

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

Питавастор, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Питавастор, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Питавастор, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: питавастатин.

Питавастор, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 50,355 мг (см. раздел 4.4).

Питавастор, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 100,710 мг (см. раздел 4.4).

Питавастор, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 201,420 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Питавастор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг

Белые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и надписью «1» на другой стороне.

Питавастор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг

Белые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и надписью «2» на другой стороне.

Питавастор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 4 мг

Белые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне и надписью «4» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Препарат Питавастор показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

4.2. Режим дозирования и способ применения

До начала и в процессе лечения пациенты должны придерживаться гипохолестеринемической диеты.

Режим дозирования

Взрослые

Начальная доза препарата 1 мг в сутки однократно. При необходимости дозу препарата увеличивают с интервалами не менее 4 недель до 2 мг в сутки. Дозу следует подбирать индивидуально в соответствии с концентрациями ХС ЛПНП, целью лечения и ответом пациента на лечение. Большинству пациентов требуется доза 2 мг. Максимальная суточная доза - 4 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени

Рекомендована максимальная суточная доза 2 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек легкой степени тяжести (желательно объективно оценить данную степень с отражением клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации), препарат Питавастор следует применять с осторожностью. Данные по применению максимальной суточной дозы препарата 4 мг при нарушениях функции почек любой степени тяжести ограничены, поэтому назначать максимальную суточную дозу 4 мг необходимо только при тщательном контроле функции почек после постепенного повышения дозы. Не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек назначать максимальную суточную дозу в 4 мг; рекомендуется рассмотреть ограничение максимальной суточной дозы до 2 мг при тяжелой почечной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Дети и подростки старше 6 лет:

Применение препарата Питавастор у детей возможно только под постоянным наблюдением врача, имеющего опыт лечения гиперлипидемии и назначения статинов в детском возрасте.

У детей и подростков с гетерозиготной наследственной гиперхолестеринемией стандартная начальная доза составляет 1 мг один раз в сутки. Корректировка дозы должна осуществляться с интервалами в 4 или более недели. Дозы должны подбираться индивидуально в соответствии с уровнями ХС ЛПНП, целью терапии и ответом пациента на лечение. У детей от 6 до 9 лет максимальная суточная доза составляет 2 мг. У детей от 10 лет и старше максимальная суточная доза составляет 4 мг.

Дети до 6 лет:

Безопасность и эффективность препарата Питавастор для детей до 6 лет не изучалась

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, желательно запивая водой.

Предпочтителен прием таблеток в одно и то же время суток, лучше вечером, в соответствии с циркадным ритмом липидного обмена.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к питавастатину, другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам) и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)).

Миопатия.

Одновременный прием циклоспорина.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Воздействие на мышечную ткань

Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов), существует вероятность развития миалгии, миопатии и, в редких случаях, рабдомиолиза. Следует предупредить пациентов о необходимости сообщать о любых мышечных симптомах.

Активность креатинфосфокиназы (КФК) следует определять у любого пациента,

сообщающего о мышечной боли, болезненности мышц при пальпации или слабости, особенно если это сопровождается недомоганием или лихорадкой.

Активность КФК не следует определять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин повышения КФК, которые могут исказить результат. При повышении активности КФК (в 5 раз выше ВГН), в течение 5-7 дней следует выполнить контрольный анализ.

Отмечены очень редкие случаи иммуноопосредованной некротизирующей миопатии (ИОНМ) во время лечения или при прекращении приема статинов. ИОНМ клинически проявляется в виде стойкой слабости проксимальных мышц и повышения активности КФК в сыворотке крови, которые сохраняются несмотря на отмену статинов.

Препарат Питавастор не следует применять совместно с препаратами фузидовой кислоты (внутри или инъекционно) или в течение 7 дней после прекращения лечения препаратами, содержащими фузидовую кислоту. У пациентов, для которых применение препаратов фузидовой кислоты считается принципиально необходимым, терапию статинами следует прекратить на весь период лечения препаратами этой группы. Были отмечены случаи рабдомиолиза (включая несколько летальных исходов) у пациентов, принимавших одновременно препараты фузидовой кислоты и статины. Следует предупредить пациентов о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью, в случае развития у них любых симптомов, которые характеризуются мышечной слабостью, болями или болезненной чувствительностью мышц.

