

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

РОСУМАК

(1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг або 10 мг, або 20 мг, або 40 мг розувастатину у вигляді розувастатину кальцію)

6.2 Елементи для загального резюме

6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Лікування підвищеного холестерину в крові (гіперхолестеринемія)

Високий рівень холестерину є поширеним станом у всьому світі, але є більш поширеною у регіонах з високим рівнем доходу, ніж в регіонах з низьким рівнем доходів. В регіонах з високим рівнем доходів, наприклад, Європа, Сполучені Штати, Канада та Японія, більше половини дорослих мають високий рівень холестерину. Іноді рівень холестерину може знижуватися за рахунок змін в раціоні харчуванні та збільшення фізичного навантаження. Однак рівень холестерину часто виникає внаслідок таких речей, які неможливо змінити, наприклад, вік, стать або сімейний анамнез. Рівень холестерину зазвичай стабільно зростає з віком, але стабілізується після досягнення середнього віку. Приблизно 1 з 500 людей має успадковану хворобу, що називається сімейною гіперхолестеринемією, яка спричиняє дуже високий рівень холестерину навіть у дитинстві.

Профілактика серцево-судинних подій

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є групою захворювань серця та кровоносних судин. Серцево-судинні захворювання є причиною номер один смертності в світі. Люди з високим рівнем холестерину в крові мають більший ризик серцевого нападу, інсульту або інших супутніх серцево-судинних захворювань. Це відбувається тому, що холестерин та інші жирні речовини (ліпіди) можуть накопичуватися на внутрішній стінці кровоносних судин та звужувати їх. Іноді утворюються згустки крові, які повністю блокують кровоносні судини. Серцево-судинні захворювання, такі як інсульти та інфаркти, викликають майже 1 із 3 смертей у всьому світі щорічно. Більшості серцевих захворювань можна запобігти шляхом вирішення пов'язаних із цим причин, наприклад, вживання тютюну, неправильне харчування та ожиріння, малорухливий спосіб життя, високий кров'яний тиск, діабет та підвищений вміст жирних речовин у крові.

6.2.2 Резюме переваг лікування

Розувастатин входить до групи лікарських засобів, відомих як «статици». У дорослих та дітей віком ≥ 10 років розувастатин використовується для зниження високого рівня холестерину та інших ліпідів у крові. Знижуючи рівні ліпідів в крові, розувастатин може сповільнити накопичення жирових відкладень на стінках кровоносних судин. Тому ризик серцевих нападів, інсульту та смерті зменшується.

Вплив розувастатину на рівень ліпідів у крові вивчали в рамках масштабного клінічного дослідження, яке включало понад 60000 дорослих суб'єктів (більше 35000 отримували розувастатин). Окреме дослідження тривалістю 1 рік також проводилося за участю 176 дітей віком старше 10 років, які мають сімейну гіперхолестеринемію, спадкову хворобу, яка викликає високий рівень холестерину в порівняно молодому віці. Разом ці дослідження довели, що розувастатин знижує рівень «поганого» холестерину, підвищує рівень «хорошого» холестерину і, як правило, підвищує кількість ліпідів у крові.

Розувастатин також порівнювали з іншими статинами. Наприклад, в дослідженні STELLAR доведено, що розувастатин більш ефективно знижує рівень «поганого» холестерину, ніж аналогічні дози інших статинів.

Для вивчення того, чи зменшує розувастатин вміст жирових відкладень у кровоносних судинах, дослідження METEOR вивчало вплив розувастатину на товщину стінок кровоносних судин шиї 985 пацієнтів з помірно високим рівнем холестерину. Лікування розувастатином протягом 2 років уповільнило або затримувало потовщення стінки кровоносних судин, що виникає внаслідок жирових відкладень. В дослідженні JUPITER вивчали здатність розувастатину запобігати смерті, інсульту, інфаркту та іншим серцево-судинним захворюванням. В цьому дослідженні взяло участь понад 17000 пацієнтів, які мали нормальний рівень холестерину, але мали інші фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Розувастатин майже вдвічі зменшив кількість серцево-судинних смертей, інсульту та серцевих нападів порівняно з плацебо, і загальну кількість смертей зменшив на 20%.

6.2.3 Невідомі данні, що стосуються переваг лікування

Клінічні дослідження включали широкий спектр пацієнтів. Більшість пацієнтів/ суб'єктів були дорослими європеїдної раси (білі). Відсутні докази того, що результати для пацієнтів неєвропеїдної раси можуть відрізнятися. У дітей віком від 6 до 17 років довгострокова безпека та переносимість розувастатину вивчали протягом 2 років. Безпеку та ефективність розувастатину у дітей віком до 6 років не встановлено.

