвищенням сироваткових трансаміназ (АЛТ і АСТ), що перевищує у 3 рази ВМН.

Вплив на нирки

Лівазо слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю середнього або тяжкого ступеня. Підвищення дози слід проводити тільки при ретельному моніторингу функції нирок після поступового титрування дози. Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня не рекомендується застосовувати дозу 4 мг.

Цукровий діабет

Певні дані вказують на те, що статини як клас лікарських засобів підвищують рівень глюкози в крові, а в деяких пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку діабету можуть спричинити гіперглікемію, яка потребуватиме належного лікування. Однак цей ризик не повинен бути причиною припинення лікування статинами, приймаючи до уваги більш значний терапевтичний ефект статинів на зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У пацієнтів, які мають підвищений ризик розвитку гіперглікемії (рівень глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л, індекс маси тіла $> 30 \text{ кг/м}^2$, підвищена концентрація тригліцеридів у крові, артеріальна гіпертензія) необхідно контролювати клінічні та біохімічні показники згідно з національними настановами. Однак, немає жодного підтвердженого факту про ризик розвитку діабету під час застосування пітавастатину за результатами постмаркетингових спостережних досліджень безпеки або проспективних досліджень (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Інтерстиціальні захворювання легень

Повідомлялося про інтерстиціальне захворювання легень під час застосування деяких статинів, особливо при довгостроковій терапії. Виражені ознаки можуть включати задишку, непродуктивний кашель і погіршення загального стану здоров'я (підвищена втомлюваність, втрата маси тіла і гарячка). У разі підозри на розвиток інтерстиціального захворювання легень у пацієнта терапію статинами необхідно припинити.

Діти

Існують обмежені дані про довгостроковий вплив на розвиток і статеве дозрівання педіатричних пацієнтів віком від 6 років, які приймають Лівазо. Підлітків жіночої статі потрібно проінформувати про відповідні протизаплідні заходи під час лікування Лівазо.

Інші ефекти

Тимчасове призупинення терапії Лівазо рекомендується на час лікування еритроміцином, іншими макролідними антибіотиками або фузидієвою кислотою. Лівазо слід з обережністю призначати пацієнтам, які приймають препарати, що призводять до розвитку міопатії (наприклад фібрати або ніацин).

У поодиноких випадках повідомлялося, що статини заново індукують або загострюють вже існуючу міастенію гравіс або очну міастенію. У разі загострення симптомів лікування препаратом Лівазо слід припинити. Повідомлялося про рецидиви при повторному застосуванні того самого або іншого статину.

Лактоза

Таблетки містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Препарат Лівазо протипоказаний у період вагітності (див. розділ «Протипоказання»). Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати відповідні заходи контрацепції під час лікування препаратом Лівазо. Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину мають важливе значення для розвитку плода, потенційний ризик інгібування ГМГ КоА-редуктази переважає користь від лікування під час вагітності. Дослідження на тваринах свідчать про репродуктивну токсичність, але відсутність тератогенного потенціалу. Якщо пацієнтка планує завагітніти, лікування необхідно припинити як мінімум за місяць до зачаття. Якщо вагітність настає під час застосування препарату Лівазо, лікування необхідно негайно припинити.

Годування груддю. Препарат Лівазо протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»). Пітавастатин проникає у грудне молоко тварин. Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко у людини.

Фертильність. На сьогодні дані відсутні.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

З огляду на можливість виникнення запаморочення і сонливості під час лікування препаратом Лівазо необхідно утриматися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози.

Пацієнти повинні дотримуватися дієти зі зниженим вмістом холестерину до початку лікування. Важливо, щоб пацієнти продовжували дотримуватися дієти під час лікування.

Зазвичай початкова доза становить 1 мг 1 раз на добу. Корекцію дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Дозування необхідно підбирати індивідуально, відповідно до рівня ХС-ЛПНЩ, схеми терапії та стану пацієнта. Максимальна добова доза становить 4 мг.

Пацієнти літнього віку.

Немає потреби у корекції дози пацієнтам віком понад 70 років.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

При порушенні функції нирок легкого ступеня корекція дози не потрібна, проте пітавастатин слід застосовувати з обережністю. Дані щодо застосування дози 4 мг пацієнтам з порушеннями функції нирок від легкого ступеня до важкого обмежені. Тому дозу 4 мг при легкому та середньому ступенях порушення функції нирок слід застосовувати ТІЛЬКИ при ретельному моніторингу функції нирок після поступового титрування дози.

