

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### ТОРЗАКС®

1 таблетка містить аторвастатин кальцію тригідрат еквівалентно аторвастатину 10 мг;

1 таблетка містить аторвастатин кальцію тригідрат еквівалентно аторвастатину 20 мг;

1 таблетка містить аторвастатин кальцію тригідрат еквівалентно аторвастатину 40 мг;

1 таблетка містить аторвастатин кальцію тригідрат еквівалентно аторвастатину 80 мг;)

### 6.2 Елементи для загального резюме

#### 6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

##### Гіперхолестеринемія

Підвищений рівень холестерину підвищує ризик серцевих захворювань та інсульту. В усьому світі третина всіх випадків ішемічної хвороби серця обумовлена високим рівнем холестерину. В цілому, підвищений рівень холестерину є причиною 2,6 млн. смертей (4,5% від загальної кількості) та 29,7 млн. збережених років без інвалідності (DALYS), або 2,0% від загальної кількості DALYS. Підвищений загальний рівень холестерину є основною причиною тягаря захворювання в розвинених країнах та в країнах, що розвиваються, в якості фактору ризику ішемічної хвороби серця та інсульту. Зафіксовано, що зниження рівня холестерину в сироватці крові чоловіків у віці 40 років на 10% призводить до зниження серцевих захворювань протягом 5 років на 50%; аналогічне зниження рівня холестерину в сироватці крові чоловіків у віці 70 років може призвести до зниження серцево-судинних захворювань у середньому на 20% протягом наступних 5 років. В Ірландії скорочення смертності внаслідок хвороб серця на 30% було зумовлено скороченням загального вмісту холестерину на 4,6%. У Фінляндії зниження смертності від ІШС на 50% пояснюється зниженням рівня холестерину в крові населення. У 2008 році глобальна поширеність підвищених рівнів загального холестерину у дорослих ( $\geq 5,0$  ммоль/л) складала 39% (37% для чоловіків та 40% для жінок). На світовому рівні, середній загальний рівень холестерину в період між 1980 та 2008 роками мало змінився, знизившись менш ніж на 0,1 ммоль/л за десять років у чоловіків та жінок. Поширеність підвищення рівня загального холестерину була найвищою в регіоні ВООЗ в Європі (54% для обох статей), за нею йде Північний регіон ВООЗ (48% для обох статей). Африканський регіон ВООЗ та Південно-Східно-Азіатський регіон ВООЗ показали найнижчі відсотки (22,6% для АФР та 29,0% для ПСАР) (ВООЗ: підвищені рівні холестерину, 2017 р.).

##### Серцево-судинні захворювання

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є групою захворювань серця та кровоносних судин, у тому числі: хвороба кровоносних судин, що забезпечують подачу крові до серцевого м'язу, головного мозку, рук та ніг; пошкодження серцевих м'язів та серцевих клапанів

внаслідок ревматичної лихоманки, викликаної стрептококової бактерією; вади розвитку структури серця, що існують при народженні; згустків крові в венах ніг, які можуть відриватися та рухатися до серця та легенів.

- ССЗ є причиною № 1 смертності в усьому світі: щорічно від серцево-судинних захворювань помирає більше людей, ніж з будь-якої іншої причини.
- За оцінками, від серцево-судинних захворювань в 2012 році загинуло 17,5 мільйонів людей, що становить 31% усіх смертей у світі. З цих смертей приблизно 7,4 мільйона були спричинені ішемічною хворобою серця, а 6,7 мільйона настали внаслідок інсульту.
- Більш ніж три чверті всіх смертей від серцево-судинних захворювань відбуваються у країнах з низьким і середнім рівнем доходів.
- З 16 мільйонів смертей у віці до 70 років через неінфекційні хвороби, 82% сталися у країнах з низьким і середнім рівнем доходу і 37% з них в результаті серцево-судинних захворювань.
- Більшості серцево-судинних захворювань можна запобігти шляхом вирішення таких поведінкових факторів ризику, як вживання тютюну, нездорової їжі та ожиріння, малорухливий спосіб життя та шкідливе вживання алкоголю за допомогою стратегій, які проводяться в усій популяції.
- Люди з серцево-судинними захворюваннями або з високим ризиком серцево-судинних захворювань (через наявність одного або декількох факторів ризику, таких як гіпертонія, діабет, гіперліпідемія або вже встановлені захворювання) потребують раннього виявлення і лікування, використовуючи консультування та лікарські засоби відповідно (ВООЗ: Серцево-судинні захворювання, 2016).