Терапия статинами может быть возобновлена спустя семь дней после введения последней дозы фузидовой кислоты. В исключительных случаях, когда необходимо длительное системное применение препаратов фузидовой кислоты, например, для лечения тяжелых инфекций, решение о совместном применении препарата Питавастор и фузидовой кислоты следует принимать исключительно в индивидуальном порядке под тщательным медицинским наблюдением.

До лечения

Как и все статины, препарат Питавастор следует с осторожностью назначать пациентам, имеющим предрасполагающие факторы развития рабдомиолиза. Следует определить активность КФК для установления контрольного исходного значения в следующих случаях:

- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний;

- предшествующий анамнез мышечной токсичности при лечении фибратами или другими статинами;
- наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем;
- пациентам старше 70 лет с другими предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза.

В таких случаях рекомендован клинический мониторинг, и риск лечения следует рассматривать в зависимости от возможной пользы. Лечение препаратом Питавастор нельзя начинать, если активность КФК в 5 раз превышает ВГН.

Во время лечения

Следует рекомендовать пациенту немедленно сообщать врачу о мышечной боли, слабости или судорогах. Следует определить активность КФК, и прекратить лечение, если активность КФК повышена (в 5 раз выше ВГН). Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения при возникновении тяжелых мышечных симптомов, даже если активность КФК не превышает ВГН в 5 раз. При разрешении симптомов и возвращении активности КФК к норме, может быть рассмотрен вопрос о повторном назначении препарата Питавастор в дозе 1 мг при соблюдении тщательного контроля.

Миастения гравис, глазная миастения

Сообщалось, что в нескольких случаях ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) вызывали развитие *de novo* или усугубляли ранее существовавшую генерализованную миастению гравис или глазную миастению (см. раздел 4.8). В случае возникновения или утяжеления симптомов миастении прием препарата Питавастор следует прекратить. Сообщалось также о рецидивах миастении при повторном приеме того же статина и при применении другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы.

Воздействие на печень

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

Воздействие на почки

Препарат Питавастор следует с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью, умеренной или тяжелой степени. Повышать дозу следует только при

тщательном контроле. Доза 4 мг не рекомендована пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Сахарный диабет

Некоторые данные свидетельствуют о том, что статины, как класс, приводят к увеличению уровня глюкозы в крови, повышая риск развития сахарного диабета в будущем, а у некоторых пациентов с высоким риском развития сахарного диабета могут привести к уровню гипергликемии, при котором становится показанным формальное лечение сахарного диабета. Тем не менее, эта опасность перевешивается снижением сосудистого риска при лечении статинами, и поэтому не должна являться причиной для прекращения лечения статинами. За пациентами, имеющими риск развития гипергликемии (концентрация глюкозы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия), необходим клинический и биохимический контроль, в соответствии с национальными рекомендациями. Вместе с тем, по результатам как постмаркетинговых наблюдений для оценки безопасности, так и проспективных исследований не было выявлено никаких подтвержденных сигналов о риске сахарного диабета при применении питавастатина.

Интерстициальные заболевания легких

Редкие случаи интерстициальных заболеваний легких регистрировали при применении некоторых статинов, особенно при длительной терапии.

Наблюдаемые клинические признаки включают одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (повышенная утомляемость, потеря массы тела и лихорадка). При подозрении на развитие интерстициального заболевания легких терапию статинами следует прекратить.

Дети

В наличии имеются ограниченные данные относительно долгосрочного воздействия на рост и половое созревание педиатрических пациентов старше 6 лет, принимавших препарат Питавастор. Девушки подросткового возраста должны получать консультацию относительно использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом Питавастор.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты человека многочисленными печеночными транспортерами (включая транспортный полипептид органических анионов [ОА TP]), которые могут быть включены в некоторые из следующих взаимодействий.