Пацієнтам з важкою нирковою недостатністю не рекомендується застосовувати дозу, що становить 4 мг.

Пацієнти з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня.

Доза 4 мг не рекомендується пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня. Максимальну добову дозу 2 мг можна застосовувати при ретельному моніторингу функції печінки.

Діти

Діти віком від 6 років.

Лікування дітей віком від 6 років та підлітків слід проводити лише під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні гіперліпідемії, з постійним моніторингом стану пацієнта. Для дітей віком від 6 років та підлітків із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією зазвичай початкова доза препарату становить 1 мг 1 раз на добу. Корекцію дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Дози необхідно підбирати індивідуально, відповідно до рівня ХС-ЛПНЩ, схеми терапії та стану пацієнта. Для дітей віком від 6 до 9 років максимальна добова доза становить 2 мг. Для дітей від 10 років максимальна добова доза становить 4 мг (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).

Діти віком до 6 років.

Ефективність та безпека застосування препарату Лівазо дітям віком до 6 років не досліджували.

Спосіб застосування.

Тільки для перорального застосування, таблетку слід ковтати цілою. Таблетки Лівазо можна приймати незалежно від прийому їжі. Бажано, щоб пацієнт приймав таблетки в один і той же час кожного дня. Терапія статинами, як правило, є більш ефективною при застосуванні

увечері, зважаючи на добовий ритм ліпідного метаболізму.

Якщо дитина або підліток не може проковтнути таблетку цілою, якщо необхідно, таблетку можна розчинити у склянці води, яку слід випити одразу ж.

Для забезпечення повної дози ще один об'єм води повинен бути використаний для промивання склянки та випитий одразу ж. Таблетки не слід розчиняти у кислих фруктових соках або у молоці.

Діти.

Діти від 6 років.

Лікування дітей віком від 6 років препаратом Лівазо слід проводити лише під наглядом лікаря, який має досвід у лікуванні гіперліпідемії, з постійним моніторингом стану пацієнта.

Діти віком до 6 років.

Ефективність та безпека застосування препарату Лівазо дітям віком до 6 років не досліджували.

Передозування.

При передозуванні можливе посилення симптомів побічних реакцій. Спеціальної терапії у разі передозування немає. Лікування повинно бути симптоматичним, у разі необхідності слід проводити підтримуючу терапію. Слід контролювати функцію печінки і рівні КК. Гемодіаліз неефективний. Антидоту немає.

Побічні реакції.

За узагальненими даними контрольованих клінічних досліджень через побічні реакції було виключено менше 4 % пацієнтів, які приймали Лівазо в рекомендованих дозах. Найчастішою документованою побічною реакцією після прийому пітавастатину під час проведення контрольованих клінічних випробувань була міалгія.

Побічні реакції та їх частота, що спостерігалися при застосуванні Лівазо у рекомендованих дозах у ході контрольованих клінічних досліджень та у постмаркетинговий період, зазначені нижче відповідно до класів систем органів. Частота визначається таким чином:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100, < 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$);
- поодинокі ($\geq 1/10000, < 1/1000$);

- рідкісні (менше < 1/10000) і частота невідома.

З боку системи крові і лімфатичної системи

Нечасто: анемія.

Порушення обміну речовин, метаболізму

Нечасто: анорексія.

Психічні розлади

Нечасто: безсоння.

З боку нервової системи

Часто: головний біль.

Нечасто: запаморочення, дисгевзія, сонливість, гіпестезія.

Частота невідома: міастенія гравіс.

З боку органів зору

Поодинокі: зниження гостроти зору.

Частота невідома: очна міастенія.

З боку органів слуху і вестибулярного апарату

Нечасто: дзвін у вухах.

Шлунково-кишкові розлади

Часто: запор, діарея, диспепсія, нудота.

Нечасто: біль у животі, сухість у роті, блювання.

Поодинокі: глосодинія, гострий панкреатит.

Рідкісні: шлунково-кишковий дискомфорт.

З боку гепатобіліарної системи

Нечасто: підвищення активності трансаміназ (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази).