6.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Патологічне руйнування м'язової тканини, що може спричинити проблеми з нирками (рабдоміоліз)	Аналогічно іншим статинам, під час лікування розувастатином деякі люди відчують неприємні побічні ефекти з боку м'язів. М'язовий біль є частою побічною реакцією (від 1 на 100 до 1 з 10 пацієнтів), а м'язова слабкість, запалення м'язів або рабдоміоліз зустрічаються рідко (від 1 з 10000 до 1 з 1000 пацієнтів). Рабдоміоліз розвивається, коли м'язові волокна пошкоджуються, а в кров вивільняється	Цей ризик можна мінімізувати шляхом прийому меншої дози та уникнення спільного введення деяких лікарських засобів. Всіх пацієнтів, які починають терапію розувастатином або

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>міоглобін, що знаходиться всередині м'язових волокон. Міоглобін може завдати шкоди ниркам та спричинити тяжке пошкодження нирок. Симптоми рабдоміолізу включають надзвичайно темний колір сечі, зниження об'єму сечі, м'язовий біль, слабкість або скутість рухів. Рабдоміоліз можна лікувати, але якщо він невизначений або протікає агресивно, це потенційно небезпечний для життя стан.</p>	<p>збільшують дозу розувастатину, слід повідомити про ризик розвитку патологічних розладів з боку м'язів, що може спричинити проблеми з нирками, і необхідність негайного повідомлення про незрозумілий м'язовий біль, чутливість або слабкість.</p>
<p>Вплив на м'язи, з'єднані з кісткою, наприклад: М'язовий біль, біль або слабкість м'язів, запалення м'язів та патологічне руйнування м'язової тканини, що може призвести до проблем з нирками (Міопатія, міозит, міалгія, підвищення рівня КФК, міоглобінурія та міоглобінемія (на фоні рабдоміолізу та міопатії))</p>	<p>Під час терапії розувастатином повідомляти про випадки міопатії та рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю, що виникла на фоні міоглобінурії. Це може виникнути при застосуванні будь-якої дози, але найбільший ризик становить доза розувастатину 40 мг. Найбільш поширені симптоми, що виявляються при статини-асоційованої міопатії, включають втому, грипоподібні симптоми та нічні судороги. Інші симптоми можуть включати випадкове зниження ваги, тахікардію, нудоту та темну сечу внаслідок руйнування міоглобіну. Загалом, пацієнти можуть переносити терапію статинами протягом 1 року до початку статинової міопатії. Тим не менш, терапія статинами у поєднанні з фібратами (тип холестерин-знижуючого препарату), зокрема гемфіброзил, може індукувати реакції через трохи більше 30 днів. Міопатія може розвиватися у 1 з 1 000 людей, що отримують розувастатин.</p>	<p>Цей ризик можна мінімізувати шляхом прийому меншої дози та уникнення спільного введення деяких лікарських засобів. Всіх пацієнтів, які починають терапію розувастатином або збільшують дозу розувастатину, слід повідомити про ризик розвитку патологічних розладів з боку м'язів, що може спричинити проблеми з нирками, і необхідність негайного повідомлення про незрозумілий м'язовий біль, чутливість або слабкість.</p>
<p>Вплив на печінку, наприклад, збільшення рівнів печінкових ферментів, пожовтіння шкіри та очей, запалення печінки (підвищення рівнів трансаміназ, гепатиту, жовтяниці)</p>	<p>Під час лікування розувастатином підвищення рівнів печінкових ферментів зустрічається рідко (від 1 з 10000 до 1 з 1000 пацієнтів), жовтяниця і гепатит зустрічаються дуже рідко (<1 з 10 000 пацієнтів). Підвищені рівні печінкові ферменти у крові та/або пожовтіння шкіри та очей можуть свідчити про пошкодження печінки. Гепатит - це термін, який використовується для опису запалення (набряку) печінки. Він може розвиватися в результаті вірусної інфекції або через вплив шкідливих речовин на печінку, наприклад, алкоголь або наркотики. Початкові симптоми гепатиту можуть бути подібними до захворювань грипу, і можуть включати болі в м'язах та суглобах, високу температуру до</p>	<p>Ризик можна мінімізувати за допомогою регулярної перевірки функцій печінки. Рекомендовано проводити аналізи для визначення функцій печінки до початку, а також через 3 місяці після початку терапії.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>(підвищення температури) 38°C або вище, нездужання чи хворобливість, головний біль, а іноді і пожовтіння очей та шкіри (жовтяниця). Якщо гепатит триває довгий час, симптоми можуть включати постійне відчуття надзвичайної втоми, депресії, жовтяниці або погане самопочуття.</p>	
Запалення підшлункової залози (Панкреатит)	<p>Під час лікуванням розувастатином запалення підшлункової залози зустрічається зрідка (від 1 з 10000 до 1 з 1000 пацієнтів). Запалення, як правило, зумовлене жовчо-кам'яною хворобою або алкоголем, але може також бути викликане дією лікарських засобів.</p>	<p>Ризик можна мінімізувати шляхом моніторингу ранніх симптомів.</p>
