

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Торгова назва: ЛІВАЗО, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

МНН: pitavastatin

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Показання до застосування:

Для зниження підвищеного загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) у дорослих пацієнтів, підлітків та дітей віком понад 6 років з первинною гіперхолестеринемією, в тому числі гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією і комбінованою (змішаною) дисліпідемією, коли відповідь на дієту та іншу немедикаментозну терапію є недостатньою.

Захворюваність, поширеність:

Пітавастатин відноситься до групи лікарських засобів, які називаються статинами, що використовуються для корекції рівня жиру (ліпідів) в крові. Статини працюють, блокуючи речовину, яка необхідна для виробництва холестерину, а також можуть допомогти ресорбувати холестерин, який знаходиться в стінках артерій, запобігають подальшому блокуванню кровоносних судин і серцевим нападам або інсульту. Занадто високий рівень холестерину є основним фактором ризику (який піддається терапії) розвитку атеросклерозу, серцево-судинних захворювань (включаючи ішемічну хворобу серця) та інших серцево-судинних ускладнень. Специфічні захворювання з високим рівнем ліпідів, в яких використовуються статини, включають первинну гіперхолестеринемію і комбіновану дисліпідемію (дисбаланс в жирах), коли реакція на дієту та інші нефармакологічні заходи не є достатньою. Первинна гіперхолестеринемія та комбінована дисліпідемія можуть виникати у деяких дітей, особливо з обтяженим сімейним анамнезом. Гіперхолестеринемія виникає у половини дорослих, тоді як сімейна гіперхолестеринемія зустрічається приблизно у 1 з 200 людей.

VI.2.2. Резюме користі лікування

Пітавастатин вивчався в комплексній програмі клінічного розвитку (для реєстрації в Японії, Європі і США) в приблизно 77 дослідженнях, які проводилися при порушеннях ліпідного обміну. Первинною мірою ефективності в клінічних дослідженнях було зниження рівня холестерину ЛПНЩ (ліпопротеїдів низької щільності («поганий холестерин»)) відповідно до

загальноприйнятого міжнародного керівництва. Ефективність всіх показників ліпідів (ЗХ - загальний холестерин, ТГ - тригліцериди, ХЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності) порівнювалася з іншими статинами, які були доступні на ринку в даний час, хоча максимальні дози інших статинів не використовувалися в цих дослідженнях. Після 12 тижнів лікування пітавастатином цільові показники холестерину ЛПВЩ відповідно до міжнародного керівництва становили 70% - 83% і 60% - 81% відповідно для 3 доз пітавастатина.

Ефективність спостерігалася за діагнозами первинних порушень ліпідів (гіперхолестеринемія, комбінована дисліпідемія і спадкова сімейна гіперхолестеринемія, а також в різних підгрупах). Ефективність зберігалася протягом 1 року лікування, що вимірювалося параметрами ліпідів (зниження рівня холестерину ЛПВЩ- ліпопротеїдів високої щільності) і досягнення бажаного рівня холестерину ЛПВЩ без будь-яких ознак непереносимості. Крім того, пітавастатин зменшував інші показники ліпідів: ЗХ - загальний холестерин, ТГ - тригліцериди, рівень холестерину не-ЛПВП і Аполіпотротейну В, а також підвищений рівень холестерину ЛПВЩ - так званий «хороший холестерин»). Зниження ЗХ і збільшення холестерину ЛПВЩ також ефективні при профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС). Профіль безпеки пітавастатина (клінічні дози 1 мг, 2 мг і 4 мг) був таким самим, як у інших статинів.

У дітей з високим ризиком гіперліпідемії пітавастатин зменшував холестерин ЛПНЩ на 37,8% через 52 тижні. Більшість дітей щодня отримували 4 мг пітавастатина.

Дослідження JAPAN-ACS показало, що лікування протягом 8-12 місяців за допомогою 4 мг пітавастатину зменшувало кількість бляшок коронарної артерії у дорослих, які мали гостру коронарну хворобу, що можна порівняти з таким самим результатом для 20 мг аторвастатину.

В цілому відношення «ризик/користь» є позитивним для пітавастатину і, відповідно, для інших статинів.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Зниження рівня холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гіперхолестеринемією через статини пов'язане зі зменшенням смертності від серцевих захворювань і захворюваності ними, однак, хоча пітавастатин ефективно знижує рівень холестерину ЛПНЩ і бляшок коронарної артерії, в даний час немає прямих доказів клінічних випробувань, що тривале лікування пітавастатином знижує смертність від серцевих захворювань і захворюваність ними.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