Поодинокі: холестатична жовтяниця, відхилення від норми показників функції печінки, захворювання печінки.

З боку шкіри і підшкірної клітковини

Нечасто: свербіж, висипання.

Поодинокі: кропив'янка, еритема.

Частота невідома: ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини і кісток

Часто: міалгія, артралгія.

Нечасто: м'язові спазми.

Поодинокі: міопатія, рабдоміоліз.

Частота невідома: вовчакоподібний синдром, імуноопосередкована некротична міопатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи

Нечасто: полакіурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

Поодинокі: гінекомастія.

Загальні розлади

Нечасто: астенія, нездужання, підвищена втомлюваність, периферичний набряк.

Підвищення рівня креатинінкінази в крові у > 3 рази вище верхньої межі норми (ВМН) відзначалося в 49 з 2800 (1,8 %) пацієнтів, які отримували препарат Лівазо під час контрольованих клінічних досліджень. Рівні, що у ³ 10 разів перевищували ВМН і супроводжувалися симптомами з боку м'язів (міалгія, міопатія і, рідше, рабдоміоліз) були поодинокими.

Діти

База даних з клінічної безпеки містить інформацію про безпеку застосування 142 педіатричним пацієнтам, які приймали пітавастатин, з яких 87 пацієнтів були віком від 6 до 11 років, а 55 пацієнтів – віком від 12 до 17 років. Загалом, 91 пацієнт приймав пітавастатин протягом одного року, 12 пацієнтів приймали пітавастатин протягом 2,5 року і 2 пацієнти – протягом 3 років. Менше ніж 3% пацієнтів, які лікувалися пітавастатином, було виключено через виникнення побічних реакцій. Найбільш поширеними побічними реакціями, пов'язаними з прийомом пітавастатину, про які повідомлялось протягом клінічної програми, були: головний біль (4,9%), міалгія (2,1%) та біль у животі (4,9%). На підставі наявних даних очікується, що частота, тип і ступінь тяжкості побічних реакцій у дітей та підлітків будуть подібними до таких, що виникали у дорослих.

Постмаркетинговий досвід

Під час дворічного проспективного пост-маркетингового дослідження, у якому приймали участь 20000 японських пацієнтів, переважна більшість яких отримувала по 1 мг або 2 мг пітавастатину, у 10,4 % пацієнтів відзначалися небажані явища і 7,4 % пацієнтів відмовилися від терапії через розвиток небажаних явищ. Показник міалгії становив 1,08 %. Більшість небажаних явищ були легкими. Протягом 2 років показник небажаних явищ був вищим у пацієнтів з лікарською алергією (20,4 %) або захворюванням печінки або нирок (13,5 %) в анамнезі.

Під час пост-маркетингового спостереження було два повідомлення про рабдоміоліз, що потребував госпіталізації (0,01 % пацієнтів).

Крім того, наявні спонтанні постмаркетингові повідомлення про ефекти з боку скелетних м'язів, включаючи міалгію і міопатію, у пацієнтів, які отримували Лівазо при всіх рекомендованих дозах. Були також отримані повідомлення про розвиток рабдоміолізу, що супроводжувався гострою нирковою недостатністю і без неї, у тому числі летальний рабдоміоліз.

Клас-специфічні ефекти статинів

Повідомлялося про наступні побічні реакції під час застосування деяких статинів:

- порушення сну, зокрема нічні кошмари;
- втрата пам'яті;
- статева дисфункція;
- депресія;
- окремі випадки інтерстиціального захворювання легень, особливо під час тривалої терапії;
- цукровий діабет: частота залежить від наявності або відсутності факторів ризику (вміст глюкози в крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л, індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія в анамнезі).

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Для захисту від світла зберігати блістер в упаковці.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування 1 мг: по 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; або по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці; або по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Для дозування 2 мг: по 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; або по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці; або по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці; або по 20 таблеток у блістері, по 5 блістерів в картонній коробці.

Для дозування 4 мг: по 7 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці; або по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці; або по 15 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник нерозфасованого продукту.

П'єр Фабре Медікаман Продюксон.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Рю Дю Лісе, 45500 Ж'єн, Франція.

Виробник, який здійснює первинне та вторинне пакування, відповідає за контроль якості та випуск серії.

Рекордаті Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Via M. Чівігалі 1, 20148, Мілан, Італія.