

## **ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ для лікарського засобу Ліпримар<sup>®</sup> (Аторвастатин), таблетки вкриті плівковою оболонкою по 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для аторвастатину. У ПУР докладно описані важливі ризики застосування аторвастатину, шляхи мінімізації цих ризиків та отримання більшої кількості інформації про ризики та невизначені дані (відсутня інформація) стосовно аторвастатину.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) для аторвастатину та його листок-вкладка (ЛВ) надають основну інформацію медичним працівникам і пацієнтам про належне застосування аторвастатину.

Важливі нові проблеми або зміни до існуючих будуть включені до оновлень ПУР для аторвастатину.

### **I. Лікарський засіб та показання до його застосування**

Аторвастатин схвалений для лікування гіперхолестеринемії та профілактики серцево-судинних захворювань (повний перелік показань наведений у КХЛЗ та інструкції для медичного застосування). У даний час аторвастатин випускається у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, для перорального застосування по 10, 20, 40, або 80 мг аторвастатину та у вигляді жувальних таблеток для перорального застосування по 5, 10, 20 або 40 мг аторвастатину. У Японії доступний аторвастатин у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 5 мг.

### **II. Ризики, пов'язані з препаратом, і дії для мінімізації або уточнення характеристик цих ризиків**

Важливі ризики застосування аторвастатину разом із заходами з мінімізації таких ризиків, а також запропоновані дослідження для більш детального вивчення ризиків застосування аторвастатину перелічені нижче.

До заходів із мінімізації ризиків, встановлених для лікарських засобів, можуть входити наступні:

- специфічна інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування в листку-вкладці та КХЛЗ, призначена для пацієнтів і медичних працівників;
- важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці підбирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус відпуску лікарського засобу, тобто спосіб видачі споживачам (наприклад, за рецептом чи без рецепта), що може допомогти максимально зменшити ці ризики.

Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку періодично оновлюваного звіту з безпеки (ПОЗБ), щоб можна було негайно вжити заходів у разі необхідності. Ці заходи складають *рутинні дії з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпеку застосування аторвастатину, ще не доступна, вона перелічена нижче в розділі «Відсутня інформація».

### II.A. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливими ризиками застосування аторвастатину є такі, що потребують особливих дій із управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб можна було безпечно призначати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як виявлені або потенційні. Виявлені ризики — це проблеми, для яких отримані достатні докази зв'язку із застосуванням аторвастатину. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу можливий, виходячи з доступних даних, проте він ще не був встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає таку інформацію з безпеки лікарського засобу, якої немає на даний час і яку ще треба зібрати.

#### Таблиця 1. Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливі виявлені ризики	Вплив на скелетні м'язи, рабдоміоліз та явища, пов'язані з рабдоміолізом. Гіперглікемія, яка може потребувати лікування цукрового діабету в пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету. Синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Супутнє застосування кумаринових антикоагулянтів/варфарину. Печінкова недостатність. Інтерстиціальна хвороба легень.
Важливі потенційні ризики	Геморагічний інсульт. Аутоімунні явища.
Відсутня інформація	Застосування у дітей молодше 10 років

### II.B. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

#### Таблиця 2. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації

<b>Важливий виявлений ризик: вплив на скелетні м'язи, рабдоміоліз та явища, пов'язані з рабдоміолізом</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Клінічні дослідження, наукові статті та післяреєстраційні дані

<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Фактори ризику розвитку м'язової токсичності, пов'язаної із застосуванням аторвастатину, включають супутнє застосування циклоспорину, похідних фіброевої кислоти, еритроміцину, ніацину, протигрибкових препаратів азолової групи, фузидової кислоти, колхіцинів, теллапревіру, боцепревіру та комбінації типранавір/ритонавір, оскільки багато з цих препаратів пригнічують метаболізм цитохрому P450 3A4 та/або транспорт лікарських засобів і помітно підвищують концентрацію аторвастатину. Наявність в анамнезі порушення функції нирок також може бути фактором ризику для розвитку рабдоміолізу. Фактори, що провокують пов'язані зі статинами м'язові побічні реакції, можуть включати генетичні, такі як поліморфізм у генах, що кодують ізоферменти цитохрому P450 або транспортери лікарських засобів, наприклад, P-глікопротеїн (P-gp) та OATP1B1 (закодований геном SLCO1B1).</p> <p>Інші загальновизнані провокуючі фактори ризику для розвитку побічних явищ з боку скелетних м'язів, включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Похилий вік старше 80 років, жіночу стать, низький індекс маси тіла, азійське походження.</li> </ul>
---------------------------------------	--