Вплив на нирки, а саме білок в сечі (протеїнурія)	<p>Білок в сечі спостерігається у пацієнтів, які отримували більш високі дози розувастатину, в більшості випадків вони були тимчасовими або нерегулярними.</p> <p>За даними досліджень та постмаркетингових спостережень на сьогодні не виявлено причинно-наслідкового зв'язку між протеїнурією та гострим або прогресуючим захворюванням нирок.</p> <p>У пацієнтів, які отримували розувастатин, спостерігалось збільшення кількості білка в сечі. У більшості випадків кількість білка в сечі знижувалась або зникала самостійно на тлі продовження терапії.</p>	<p>Рекомендується проводити оцінку функції нирок під час планового спостереження за пацієнтами, які отримували дозу 40 мг. Зважаючи на збільшену частоту побічних реакцій при застосуванні дози 40 мг у порівнянні з більш низькими дозами, рекомендована початкова доза становить 5 мг у пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок.</p>
порушення з боку метаболізму, коли цукор в організмі не використовується належним чином (цукровий діабет)	<p>Діабет є частою побічною реакцією у загальній популяції. Діабет був зареєстрований у 1 з 10 або у 1 із 100 пацієнтів у масштабному клінічному дослідженні розувастатину.</p> <p>Пацієнти, як правило, піддаються ризику розвитку діабету, якщо вони мають високий вміст цукру та жирів в крові, мають надлишкову вагу і мають високий кров'яний тиск. Незважаючи на ризик розвитку діабету при лікуванні статинами, користь від лікування все ще переважають ризики.</p>	<p>Лікарям рекомендується уважно стежити за станом пацієнтів, які страждають на цукровий діабет або мають ризик розвитку цукрового діабету. Пацієнти з високим вмістом цукру та жирів у крові, які мають надлишкову вагу та високий кров'яний тиск, попереджені про ризик розвитку цукрового діабету.</p>
Постійна м'язова слабкість, спричинена імунною системою (імунноопосередкована	<p>Зрідка повідомлялося про випадки імунноопосередкованої некротизуючої міопатії у пацієнтів, що приймають статини, в тому числі розувастатином. Це стан, при якому система</p>	<p>Інформація про препарат містить дані для пацієнтів та лікарів про ризик розвитку</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
некротизуюча міопатія-ІОНМ)	захисту організму від інфекцій та інших сторонніх речовин, що потрапляють в організм (імунна система), реагує на нормальну м'язову тканину та атакує її, що спричиняє пошкодження м'язів, біль та слабкість. Цей стан може зберігатися після припинення терапії статинами, і в такому випадку вимагає лікування спеціальними препаратами для протидії імунологічній реакції.	імунноопосередкованої некротизуючої міопатії та її симптомів.
Зменшення тромбоцитів в крові, що підвищує ризик кровотеч або утворення синців (тромбоцитопенія/ зменшена кількість тромбоцитів)	Випадки зниження кількості тромбоцитів зазначені у даних фармаконагляду у постмаркетинговому періоді. У людей з тромбоцитопенією можуть легко виникати кровотечі або синці.	Інформація про препарат містить дані для пацієнтів та лікарів про ризик розвитку зниженої кількості тромбоцитів.
Серйозна хвороба з появою пухирців на шкірі, в ротовій порожнині, очах та на геніталіях (синдром Стівенса-Джонсона) та сильне висипання, що включає почервоніння, лущення та набряк шкіри, схоже на тяжкі опіки (Токсичний епідермальний некроліз)	Синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз може виникати під час лікування розувастатином, але частота випадків невідома. Синдром Стівенса-Джонсона зазвичай починається з лихоманки, болю у горлі та втоми. Виразки та інші ураження починають з'являтися на слизових оболонках ротової порожнини та губ, а також в області статевих органів та анального отвору. Виразки що знаходяться в ротовій порожнині, зазвичай є надзвичайно болючими та впливають на здатність пацієнта їсти або пити. Також може розвиватися кон'юнктивіт (почервоніння та болючість). Висипання навколо ураження на відстані близько дюйма (2-3 см) може поширюватися по обличчю, тулубі, рукам та ногам, а також підощвам ніг. Потім реакція може перетворитися на більш важку форму з почервонінням шкіри та утворенням пухирців або лущенням шкіри. Також можуть спостерігатися серйозні пухирі та кровотечі на губах, в очах, в ротовій порожнині, в носі та на статевих органах. Токсичний епідермальний некроліз вважається більш важкою формою синдрому Стівенса-Джонсона.	Інформація про препарат містить дані для пацієнтів та лікарів про ризик розвитку тяжких реакцій на шкірі.
Порушення з боку тканини, що з'єднує м'язи з кістками (Порушення з боку зв'язкового апарату).	Порушення з боку зв'язкового апарату можуть виникати у людей під час лікування розувастатином, але частота невідома. Пацієнти з сильною тривалою сімейною гіперхолестеринемією можуть мати схильність	Інформація про препарат містить дані для пацієнтів та лікарів про ризик травмування сухожиль.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	до розриву сухожилля через його крихкість. Інші фактори ризику для розриву сухожилля включають в себе, зокрема, травми, пов'язані з спортом, збільшення віку, травми, сильне навантаження, напружена активність, механічне навантаження та використання лікарських засобів, пов'язаних з розривом сухожиль. Розрив сухожилля може спричинити значну втрату працездатності.	