Циклоспорин

Одновременный прием однократной дозы циклоспорина с питавастатином в равновесном состоянии приводит к 4,6-кратному увеличению AUC питавастатина. Влияние равновесного состояния циклоспорина на равновесное состояние питавастатина неизвестно. Препарат Питавастор противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

Эритромицин

Одновременный прием эритромицина с питавастатином приводит к 2,8-кратному увеличению AUC питавастатина. Рекомендовано временное прекращение приема питавастатина во время лечения эритромицином или другими антибиотиками группы макролидов.

Гемфиброзил и другие фибраты

В редких случаях монотерапию фибратами связывали с развитием миопатии. Одновременное применение фибратов со статинами связывали с увеличением частоты возникновения миопатии и рабдомиолиза. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении питавастатина с фибратами. В исследованиях фармакокинетики одновременное применение питавастатина с гемфиброзилом приводило к 1,4-кратному увеличению AUC питавастатина и увеличению AUC фенофибрата в 1,2 раза.

Никотиновая кислота (в липидснижающих дозах)

Исследование взаимодействия при лечении питавастатином и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) не проводилось. Применение никотиновой кислоты в монотерапии связывали с развитием миопатии и рабдомиолиза. Поэтому, при одновременном применении с никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), препарат Питавастор следует назначать с осторожностью.

Фузидовая кислота

Риск развития миопатии, включая рабдомиолиз, может быть повышен в случае совместного применения с препаратами фузидовой кислоты (внутрь или инъекционно) и статинов. Механизм данного взаимодействия (фармакодинамический, фармакокинетический либо сочетание двух) по-прежнему неизвестен. Сообщалось о случаях развития рабдомиолиза (включая несколько случаев со смертельным исходом) у пациентов, получающих данную

комбинацию. В случае, если необходимо лечение препаратами фузидовой кислоты, терапию препаратом Питавастор следует прекратить на весь период лечения фузидовой кислотой.

Рифампицин

Одновременное назначение рифампицина с питавастатином привело к 1,3-кратному увеличению AUC питавастатина вследствие снижения накопления в печени.

Ингибиторы протеазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

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

Эзетимиб и его глюкуронидный метаболит

Ингибируют всасывание пищевого и билиарного холестерина. Одновременное применение питавастатина не оказывало влияния на плазменные концентрации эзетимиба или его глюкуронидного метаболита, и эзетимиб не оказывал влияния на плазменные концентрации питавастатина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Исследования взаимодействия с итраконазолом и грейпфрутовым соком, известными ингибиторами изофермента CYP3A4, не выявили клинически значимого воздействия на плазменные концентрации питавастатина.

Дигоксин

Известный субстрат Р-гликопротеина (Pgp), не взаимодействует с питавастатином. При совместном применении не отмечено существенных изменений концентраций питавастатина или дигоксина в плазме крови.

Варфарин

Равновесное состояние фармакокинетики и фармакодинамики (МНО [Международное нормализованное отношение] и ПВ [протромбиновое время]) варфарина у здоровых добровольцев не изменялось при совместном применении варфарина с питавастатином в дозе 4 мг ежедневно. Тем не менее, как и при применении других статинов, у пациентов, получающих варфарин, при добавлении к лечению питавастатина следует контролировать ПВ и МНО.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействия лекарственных препаратов проводились только у взрослых пациентов. Степень взаимодействия для популяции пациентов детского возраста неизвестна.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Питавастор при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Питавастор следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Питавастор, лечение следует немедленно прекратить.