**Таблиця 2. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Супутні хвороби: наявність гострого інфекційного захворювання, гіпотиреоз (нелікований чи недолікований), порушення функції нирок або печінки, обструкція жовчних протоків, реципієнти трансплантатів органів, тяжка травма, ВІЛ, цукровий діабет, дефіцит вітаміну D, артеріальна гіпертензія.</li> <li>• Хірургічне втручання з високими метаболічними потребами.</li> <li>• Наявність в анамнезі підвищення рівня креатинкінази або попереднього/незрозумілого болю в м'язах, суглобах, сухожиллях, запальних або успадкованих метаболічних, нервово-м'язових/м'язових порушень, попередньої пов'язаної із застосуванням статинів міотоксичності або міопатії на фоні застосування іншої ліпідознижувальної терапії.</li> </ul>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u>                  розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції» КХЛЗ; розділи 2 і 4 ЛВ.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u>                  відсутні</p>
<p><b>Важливий виявлений ризик: гіперглікемія, яка може потребувати лікування цукрового діабету в пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету</b></p>	
<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p>Клінічні дослідження, літературні джерела та післяреєстраційні дані</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Ризики розвитку гіперглікемії, що потребує лікування цукрового діабету, властиві лише пацієнтам, яким вже загрожує високий ризик розвитку цукрового діабету за відсутності застосування статинів. Аналіз даних, отриманих у дослідженнях TNT, IDEAL і SPARCL, демонструє, що до пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку вперше виявленого цукрового діабету, відносяться ті особи, в яких рівень глюкози натщесерце на вихідному рівні становив &gt; 5,6 ммоль/л (100 мг/дл), рівень тригліцеридів натщесерце становив &gt; 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), ІМТ &gt; 30 мг/м<sup>2</sup>, і які мали артеріальну гіпертензію в анамнезі.</p> <p>Пацієнти, які не мали жодного з цих факторів ризику, в кожному дослідженні мали ризик 2 % або менше, а пацієнти з наявністю 1 фактору ризику — мали ризик від 4 до 5 %. Тільки пацієнти з наявністю 3 або 4 факторів ризику мали ризик розвитку вперше виявленого цукрового діабету 2 типу, що перевищує 10 %.</p>

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи « <i>Особливості застосування</i> » і « <i>Побічні реакції</i> » КХЛЗ; розділи 2 і 4 ЛВ.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні
<b>Важливий виявлений ризик: синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Не було виявлено жодних нових факторів, які б сприяли розвитку синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу в пацієнтів у результаті терапії аторвастатином.  Узагальнені фактори ризику для розвитку синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу включають: певні препарати, такі як протиподагричні, протисудомні, нейролептичні засоби, нестероїдні протизапальні препарати та антибіотики, інфекційні процеси, такі як герпес, пневмонія, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і гепатиту А, ослаблена імунна система, наявність сімейного анамнезу синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу та носійство гена HLA-B*1502.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділ « <i>Побічні реакції</i> » КХЛЗ; розділ 4 ЛВ.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні
<b>Важливий виявлений ризик: супутнє застосування кумаринових антикоагулянтів/варфарину</b>	

**Таблиця 2. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	На даний час не було виявлено жодних груп ризику або факторів ризику серед пацієнтів, які отримують аторвастатин.  Загальні фактори ризику появи кровотеч включають нещодавні кровотечі, схильність до кровотеч через набуті чи спадкові захворювання системи згортання крові та тяжке захворювання печінки. Загальні фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії включали травму або перелом, хірургічні втручання, прийом пероральних контрацептивів і гормональної замісної терапії, вагітність і післяпологовий період, посилене згортання крові, попередню венозну тромбоемболію, вік, постільний режим, тривалу поїздку, метаболічний синдром і забруднення повітря.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділ « <i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій</i> » КХЛЗ; розділ 2 ЛВ.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні
<b>Важливий виявлений ризик: печінкова недостатність</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Клінічні дослідження та післяреєстраційні дані

