

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛІВАЗО**  
**(LIVAZO)**

**Склад:**

*діюча речовина:* кальцію пітавастатин;

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

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

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.**

Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ КоА-редуктази.

Код АТС С10А А08.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Для зниження підвищеного загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ); дорослим пацієнтам з первинною гіперхолестеринемією, в тому числі гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і комбінованою (змішаною) дисліпідемією, коли відповідь на дієту та іншу немедикаментозну терапію є недостатньою.

**Противоказання.**

- 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]);
- значення кліренсу креатиніну (КК) більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми;
- міопатія;
- одночасна терапія циклоспорином.

**Спосіб застосування та дози.**

Таблетку не слід розжовувати. Лівазо можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Бажано, щоб пацієнт приймав таблетки в один і той же час кожного дня. Терапія статинами, як правило, є більш ефективною увечері через добовий ритм ліпідного метаболізму. Пацієнти повинні знаходитися на дієті зі зниженим вмістом холестерину до початку лікування. Важливо, щоб пацієнти продовжували дотримуватися дієти під час лікування.

Дорослі

Звичайна початкова доза становить 1 мг 1 раз на добу. Корекцію дози слід проводити з інтервалом в 4 тижні або більше. Дози необхідно підбирати індивідуально, відповідно до рівня ХС-ЛПНЩ, схеми терапії та стану пацієнта. Більшість пацієнтів потребує дози, що становить 2 мг. Максимальна добова доза 4 мг.

Пацієнти літнього віку

Немає потреби у корекції дози.

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Звичайна початкова доза становить 1 мг 1 раз на добу. Корекцію дози слід проводити з інтервалом в 4 тижні або більше. Дози необхідно підбирати індивідуально, відповідно до рівня ХС-ЛПНЩ, схеми терапії та стану пацієнта.  
При порушенні функції нирок легкого ступеня корекція дози не потрібна, проте пітавастатин слід застосовувати з обережністю.  
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 тяжкою нирковою недостатністю не рекомендується застосовувати дозу, що дорівнює 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.

### ***Побічні реакції.***

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 часті ( $\geq 1/10$ );
- часті ( $\geq 1/100, < 1/10$ );
- нечасті ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ );
- поодинокі ( $1/10\ 000, < 1/1\ 000$ );
- рідкісні (менше  $< 1/10\ 000$ ) і частота не відома.

Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи

*Нечасті:* анемія.

Порушення обміну речовин, метаболізму

*Нечасті:* анорексія.

Психічні розлади

*Нечасті:* безсоння.

Неврологічні розлади

*Часті:* головний біль.

*Нечасті:* запаморочення, дисгевзія, сонливість.

Порушення з боку органів зору

*Поодинокі:* зниження гостроти зору.

Порушення з боку органів слуху і вестибулярного апарату

*Нечасті:* дзвін у вухах.

Шлунково-кишкові розлади

*Часті:* запор, діарея, диспепсія, нудота.

*Нечасті:* біль у животі, сухість у роті, блювання.

*Поодинокі:* глосодинія, гострий панкреатит.

Розлади гепатобіліарної системи

*Нечасті:* підвищення активності трансаміназ (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази).

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

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини

*Нечасті:* свербіж, висипання.

*Поодинокі:* кропив'янка, еритема.

Порушення з боку опорно-рухової системи, сполучної тканини і кісток

*Часті:* міалгія, артралгія.

*Нечасті:* м'язові спазми.

*Поодинокі:* міопатія, рабдоміоліз.

Розлади з боку сечовидільної системи

*Нечасті:* полакіурія.

Загальні розлади

*Нечасті:* астенія, нездужання, втома, 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  $\square$  10 разів перевищували ВМН і супроводжувалися симптомами з боку м'язів (міалгія, міопатія і, рідше, рабдоміоліз) були поодинокими.

*Постмаркетинговий досвід*

Переважає більшість пацієнтів у дослідженні отримували по 1 мг або 2 мг пітавастатину, а не по 4 мг. 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. Показник небажаних явищ був вищим протягом 2 років 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.

***Передозування.***

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

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Лівазо протипоказаний під час вагітності та годування груддю. 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. Лівазо протипоказаний у період годування груддю. Пітавастатин виділяється з грудним молоком у тварин. Невідомо, чи виділяється препарат з грудним молоком у людини. При необхідності застосування пітавастатину, необхідно утриматись від грудного вигодовування.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Вплив на м'язи***

Як і у випадку застосування інших інгібіторів ГМГ КоА-редуктази (статинів), існує ймовірність 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 за 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.

#### **До початку лікування**

Як і у випадку застосування інших статинів, Лівазо слід призначати з обережністю пацієнтам зі схильністю до розвитку рабдоміолізу. Слід визначати рівень креатинінкінази для встановлення вихідного 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.