Лактация

Применение препарата Питавастор в период грудного вскармливания противопоказано. Питавастатин выводится с молоком лактирующих крыс. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Питавастор в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, поскольку при приеме препарата Питавастор возможно развитие таких нежелательных реакций как головокружение и сонливость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Резюме нежелательных реакций

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие нежелательные реакции: очень часто: ≥ 10 , часто: от $\geq 1/100$ до $< 1/10$, нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$, редко: от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$, очень редко: $< 1/10000$ и частота неизвестна (имеющиеся данные не позволяют определить частоту).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: анорексия

Нарушения психики

Часто: нарушение сна (бессонница)

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль

Нечасто: головокружение, нарушение вкуса, сонливость

Частота неизвестна: миастения гравис

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: снижение остроты зрения

Частота неизвестна: глазная миастения

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

Нечасто: звон в ушах

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор, диарея, диспепсия, тошнота

Нечасто: боли в животе, сухость во рту, рвота

Редко: глоссодиния, острый панкреатит

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы)

Редко: холестатическая желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожный зуд, сыпь

Редко: крапивница, эритема

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Часто: миалгия, артралгия

Нечасто: мышечные спазмы

Частота неизвестна: иммуноопосредованная некротизирующая миопатия

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: поллакиурия

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: астения, недомогание, утомляемость, отек периферический

Лабораторные показатели

В контролируемых клинических исследованиях после приема питавастатина наблюдалось увеличение активности креатинкиназы в 3 раза выше ВГН у 49 пациентов из 2800 (1,8 %).

Уровни превышения ВГН в 10 раз и более с сопутствующими мышечными симптомами

отмечались редко и наблюдались только у одного пациента из 2406 пациентов, получавших 4 мг питавастатин (0,04 %) в программе клинических исследований.

Дети

В базу данных по клинической безопасности включены данные по безопасности 142 пациентов детского возраста, получавших питавастатин, среди которых 87 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 55 пациентов в возрасте от 12 до 17 лет. Всего 91 пациент принимал питавастатин в течение 1 года, 12 пациентов принимали питавастатин в течение 2,5 лет и 2 пациента - в течение 3 лет. Менее 3% пациентов, получавших лечение питавастатином, были исключены из исследования из-за нежелательных явлений. Наиболее часто наблюдаемыми нежелательными реакциями, связанными с питавастатином, в программе клинических испытаний являлись головная боль (4,9%), миалгия (2,1 %) и боли в области живота (4,9%). На основе доступных данных, частота, тип и степень тяжести нежелательных реакций, предполагается, являются одинаковыми как для детей и подростков, так и для взрослых.

Опыт пострегистрационного применения

Было проведено двухлетнее проспективное исследование пострегистрационного наблюдения 20000 пациентов в Японии. Подавляющее большинство из этих пациентов получали питавастатин в дозе 1 или 2 мг, но не 4 мг. У 10,4 % пациентов были зарегистрированы нежелательные явления, при которых нельзя исключить причинную связь с питавастатином, и 7,4 % пациентов прекратили лечение, в связи с развитием нежелательных явлений. Частота возникновения миалгии составляла 1,08 %. Большинство нежелательных явлений были легкими. На протяжении 2-х лет частота нежелательных явлений была выше у пациентов, имевших в анамнезе лекарственную аллергию (20,4 %) или заболевание печени или почек (13,5 %).

Нежелательные реакции и частота их возникновения, наблюдавшиеся в проспективном исследовании пострегистрационного наблюдения, но не в международных контролируемых клинических исследованиях, при применении препарата в рекомендуемых дозах, приведены ниже.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: нарушение функции печени, заболевание печени

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Редко: миопатия, рабдомиолиз

В исследовании пострегистрационного наблюдения имелись два сообщения о рабдомиолизе, при котором пациенты нуждались в госпитализации (0,01 % пациентов).

Кроме того, имеются спонтанные сообщения об эффектах со стороны опорно-двигательного аппарата, включающие миалгию и миопатию у пациентов, лечившихся питавастатином во всех рекомендуемых дозах. Были также получены сообщения о рабдомиолизе с острой почечной недостаточностью и без нее, в том числе, о рабдомиолизе с летальным исходом.

Были также получены спонтанные сообщения о следующих нежелательных явлениях (частота основана на случаях, наблюдаемых в пострегистрационных исследованиях):

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: гипестезия

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редко: дискомфорт в животе

Нежелательные явления при применении других статинов:

- нарушение сна, включая кошмарные сновидения
- амнезия
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- интерстициальное заболевание легких, особенно при долгосрочном лечении
- сахарный диабет: частота возникновения зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы в крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², повышенная концентрация ТГ, артериальная гипертензия в анамнезе).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Специфического лечения при передозировке нет.