Фактори ризику та групи ризику	Виражене підвищення рівня печінкових ферментів разом із клінічними проявами захворювання на фоні застосування аторвастатину зустрічається рідко. Частота випадків госпіталізації з приводу порушення функції печінки у зв'язку із застосуванням статинів визначається на рівні приблизно 1 випадок на 1000 пацієнто-років лікування, тоді як печінкова недостатність зустрічається з визначеною частотою приблизно 1 випадок на мільйон пацієнто-років лікування. Довгострокові дані з безпеки вказують на те, що гепатотоксичність може виникати при застосуванні певного статину майже в максимальній дозі, одночасно з іншими препаратами, які впливають на цитохром P450, у комбінації з іншими ліпідознижувальними засобами, при застосуванні літніми пацієнтами або пацієнтами з порушенням функції печінки.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» і «Побічні реакції» КХЛЗ; розділи 2 і 4 ЛВ.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні
<b>Важливий виявлений ризик: інтерстиціальна хвороба легень</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Не було виявлено жодних особливих факторів ризику, які могли б сприяти розвитку в пацієнтів ІХЛ у результаті терапії аторвастатином.  Узагальнені фактори ризику розвитку ІХЛ включають: захворювання сполучної тканини (наприклад, склеродермія, ревматоїдний артрит), первинні захворювання та захворювання, які виникають через забруднення навколишнього середовища (наприклад, азбестоз, фіброз, спричинений оксидом алюмінію, алергічний альвеоліт у сільськогосподарських робітників), сімейні/генетичні розлади (наприклад, сімейний ідіопатичний легеневий фіброз, хвороба Гоше) та захворювання, спричинені лікуванням/застосуванням препаратів, а також бактерії, віруси та грибки. До розвитку ІХЛ призводить застосування багатьох препаратів, включаючи (поміж іншого) антибіотики (пеніциліни, сульфонаміди), протизапальні засоби, хіміотерапевтичні препарати (блеоміцин, бусульфан, циклофосфамід), наркотичні речовини і деякі серцево-судинні препарати, такі як аміодарон, бета-блокатори та гідрохлортіазид.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції» КХЛЗ.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u>

**Таблиця 2. Огляд важливих ризиків і відсутньої інформації**

	відсутні
<b>Важливий потенційний ризик: геморагічний інсульт</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Обмежуються ретроспективним аналізом результатів дослідження SPARCL
Фактори ризику та групи ризику	Аналіз характеристик пацієнтів, які отримували лікування аторвастатином, на вихідному рівні в дослідженні SPARCL виявив, що відомі фактори ризику геморагічного інсульту, включаючи вік, чоловічу стать та високий артеріальний тиск, були пов'язані з більш високою частотою розвитку геморагічного інсульту. Ризик підвищувався у пацієнтів, які раніше перенесли лакунарний інфаркт головного мозку або геморагічний інсульт.

Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділ «<i>Особливості застосування</i>» КХЛЗ; розділ 2 ЛВ.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні</p>
<b>Важливий потенційний ризик: аутоімунні явища</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	<p>У даний час немає відомих груп або факторів ризику розвитку аутоімунних захворювань у пацієнтів, які отримують аторвастатин.</p> <p>Визнані фактори, що сприяють розвитку аутоімунних захворювань, включають генетичні фактори, а також негативний вплив навколишнього середовища, такий як інфекції, радіація та дія лікарських засобів і токсичних речовин.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «<i>Особливості застосування</i>» і «<i>Побічні реакції</i>» КХЛЗ; розділ 2 ЛВ.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні</p>
<b>Відсутня інформація: застосування у дітей молодше 10 років</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділ «<i>Спосіб застосування та дози</i>» КХЛЗ.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні</p>

## П.С. План післяреєстраційної розвитку

### П.С.1. Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не існує жодних досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення, або особливих зобов'язань щодо аторвастатину.

### П.С.2. Інші дослідження в плані післяреєстраційної розвитку

Не існує досліджень, які необхідно виконувати для вивчення аторвастатину.