

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу**  
**КЛІВАС® ДУО,**  
**капсули тверді по 5 мг/100 мг або 10 мг/100 мг, або 20 мг/100 мг,**  
**(розувастатин, ацетилсаліцилова кислота)**

### **VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) — клас захворювань, які пов'язані з патологією серця або кровоносних судин, загальна назва захворювань системи кровообігу. До серцево-судинних захворювань належать ішемічна хвороба серця (до якої зараховують стенокардію та інфаркт міокарда (відомий як серцевий напад). До ССЗ також зараховують інсульт, серцеву недостатність (зокрема, пов'язану з високим кров'яним тиском), кардіоміопатію, аритмію, вроджені і набуті вади серця, аневризму аорти, хвороби периферійних артерій, тромбоз, тромбоемболію.

Україна відзначається одним з найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі, що складає 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 відповідного населення. Вражає той факт, що майже 30% чоловіків, які померли від неінфекційних захворювань, були у віці до 60 років. ХСК є основною причиною смерті у всьому світі. За оцінками ВООЗ щорічні втрати досягають 30% усіх випадків смерті, з них 7,3 млн. від ішемічної хвороби серця та 6,2 млн. від цереброваскулярної патології. Динаміка поширеності та захворюваності на ХСК серед населення України за 2010-2014 роки характеризується зменшенням на 0,6% та 5,4% відповідно.

### **VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ**

Було ініційоване багатоцентрове крос-секційне дослідження за участю 1 248 158 пацієнтів з ІХС, ураженням периферичних артерій та ішемічним цереброваскулярним захворюванням. Було виявлено, що ранній розвиток атеросклерозу корелює з меншою ймовірністю застосування АСК, статинів та гіршою прихильністю до статинотерапії (Mahtta et al., 2020). В останніх рекомендаціях ESC щодо профілактики ССЗ у клінічній практиці (2021) зазначено, що статини знижують рівень ХС ЛПНЩ, зменшуючи при цьому захворюваність і смертність від атеросклеротичних ССЗ, а також необхідність втручань на коронарних артеріях. Статини також знижують рівень тригліцеридів і можуть зменшити ймовірність розвитку панкреатиту. Тому вони є препаратами першого вибору в пацієнтів із підвищеним ризиком атеросклеротичних ССЗ (I, A), тоді як АСК у дозуванні 75-100 мг/добу рекомендована для вторинної профілактики ССЗ (I, A) (Visseren et al., 2021).

При цьому відомо, що лікування статинами припиняють у 1,6 раза частіше, ніж АСК. Отже, прихильність до прийому АСК є статистично кращою порівняно з такою статинів (Kulkarni et al., 2006). Вочевидь, одним зі способів покращення дотримання режиму статинотерапії є застосування фіксованої комбінації з іншими засобами. Бажані вимоги до молекули для фіксованої комбінації включають позитивний вплив на СС-прогноз, відсутність необхідності частішої корекції дозування, а також високий комплаєнс хворого.

Отже, враховуючи наведену інформацію, унікальна в Україні комбінація розувастатину та АСК для вторинної профілактики СС-ускладнень являє собою ефективний інструмент на шляху вірогідного покращення прихильності до ліпідознижувальної терапії. Механізм дії препарату спрямований на обидва чинники потенційної СС-катастрофи, а саме на гіперхолестеринемію і локальне атеросклеротичне ураження судин, з одного боку, сприяючи стабілізації покриття атероми (розувастатин), а з іншого – впливаючи на систему згортання крові при підвищеному ризику тромбоутворення (АСК).

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ЩОДО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Немає або недостатньо клінічних даних для підтвердження використання цього препарату під час вагітності та прийом під час годування груддю.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ З БЕЗПЕКИ

#### ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості включаючи Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз	При застосуванні розувастатину може розвиватися синдром Стівенса-Джонсона, що є тяжким імунокомплексним захворюванням і характеризується утворенням пухирів на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонок. Частота виникнення цих порушень невідома.	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно припинити прийом розувастатину та звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Крововиливи, шлунково-кишкові кровотечі та внутрішньочерпні крововиливи	При застосуванні препарату можливо виникнення крововиливів, шлунково-кишкових та внутрішньочерпних крововиливів.	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.
Гіперурикемія (Підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові)	За останні десятиліття у всьому світі суттєво збільшився рівень розповсюдження гіперурикемії (підвищення рівня сечової кислоти в крові). Це може бути пов'язаним із збільшенням кількості людей з надмірною вагою та ожирінням, а також зі збільшенням споживання напоїв з високим вмістом цукру, їжі з високим вмістом пуринів та алкоголю. Протягом багатьох років гіперурикемія сприймалась, як синонім подагри. Зараз сечова кислота ідентифікована як маркер багатьох метаболічних і гемодинамічних порушень, а про подагру говорять за наявності артрити, нефропатії та тофусів (відкладення кристалів сечової кислоти в м'яких тканинах).	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>Варто зазначити, що підвищений рівень сечової кислоти (навіть без розвитку подагри) сьогодні розглядається, як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань.</p>	
<p>Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки</p>	<p>активна або повторна виразка шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі та/або шлунково-кишкові кровотечі або інші види кровотеч, такі як цереброваскулярні крововиливи;</p> <p><i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.</i></p> <p>Пов'язані з ацетилсаліциловою кислотою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Системні глюкокортикостероїди: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч. Зниження рівня саліцилатів у крові під час терапії кортикостероїдами, ризик передозування саліцилатами після припинення терапії глюкокортикостероїдами.</li> <li>- Алкоголь: підвищення ризику шлунково-кишкових виразок та кровотеч, пролонгація часу кровотечі.</li> </ul> <p><i>Особливості застосування.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- виразки шлунково-кишкового тракту, включаючи хронічні та рекурентні виразкові хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі.</li> </ul>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>
<p>Погіршення функції нирок</p>	<p>Пацієнти, що лікуються цим препаратом мають підвищений ризик розвитку цих порушень. Ниркова недостатність вважається фактором, який сприяє міопатії / рабдоміолізу.</p> <p>Протеїнурія, визначена за «тестом смужки» та переважно трубчастого походження, спостерігалася у пацієнтів, які отримували більш високі дози росувастатину, зокрема 40 мг. У більшості випадків вона була тимчасовою або періодичною. Протеїнурія не показала, що вона є прогностичною ознакою гострого або прогресуючого захворювання нирок.</p>	<p>У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.</p>

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
	Були повідомлення в постмаркетинговому періоді, про випадки гематурії, однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлено. Про серйозні порушення функції нирок у постмаркетинговий період повідомлялося частіше при застосуванні дози 40 мг.	
Загострювали респіраторних захворювань	Наявність бронхіальної астми або загальної тенденції до гіперчутливості, оскільки ацетилсаліцилова кислота може обумовлювати розвиток бронхоспазму або нападу бронхіальної астми чи інші реакції підвищеної чутливості. Фактори ризику включають астму в анамнезі, сінну лихоманку, поліпоз носа або хронічне респіраторне захворювання: алергічні реакції (наприклад висип, свербіж або кропив'янка) на інші речовини в анамнезі;	У разі виникнення подібних симптомів, необхідно звернутися до лікаря. Завжди приймайте цей препарат відповідно до рекомендацій лікаря або як це зазначено в інструкції для медичного застосування. Це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічних реакцій.

#### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Синдром Рейє (гостра печінкова енце фалопатія, біла печінкова хвороба) — дуже небезпечне, загрозове для життя захворювання)	<p>Застосування ацетилсаліцилової кислоти дітям та підліткам з лихоманкою та/або вірусними захворюваннями можливе лише за призначенням лікаря як терапії другої лінії (через ризик розвитку синдрому Рея, загрозової для життя енцефалопатії, головними симптомами якої є тяжке блювання, втрата свідомості, печінкова дисфункція).</p> <p>При деяких вірусних захворюваннях, особливо при грипі А, грипі В і вітряній віспі, існує ризик розвитку синдрому Рея, який є дуже рідкісною, але небезпечною для життя хворобою, що потребує невідкладного медичного втручання. Ризик може бути підвищеним, якщо ацетилсаліцилова кислота застосовується як супутній лікарський засіб, проте причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку не доведений. Якщо вказані стани супроводжуються постійним блюванням, це може бути проявом синдрому Рея.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- виразки шлунково-кишкового тракту, включаючи хронічні та рекурентні виразкові хвороби або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі;</li> <li>- гіперчутливість до аналгетичних, протизапальних, протиревматичних засобів, а також алергія на інші речовини.</li> </ul>

#### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Прийом під час вагітності	Розувастатин. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати належні засоби контрацепції.