## 6.2.2 Резюме переваг лікування

Зміна способу життя, такі як дотримання здорової для серця дієти, регулярні вправи, відмова від тютюнових виробів та підтримання здорової маси тіла, мають вирішальне значення для покращення здоров'я та зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АСКВД). Відповідно до даних досліджень PROVE IT та REVERSAL агресивне введення інгібіторів редуктази ГМГ-КоА (статинів) знижує рівень ліпідів та смертності та захворюваності на серцево-судинні захворювання у значно більшій мірі, ніж стандартні дози статинів. У дослідженні PROVE IT (n = 4162) аторвастатин в дозі 80 мг/добу знизив медіану холестерин ліпопротеїнів низької щільності до 62 мг/дл. У порівнянні з правастатином в дозі 40 мг/добу, агресивні, високі дози аторвастатину викликали значно нижчу частоту несприятливих результатів (смертність від усіх причин, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія та втручання з приводу реваскуляризації; агресивний режим терапії не знижував рівень захворюваності на інсульт). У дослідженні REVERSAL (n = 654) аторвастатин в дозі 80 мг/доба призупинив прогресування атеросклерозу, тоді як правастатин в дозі 40 мг/добу був пов'язаний із збільшенням об'єму атероми, виходячи з внутрішньосудинної ультразвукової візуалізації.

Інтенсивна терапія аторвастатином, яка застосовується одразу після гострого коронарного синдрому, через 30 днів призводить до зниження клінічних подій, що відповідає більшим раннім плейотропним ефектам. У стабільних пацієнтів інтенсивна терапія статинами забезпечує довготривале зменшення клінічних подій у порівнянні зі стандартною терапією (Stone NJ et al, 2014; Cannon CP et al., 2004).

### 6.2.3 Невідомі дані, що стосуються переваг лікування

Призначення аторвастатину в педіатричних хворих (<10 років) та вагітних та годуючих жінок не вивчена; однак, на практиці призначення аторвастатину в таких пацієнтів не буде пріоритетним.

### 6.2.4 Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Відомі дані	Попереджувальність
Міопатія/ рабдоміоліз/ імунна некротизуюча міопатія	Після прийому аторвастатину у деяких людей з такими симптомами: біль в м'язах та біль (міалгія), ригідність та слабкість м'язів (особливо часто при важких пошкодженнях м'язів) може спостерігатися міопатія/ рабдоміоліз/ імунна некротизуюча міопатія. Рабдоміоліз може викликати потемніння кольору сечі. Міоглобін виділяється з м'язів, коли вони руйнуються, у сечу. Це може спричинити пофарбування сечі в червоний або темно-коричневий колір.	Важливо, щоб пацієнти знали про ризик появи побічних реакцій, пов'язаних з м'язами. Якщо у пацієнта спостерігалися повторні або незрозумілі напади болю в м'язах; проблеми з м'язами в особистому анамнезі або сімейному анамнезі; попередні проблеми з м'язами під час лікування іншими ліпідознижуючими ліками або м'язова слабкість, яка є постійною, вони повинні негайно повідомити про це свого лікаря.
Підвищені рівні креатинкинази	У деяких людей при застосуванні аторвастатину може спостерігатися підвищення креатинкинази в крові.	Пацієнт повинен проконсультуватися зі своїм лікарем або фармацевтом, якщо у них спостерігається м'язова слабкість, яка зберігається протягом прийому аторвастатину. Для діагностики та лікування цього явища можуть знадобитися додаткові дослідження та лікарські засоби. Важливо усвідомлювати, що підвищення рівня креатинкинази в крові є поширеною побічною реакцією на терапію аторвастатином.
Цукровий діабет	Терапія аторвастатином може бути пов'язана з діабетом. Пацієнти, ймовірно, піддаються ризику розвитку діабету, якщо у них високий рівень цукру та жирів у крові, надмірна вага та високий кров'яний тиск.	Поки пацієнти приймають цей препарат, лікар буде уважно спостерігати за ними, якщо вони хворіють на цукровий діабет або мають ризик розвитку діабету. Якщо у пацієнта цукровий діабет, лікар продовжить уважно стежити за рівнем цукру в крові.