Необходимо провести симптоматическую терапию, контролировать активность КФК и функцию печени. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемические средства; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Код АТХ: С10АА08

Механизм действия

Питавастатин - конкурентный ингибитор ГМГ-КоА (3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А) редуктазы, фермента, катализирующего начальную стадию синтеза холестерина образование мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Поскольку превращение ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту представляет собой начальную стадию синтеза холестерина, то применение питавастатина не вызывает накопления в организме потенциально токсичных стеролов. ГМГ-КоА метаболизируется до ацетил-КоА, который участвует во многих процессах синтеза в организме.

Фармакодинамические эффекты

Доказана эффективность питавастатина в отношении снижения концентрации общего холестерина (ОХС) в плазме крови, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и аполипопротеина В (Аpo-B), а также повышения концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А1 (Аpo-A1) (см. Таблицу 1).

Таблица 1. Реакция на дозу препарата у пациентов с первичной гиперхолестеринемией

(откорректированное среднее значение процентного изменения по сравнению с исходным уровнем)

Доза	N	ХС ЛПНП	ОХС *	ХС ЛПВП	ТГ	Аpo - В	Аpo-A1
Плацебо	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 мг	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 мг	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6

4 мг	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7
------	----	-------	-------	-----	-------	-------	-----

* неоткорректированное

Клиническая эффективность

При лечении первичной гиперхолестеринемии и комбинированной (смешанной) дислипидемии, при назначении терапевтических доз, питавастатин достоверно снижал концентрацию ХС ЛПНП, ОХС, ХС не-ЛПВП, ТГ и Аро-В и повышал концентрацию ХС ЛПВП и Аро-А1. Уменьшалось соотношение ОХС/ХС ЛПВП и Аро-В/Аро-А1. При применении питавастатина в дозе 2 мг достигалось снижение концентрации ХС ЛПНП на 38-39%, и на 44-45 % - при применении дозы 4 мг. В большинстве случаев, при назначении дозы 2 мг, достигался целевой показатель лечения ХС ЛПНП по рекомендациям Европейского общества атеросклероза (EAS).

При лечении пациентов старшего возраста (≥ 65 лет) с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией при назначении питавастатина в дозе 1, 2 или 4 мг значения ХС ЛПНП уменьшались на 31%, 39,0% и 44,3% соответственно. Целевой уровень, установленный EAS, был достигнут у 90% пациентов.

При лечении пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией в сочетании с 2 или более факторами сердечно-сосудистого риска, или смешанной дислипидемией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, около 80% пациентов достигали целевых показателей ХС ЛПНП. Уровень ХС ЛПНП в этих группах пациентов снижался на 44% и 41% соответственно.

Атеросклероз

При лечении пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования, назначение питавастатина в дозе 4 мг на протяжении 8-12 месяцев приводило к уменьшению объёма коронарных бляшек приблизительно на 17% и сопровождалось обратным развитием ремоделирования сосудистой стенки (от 113,0 до 105,4 мм³).

Сахарный диабет

У пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе при назначении питавастатина в дозах 1 мг/сут или 2 мг/сут в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, впервые выявленный сахарный диабет развивался реже, чем у пациентов, не получавших гиполипидемическую терапию: 39,9% против 45,7% на протяжении периода 2,8 года, отношение рисков составило 0,82.

Данные мета-анализа безопасности питавастатина в отношении риска развития сахарного диабета продемонстрировали нейтральный эффект питавастатина в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета.

Пациенты детского возраста

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии (уровень ХС ЛПНП в плазме крови натошак ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), или ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) и дополнительными факторами риска) назначение питавастатина в дозе 1 мг, 2 мг, 4 мг один раз в сутки в течение 12 недель позволило снизить ХС ЛПНП на 23,5%, 30,1% и 39,3% соответственно.