Нервові розлади, які можуть викликати слабкість, поколювання або оніміння (периферична нейропатія).	Периферична нейропатія може розвиватися у людей під час лікування розувастатином, але частота невідома. Нервові розлади варіюються від легкого поколювання та зміни відчуття до незворотного ураження у важких випадках. Ранні симптоми зазвичай зникають або поліпшуються при корекції адаптації дози або в разі припинення терапії.	Інформація про препарат містить дані для пацієнтів та лікарів про ризик розвитку периферичної нейропатії.
Використання розувастатину разом з препаратами, що підвищують концентрацію розувастатину в плазмі: циклоспорин, різні комбінації інгібіторів протеази з ритонавіром, клопідогрель, гемфіброзил, етромбропаг, дронедарон, варфарин, інші антагоністи вітаміну К, езетиміб та фузидинова кислота (лікарські взаємодії: циклоспорин, різні комбінації інгібіторів протеази з ритонавіром, клопідогрель, гемфіброзил, етромбропаг, дронедарон, варфарин, інші антагоністи вітаміну К, езетиміб та фузидинова кислота).	<p>Препарати, що підвищують концентрацію розувастатину в крові, можуть збільшити ризик розвитку побічних ефектів.</p> <p>Циклоспорин підвищує концентрацію розувастатину в крові більш ніж у 7 разів; розувастатин істотно не впливає на концентрацію циклоспорину в крові.</p> <p>Різні комбінації інгібіторів протеази з ритонавіром збільшують концентрації розувастатину в крові в межах від 0 до 3,1 разу залежно від комбінацій.</p> <p>Гемфіброзил підвищує концентрацію розувастатину в крові в 1,9 рази.</p> <p>Клопідогрель збільшує рівень концентрації в крові в 2 рази.</p> <p>Езетиміб збільшує концентрацію розувастатину в крові в 1,2 рази.</p> <p>Елтромбропаг збільшує концентрацію розувастатину у крові в 1,6 рази.</p> <p>Дронедарон збільшує концентрацію розувастатину в крові в 1,4 рази.</p> <p>Розувастатин не впливає на концентрацію варфарину, але, аналогічно іншим інгібіторам ГМГ-КоА-редуктази, одночасне застосування розувастатину може призвести до збільшення МНВ (який перевіряє щільність крові).</p> <p>Передбачається, що фузидинова кислота підвищує концентрації розувастатину в крові у 2,6 рази.</p>	<p>В Інформації про препарат пацієнтам рекомендується повідомити свого лікаря, якщо вони приймають будь-які інші лікарські засоби, в тому числі такі: циклоспорин (використовується, наприклад, після трансплантації органів), варфарин або клопідогрель (або будь-який інший препарат, що використовується для розрідження крові), фібрати (такі як гемфіброзил, фенофібрат) або будь-які інші лікарські засоби, що використовуються для зниження холестерину (наприклад, езетиміб), фузидова кислота (антибактеріальний препарат) або ритонавіру з лопінавіром та/або атазанавіром.</p> <p>В Інструкції з медичного застосування препарату міститься інформація для</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		лікарів щодо коригування дози відповідно до очікуваного збільшення експозиції для пацієнтів, які приймають один з цих лікарських засобів одночасно з розувастатином. Також зазначають, що для пацієнтів, які приймають варфарин або будь-який інший препарат, що використовується для розрідження крові, рекомендується проводити моніторинг МНВ на початку, після припинення або заміни терапії розувастатином. Розувастатин не слід призначати пацієнтам, які приймають циклоспорин.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)
Ниркова недостатність/захворювання нирок (в тому числі гостра та хронічна ниркова недостатність) та порушення функції нирок	Оскільки нирки, як правило, фільтрують продукти розкладання з крові, симптоми пошкодження нирок часто пов'язані з накопиченням цих речовин. Пошкодження може бути гострим (може бути зворотним на тлі лікування основної причини) або хронічним (не зворотним). Лікування зазвичай вимагає діалізу, яке передбачає фільтрування продуктів розкладання в крові за допомогою апарату. Не існує достатньої кількості доказів можливого причинного зв'язку між пошкодженням нирок/ нирковою недостатністю та використанням розувастатину, однак цей потенційний ризик контролюється.
Печінкова недостатність (Печінкова недостатність: в тому числі некроз печінки та фульмінантний гепатит)	Печінкова недостатність виникає, коли більша частина печінки пошкоджується та не відновлюється, і печінка втрачає свою функцію. Це може бути серйозним станом, що вимагає термінової медичної допомоги. Найчастіше печінкова недостатність розвивається поступово і протягом багатьох років. Однак більш рідкісний стан, відомий як гостра печінкова недостатність, розвивається швидко (можливо, лише через 48 годин) і спочатку складно виявити.