	<p>Оскільки холестерин та інші продукти біосинтезу холестерину відіграють істотну роль у розвитку плода, потенційний ризик від пригнічення ГМГ-КоА-редуктази перевищує користь від застосування лікарського засобу в період вагітності. Дані досліджень на тваринах щодо токсичного впливу на репродуктивну функцію обмежені. Якщо пацієнтка завагітніє в період застосування цього лікарського засобу, лікування слід негайно припинити.</p> <p>Ацетилсаліцилова кислота.</p> <p>Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або ембріональний/внутрішньоутробний розвиток. Наявні дані епідеміологічних досліджень вказують на ризик викидня та мальформацій серця і гастрошизису після застосування інгібіторів синтезу простагландинів на початку вагітності. Ризик підвищується залежно від збільшення дози та тривалості терапії.</p> <p>Наявні епідеміологічні дані не підтверджують зв'язку між застосуванням ацетилсаліцилової кислоти та підвищеним ризиком викидня. Наявні епідеміологічні дані щодо викидня не є послідовними, проте підвищений ризик гастрошизису не може бути виключений при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Результати проспективного дослідження впливу препарату на ранніх термінах вагітності (1-4-й місяці) за участю приблизно 14 800 пар жінка-дитина не вказують на будь-який зв'язок із підвищеним ризиком розвитку мальформацій.</p> <p>Під час першого і другого триместрів вагітності препарати, що містять ацетилсаліцилову кислоту, не слід призначати без чіткої клінічної необхідності. Для жінок, які ймовірно можуть бути вагітними та для вагітних у першому і другому триместрах доза препаратів, які містять ацетилсаліцилову кислоту, повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою.</p> <p>Дослідження на тваринах показали, що застосування інгібіторів простагландинів призводить до підвищення пре- та постімплантаційних втрат та загибелі ембріона/плода. Крім того, підвищена частота тяжких вад розвитку, включаючи серцево-судинні вади, спостерігалася у тварин, які отримували інгібітори простагландинів під час органогенезу.</p> <p>Згідно з попереднім досвідом, ризик є низьким при застосуванні лікарського засобу у терапевтичних дозах.</p> <p>Всі інгібітори синтезу простагландинів можуть:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• впливати на плід таким чином:</li> <li>• серцево-легенева токсичність (із передчасним закриттям артеріальної протоки і легеневою гіпертензією);</li> <li>• порушення функції нирок з можливим подальшим розвитком ниркової недостатності з олігогідремією;</li> <li>• впливати на жінку і плід таким чином:</li> <li>• подовження часу кровотечі, антиагрегаційний вплив, що може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз;</li> <li>• гальмування скорочень матки та кровотечі у вагітної і подовження тривалості пологів.</li> </ul> <p>Зважаючи на це, ацетилсаліцилова кислота протипоказана під час третього триместру вагітності.</p>
<p>Прийом під час годування груддю</p>	<p>Відомо, що розувастатин проникає у молоко щурів. Даних щодо проникнення лікарського засобу в грудне молоко у людини немає (див. розділ «Протипоказання»).</p> <p>Саліцилати потрапляють у грудне молоко. Концентрації у грудному молоці є еквівалентними або навіть вищими, ніж концентрації у плазмі крові матері.</p>

Під час вимушеного застосування за показанням під час лактації слід припинити годування груддю у разі регулярного застосування високих доз (> 300 мг/день).
---

#### **VI.2.5 РЕЗЮМЕ ДОДАТКОВИХ ЗАХОДІВ МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ**

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування які забезпечує лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів сфери охорони здоров'я інформацією про те, як використовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо мінімізації цих ризиків. Заходи, описані в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Щодо цього лікарського засобу не застосовуються жодні додаткові заходи з мінімізації ризиків.

#### **VI.2.6 ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Власником реєстраційного свідоцтва встановлено відсутність необхідності проводити післяреєстраційного дослідження з вивчення ефективності застосування препарату КЛІВАС® ДУО, капсули тверді.

#### **VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН ДО ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ**

Оскільки це перша редакція ПУР, резюме змін, внесених до плану управління ризиками, не представлено