У детей и подростков с высоким риском гиперлипидемии, принимавших питавастатин 52 недели, среднее значение ХС ЛПНП снизилось до 37,8%. 47 пациентов (42,0%) достигли целевого значения ХС ЛПНП < 130 мг/дл и 23 пациента (20,5%) достигли оптимального значения ХС ЛПНП < 110 мг/дл. Снижение среднего значения ХС ЛПНП составило 40,2% в группе пациентов 6 - 10 лет (n=42), 36,7% в группе 10-16 лет (n=61) и 34,5% в группе 16 - 17 лет (n=9). Ответ пациентов на терапию питавастатином не зависел от пола пациента. Средний уровень ОХС снизился на 29,5%, а средний уровень ТГ снизился на 7,6% к концу исследования.

ВИЧ популяция

Влияние питавастатина и других статинов на уровень ХС ЛПНП у ВИЧ-инфицированных пациентов с дислипидемией снижено, или данное лечение сопоставимо с лечением пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией, не имеющих ВИЧ.

У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших 4 мг питавастатина, 1 раз в сутки, уровень ХС ЛПНП снизился на 31 % через 12 недель и на 30% через 52 недели терапии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в течение 1 часа после приёма препарата. Прием пищи не влияет на абсорбцию. C_{max} питавастатина в плазме крови снижается на 43 % при совместном приеме с жирной пищей, но площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) остается неизменной. Неизменный препарат подвергается кишечно-печеночной рециркуляции и хорошо абсорбируется из тощей и подвздошной кишки. Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51 %.

Распределение

Более 99 % питавастатина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Средний объем распределения составляет 133 л. Питавастатин активно проникает в гепатоциты при помощи транспортных белков

ОАТР1В1 и ОАТР1В3. АUC варьирует в пределах 4-кратного увеличения от минимального до максимального значения. Питавастатин не является субстратом для Р-гликопротеина.

Биотрансформация

В плазме содержится в основном неизмененный питавастатин. Основным метаболитом является неактивный лактон, который образуется из конъюгата питавастатин глюкуронида эфирного типа с участием УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT1A3 и 2B7). Цитохром Р450 влияет на метаболизм питавастатина минимально. Изофермент СYP2C9 (и в меньшей степени изофермент СYP2C8) участвуют в метаболизме питавастатина до второстепенных метаболитов.

Элиминация

Питавастатин в неизмененном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается кишечечно-печеночной рециркуляции, обеспечивающей его длительный эффект. Менее 5% питавастатина выводится почками. Период полувыведения из плазмы варьирует от 5,7 часов (однократный прием) до 8,9 часов (в равновесном состоянии), среднее значение клиренса составляет 43,4 л/час после однократного приема внутрь.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пожилые пациенты

При оценке фармакокинетики питавастатина у пожилых пациентов старше 65 лет АUC питавастатина была в 1,3 раза выше. Это не повлияло на эффективность или безопасность.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкими нарушениями функции печени (класс А по классификации Чайлд-Пью) АUC была в 1,6 раз выше чем у здоровых добровольцев, в то время как у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) АUC была в 3,9 раз выше. При выраженном нарушении функции печени применение питавастатина противопоказано.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью и находящихся на гемодиализе, отмечалось увеличение АUC в 1,8 раз и в 1,7 раз, соответственно.

Половые различия

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

Расовая принадлежность

По результатам фармакокинетического анализа данных, полученных у здоровых добровольцев разной расовой принадлежности (японская и европеоидная популяции), такие факторы, как пол и возраст не влияли на фармакокинетику питавастатина.

Пациенты детского возраста

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Питавастор, 1 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Магния карбонат, тяжелый

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай белый (02F680007): гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол, тальк.

Питавастор, 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Магния карбонат, тяжелый

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай белый (02F680007): гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол, тальк.

Питавастор, 4 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Повидон К-30

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения

Магния карбонат, тяжелый

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай белый (02F680007): гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол, тальк.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С в оригинальной картонной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/Ал-Ал пленки и алюминиевой фольги. 2 или 7 блистеров помещают вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020, Израиль.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001595)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 26.12.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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