• **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризики	Відома інформація	Запобіжні заходи
<p>Патологічне руйнування м'язової тканини, що може спричинити порушення функції нирок з м'язовою слабкістю та болям у м'язах (рабдоміоліз (в тому числі міалгія, м'язові розлади, міопатія та пов'язані з нею хвороби нирок).</p>	<p>Для всіх статинів, в тому числі пітавастатину, повідомлялося про випадки розриву м'язів черевної порожнини з м'язовою слабкістю та болям у м'язах. Частота, що дорівнює 6%, для випадків міалгії у пацієнтів, що приймають статини, і рабдоміолізу становить - 0,44 випадки на 10000 пацієнто-років (частота випадків у загальній популяції становить приблизно 0,002%). Більшість подій є легким підвищенням креатинкінази. Події мають тимчасовий характер та зникають спонтанно або вимагають припинення терапії протягом певного періоду або повної відміни терапії. Існують надзвичайно рідкісні повідомлення про летальний рабдоміоліз із ураженням нирок.</p>	<p>Так, не використовувати пітавастатин у пацієнтів з міопатією та застосовувати з обережністю у пацієнтів з факторами, що сприяють розвитку рабдоміолізу; поступове збільшення дози від 1 мг до ефективної клінічної дози; перевірити рівні КК у пацієнтів з факторами, що сприяють розвитку рабдоміолізу, до початку лікування та контролювати їх під час лікування; пацієнти повинні повідомляти про будь-які симптоми з боку м'язів; призупинити лікування при СК > 5x верхньої межі норми або при тяжких м'язових симптомах та можливе відновлення лікування після одужання під суворим контролем; не використовувати одночасно фузидову кислоту, та застосовувати з обережністю при одночасному прийомі з ніацином та фібратами.</p>
<p>Порушення з боку печінки (у тому числі підвищення рівнів трансамінази, порушення функції печінки та жовтяниця).</p>	<p>Подібно до інших статинів існує можливість підвищення рівнів трансаміназ, розвитку жовтяниці та порушення функції печінки. Підвищення рівня трансаміназ спостерігалось у 0,1 або 0,5% пацієнтів, які приймали статини, які були, як правило, тимчасовими та часто зникали без будь-якого лікування. За наявності основних захворювань печінки та кофакторів (одночасне застосування кількох лікарських засобів) може розвинутися гострий гепатит або холестатична жовтяниця. Зазвичай зникають після лікування та припинення статинів.</p>	<p>Так, не застосовувати пітавастатин у пацієнтів з тяжким захворюванням печінки або захворюванням печінки в активній фазі або постійним підвищенням рівня трансаміназ; обмежити дозу у пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки; застосовувати з обережністю у пацієнтів з захворюваннями печінки в анамнезі або пацієнтів, які регулярно споживають надмірну кількість алкоголю; проводити попередні печінкові проби з періодичним контролем та припинити прийом у пацієнтів із стійким рівнем трансаміназ, який більш ніж у 3 рази перевищує норму.</p>

- **Важливі потенційні ризики**

Ризик	Те, що відомо (у тому числі причина, чому цей препарат вважається таким, що має потенційний ризик)
Важливі потенційні ризики	
Зменшення кількості тромбоцитів, що підвищує ризик кровотечі або крововиливів (синці) (тромбоцитопенія / зменшення кількості тромбоцитів)	<p>Тромбоцитопенія вважається рідкісним або дуже рідкісним ризиком при застосуванні деяких статинів (аторвастатину, флувастатину та росувастатину).</p> <p>В основних рандомізованих дослідженнях не було отримано повідомлень про тромбоцитопенію.</p> <p>Не було отримано повідомлень про тромбоцитопенію у дослідженні післяреєстраційного спостереження, яке було проведено в Японії за участю приблизно 20000 пацієнтів; повідомлялося про 17 побічних реакцій на лікарський засіб, які були несерйозним зменшенням кількості тромбоцитів (0,09%).</p> <p>Виявляється, що одночасне застосування кількох лікарських засобів, є фактором ризику.</p> <p>Деякі класи препаратів пов'язані з препарат-індукованою імунною тромбоцитопенією, але це не визначається як класовий ефект статинів.</p> <p>Раннє визнання випадків забезпечує шанс на втручання для запобігання кровотечі. Припинення прийому підозрюваного препарату (препаратів) повинно призвести до швидкого відновлення кількості тромбоцитів.</p>
Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ)	<p>Для окремих видів статинів, особливо у випадку тривалої терапії, було повідомлено про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легень. Характерні прояви можуть включати утруднення дихання, непродуктивний кашель та погіршення загального стану здоров'я (втома, схуднення та лихоманка).</p> <p>Група ризику або фактори ризику розвитку захворювання при застосуванні статинів невідомі.</p>

- **Відсутня інформація**

Відсутні відомості	Те, що відомо, (у тому числі причина, чому даний препарат вважається таким, що має потенційний ризик)
Довготривале застосування у дітей віком <18 років, застосування у дітей віком <6 років	<p>Існують обмежені дані про використання пітавастану протягом більше 1 року у дітей віком до 18 років. Проте опубліковані дані щодо використання інших статинів не вказують на особливий ризик тривалого застосування статинів у дітей. Безпеку та ефективність пітавастатину у дітей віком до 6 років не встановлено.</p>

VI.2.5. Заходи з мінімізації ризиків відносно питань безпеки

Цей лікарський засіб не має будь-яких додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Для даного лікарського засобу є інструкції для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації, те, як використовувати лікарський засіб. Категорія відпуску тільки за рецептом упаковки для дозування з силою дії 4 мг обмежує використання максимум 30 днів.