Ризик	Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)
	Не існує достатньої кількості доказів можливого причинного зв'язку між пошкодженням печінки/ печінковою недостатністю та використанням розувастатину, однак цей потенційний ризик контролюється.
Ураження нервових клітин в головному та спинний мозку, що може призвести до втрати контролю над рухом м'язів (аміотрофічний боковий склероз)	Аміотрофічний боковий склероз - це захворювання моторних нейронів, що характеризується прогресуючою м'язовою слабкістю. Більшість людей з аміотрофічним боковим склерозом вмирають протягом 3-5 років після початку, як правило, через ураження м'язів, які контролюють дихання, що призводить до дихальної недостатності. Лікарських засобів для лікування аміотрофічного бокового склерозу не існує. Не існує достатньої кількості доказів можливого причинного зв'язку між аміотрофічним боковим склерозом та використанням розувастатину, однак цей потенційний ризик контролюється.
Група захворювань, які стоншують сполучні тканини між легeneвими альвеолами (інтерстиціальне захворювання легенів)	Інтерстиціальне захворювання легенів обумовлене запаленням простору між легeneвими альвеолами та кровоносними судинами. Симптоми можуть включати задишку, непродуктивний кашель та погіршення загального стану здоров'я (в тому, схуднення та лихоманка). Для окремих видів статинів, особливо у випадку тривалої терапії, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легенів.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей віком до 10 років	Безпеку та ефективність розувастатину у дітей віком до 10 років не встановлено.
Дослідження щодо використання розувастатину у дітей, які одночасно приймають інші лікарські засоби (дослідження міжлікарської взаємодії у дітей)	Дослідження взаємодії проводили тільки за участю дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

6.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків щодо проблем безпеки

Для всіх лікарських засобів існує Інформація про лікарський засіб (Інструкція для медичного застосування), яка містить докладну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, а також описує ризики та рекомендації щодо їх мінімізації, для ознайомлення лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів охорони здоров'я. Заходи в цьому документі відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.

6.2.6 Запланований план післяреєстраційних досліджень

Перелік досліджень у плані післяреєстраційних досліджень

Дослідження/ діяльність (включаючи номер дослідження)	Цілі	Проблеми безпеки/пита ння ефективності	Статус	Запланована дата подання (проміжних та) кінцевих результатів
Немає				

6.2.7 Резюме змін, внесених до плану управління ризиками

Не застосовується, оскільки цей документ є першим ПУР для лікарського засобу.