#### **Під час лікування**

Пацієнтам рекомендується повідомляти про болі, слабкість або судоми 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.

#### *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 (втома, втрата маси тіла і гарячка). У разі підозри на розвиток інтерстиціального захворювання легень у пацієнта терапію статинами необхідно припинити.

#### *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 фібратами або ніацин).

#### *Лактоза*

Таблетки містять лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей лікарський засіб.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

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

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Пітавастатин активно транспортується в 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 в рівноважному стані призвело до 4,6-кратного збільшення АUC пітавастатину. Лівазо протипоказаний пацієнтам, які отримують циклоспорин.

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

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

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

*Фузидієва кислота:* були повідомлення про серйозні проблеми з боку м'язів, такі як рабдоміоліз, внаслідок взаємодії між фузидієвою кислотою і статинами. На час лікування фузидієвою кислотою рекомендується тимчасове припинення лікування Лівазо.

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

*Інгібітори протеази:* одночасне призначення з препаратом Лівазо може призвести до незначних змін АUC 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 в плазмі, а езетиміб не впливає на концентрацію пітавастатину в плазмі.

*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 в схему терапії.

## **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) в крові. Його стійке інгібування печінкового синтезу холестерину знижує секрецію ЛПНЩ у кров, знижуючи рівні тригліцеридів у плазмі (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 вихідного рівня протягом 12 тижнів)*

|         | ХС-ЛПНЩ | ЗХС*  | ХС-ЛПВЩ | ТГ  | Аро-В | Аро-А1 |     |
|---------|---------|-------|---------|-----|-------|--------|-----|
| Доза    | 51      | -4,0  | -1,3    | 2,5 | -2,1  | 0,3    | 3,2 |
|         | 52      | -33,3 | -22,8   | 9,4 | -14,8 | -24,1  | 8,5 |
| Плацебо | 49      | -38,2 | -26,1   | 9,0 | -17,4 | -30,4  | 5,6 |
| 1 мг    | 50      | -46,5 | -32,5   | 8,3 | -21,2 | -36,1  | 4,7 |
| 2 мг    |         |       |         |     |       |        |     |
| 4 мг    |         |       |         |     |       |        |     |

\*нескориговано

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування:* пітавастатин швидко всмоктується з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, і пік концентрації в плазмі досягається протягом однієї 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 в плазмі людини, в основному з альбуміном і альфа 1-кислотним глікопротеїном, а середній об'єм розподілу становить приблизно 33 л. Пітавастатин активно транспортується в гепатоцити, місце дії і метаболізму, багатьма печінковими носіями, у тому числі OATP1B1 і OATP1B3. Плазмова AUC є змінною з приблизно 4-кратним діапазоном між найвищими та найнижчими значеннями. Дослідження з SLCO1B1 (ген, який кодує OATP1B1) дають змогу припустити, що поліморфізм даного гена може пояснити велике коливання в AUC. Пітавастатин не є субстратом для р-глікопротеїну.

*Метаболізм:* пітавастатин у незміненому вигляді є переважаючою частиною препарату в плазмі. 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 P450 (CYP) показують, що метаболізм пітавастатину за допомогою CYP є мінімальним; CYP2C9 (і меншою мірою CYP2C8) 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 в плазмі знижувалася на 43 % при застосуванні з їжею з високим вмістом жирів, але AUC залишалася незмінною.

### Особливі групи пацієнтів

—  
—

*Літні пацієнти:* AUC пітавастатину в 1,3 раза вище у літніх пацієнтів віком від 65 років. Це не впливало на безпеку та ефективність Лівазо літнім пацієнтам.

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

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

*Діти:* фармакокінетичних даних стосовно педіатричної популяції немає.

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

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.

*Печінкова недостатність:* у пацієнтів з легкою (клас А за класифікацією Чайлд-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.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**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).

**Термін придатності.** 4 роки.

#### **Умови зберігання.**

Для захисту від світла зберігати блістер в упаковці.

Зберігати при температурі не вище 25°C

#### **Упаковка.**

Для дозування 1 мг: по 7, 14 або 15 таблеток у білих, вкритих ПВДХ ПВХ/А блістерах; по 1 або 2 блістери в картонній пачці.

Для дозування 2 мг: по 7, 10, 14, 15 або 20 таблеток у білих, вкритих ПВДХ ПВХ/А блістерах; по 1, 2, 3 або 5 блістерів в картонній пачці.

Для дозування 4 мг: по 7, 10, 14 або 15 таблеток у білих, вкритих ПВДХ ПВХ/А блістерах; по 1, 2 або 3 блістери в картонній пачці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник нерозфасованого продукту.**

П'єр Фабре Медікаман Продюксон, Франція.

#### **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.**

Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

віа М. Чівіталі 1, 20148 Мілан, Італія.