Даний лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку

У Плані фармаконагляду не зазначено планових або поточних додаткових досліджень/заходів фармаконагляду, або дослідження ефективності, які є специфічними зобов'язаннями та/або умовами отримання РП, або інших досліджень ефективності в контрольованих умовах/ефективності в клінічних умовах.

Дослідження, які є умовою для отримання реєстраційного посвідчення

Жодне з досліджень не були умовою отримання реєстраційного посвідчення в ЄС.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані контролю за ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
4.0	На час отримання ліцензії в липні 2010 року	<u>Важливі ідентифіковані ризики:</u> 1. Рабдоміоліз (у тому числі міалгії, хвороби м'язів, міопатії і пов'язані з ними порушення функції нирок). 2. Порушення функції печінки (в тому числі підвищення трансаміназ і холестатична жовтяниця). 3. Гострий панкреатит <u>Важливі потенційні ризики:</u> 1.Порушення функції нирок 2. Зниження кількості тромбоцитів/тромбоцитопенія <u>Важливі потенційні ризики (класифіковані):</u> 1.Інтерстиціальні захворювання легенів <u>Відсутні відомості:</u> 1. Рідкісні побічні реакції, особливо при дозі 4 мг 2. Специфічна лікарська взаємодія з антибіотиками 3. Ефекти генетичного поліморфізму	

		<p>SLCO1B1</p> <p>4. Для пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної, дихальної систем та у пацієнтів з пригніченим імунітетом</p> <p>5. Для пацієнтів у віці старше 75 років</p>	
5.0	Під час представлення оновлення : в жовтні 2014 року	<p><u>Видалено 2 важливих ідентифікованих ризика:</u></p> <p>1. Гострий панкреатит</p> <p>2. Захворювання нирок і неклінічні проблеми безпеки, пов'язані з порушенням функції нирок</p> <p><u>2 Важливі потенційні ризики (включаючи класифіковані):</u></p> <p>1. Тромбоцитопенія / зменшення кількості тромбоцитів</p> <p>2. Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ)</p> <p><u>Відсутні відомості:</u></p> <p>1. Про рідкісні побічні реакції, особливо для 4 мг</p> <p>2. Специфічна лікарська взаємодія з антибіотиками</p> <p>3. Для пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної, дихальної систем та у пацієнтів з пригніченим імунітетом.</p> <p>4. Пацієнти віком старше 75 років.</p> <p>5. Вплив генетичного поліморфізму SLCO1B1.</p>	<p>На основі аналізу випадків та оновленого огляду літератури:</p> <p>1. Сигнал про гострий панкреатит був закритий. (5^{ий} PSUR ЄС, розділи 16.2 та 19).</p> <p>2. Сигнал про нирковий розлад було закрито. Доведено, що висновки зроблені для мавпи пов'язані з відмінностями метаболізму і не є актуальними для людини.</p> <p>На основі досвіду після затвердження, було оцінено достатньо інформації щодо дозування (зокрема, 4 мг), про спеціальні групи пацієнтів: з серцево-судинними захворюваннями, з захворюваннями органів дихання, пацієнтів з ослабленим імунітетом і пацієнтів у віці старше 75 років.</p>

		Видалено додатковий ризик із плану мінімізації, вважається, що він більше не потрібен.	Додатковий ризик в плані мінімізації був спрямований на контроль за ризиками розвитку рабдоміолізу при дозі 4 мг, але за 5 років тільки в 2 звітах спостерігали клінічно значимий рабдоміоліз, але жодного разу при дозі 4 мг.
6.2	На момент внесення змін типу ІІ: листопад 2017 р.	<p>Відсутні зміни до важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, додавання довгострокового застосування у дітей віком <18 років, використання у дітей віком <6 років до відсутньої інформації:</p> <p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Рабдоміоліз (в тому числі міалгія, порушення з боку м'язів, міопатія та пов'язані з нею захворювання нирок). 2. Порушення з боку печінки (у тому числі підвищення рівнів трансамінази, порушення функції печінки та жовтяниця). <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Тромбоцитопенія/Зниження кількості тромбоцитів 2. Інтерстиціальна хвороба легенів <p><u>Відсутня інформація:</u></p> <p>Довготривале застосування у дітей віком <18 років, застосування у дітей віком <6 років</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Додано епідеміологію гіперліпідемії у дітей • Додано інформацію про вплив та дані з безпеки, пов'язаних з клінічними дослідженнями у дітей • Інші зміни в межах ПУР щодо запропонованих показань до застосування у дітей. • Оновлення таблиць застосування у клінічних дослідженнях та у післяреєстраційному періоді, таблиць заходів регуляторних органів з міркувань безпеки та таблиць ризиків до дати припинення збору даних, 16 липня 2016 року. • Оновлення таблиць клінічних досліджень у плані фармаконагляду та програмі оцінки. • Перегляд елементів для загального резюме з метою відповідності керівництву ЄС щодо ПУР.

			<ul style="list-style-type: none">• Оновлення додатків до дати припинення збору даних, 16 липня 2016 року
--	--	--	---