Ризик	Відомі дані	Попереджувальність
Панкреатит	<p>Аторвастатин може бути пов'язаний з запаленням підшлункової залози (панкреатит), що призводить до болю в животі.</p> <p>Крім болю, люди можуть мати інші симптоми та ознаки:</p> <p>Нудота (деякі люди блюють, але блювота не полегшує симптомів.)</p> <p>Лихорадка, озноб, або обидва симптоми</p> <p>Набряк живота, який є чутливим до пальпації</p> <p>Швидке серцебиття (може бути пов'язано з болем і лихоманкою, зневодненням при блювоті, а не їжею, або це може бути механізмом компенсації при внутрішній кровотечі).</p>	<p>Важливо, щоб пацієнти усвідомлювали ризик виникнення панкреатиту, відповідно до інформації, що позначає його як незвичайну побічну реакцію.</p> <p>Пацієнти повинні повідомити своєму лікарю, якщо вони відчувають будь-який з симптомів панкреатиту.</p>
Печінкова недостатність, пацієнти з печінковою недостатністю	<p>Лікарські засоби, такі як аторвастатин, можуть бути пов'язані з розвитком печінкової недостатності.</p> <p>Печінкова недостатність визначається за допомогою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- жовтяниці.</li> <li>- схильність до кровотечі.</li> <li>- набряк живота.</li> <li>- психічна дезорієнтація або плутанина (відома як печінкова енцефалопатія)</li> <li>- сонливість.</li> <li>- кома.</li> </ul>	<p>Пацієнтам з захворюванням, які впливають на печінку, або будь-якими незрозумілими патологічними печінковими пробами, не слід приймати аторвастатин, тоді як у пацієнтів із захворюванням печінки або такими, що регулярно вживають великі кількості алкоголю, аторвастатин слід застосовувати з обережністю.</p> <p>Важливо, щоб пацієнти усвідомлювали ризик виникнення печінкової недостатності, оскільки вона була описана як дуже рідкісний побічний ефект та інформали свого лікаря, якщо вони відчувають будь-який із симптомів печінкової недостатності.</p>
Серйозні шкірні реакції	<p>Деякі люди після прийому аторвастатину можуть відчувати серйозні шкірні реакції (синдром Стівена Джонсона та токсичний епідермальний некроліз).</p> <p>Симптоми включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- болючі пухирі та ураження на шкірі та слизових оболонках з важкими проблемами очей</li> </ul>	<p>Пацієнти повинні знати про ризик серйозних шкірних реакцій.</p> <p>Пацієнти повинні припинити прийом аторвастатину та негайно повідомити про це свого лікаря або звернутися до найближчого відділення лікарні, якщо вони зазнали серйозних уражень під час важкого відшарування та набряку шкіри, появи пухирців на шкірі, у</p>

<b>Ризик</b>	<b>Відомі дані</b>	<b>Попереджуваність</b>
	(синдром Стівена Джонсона). - верхній шар шкіри (епідермісу) відділяється від нижніх шарів шкіри (дерми) по всьому тілу (Токсичний епідермальний некроліз).	ротовій порожнині, очах, статевих органах та лихоманку. Висипання шкіри з рожево-червоними плямами (нерівні кольорових плям), особливо на долонях рук або підйовах стоп, які можуть утворювати пухирці.

### Важливі потенційні ризики

<b>Ризик</b>	<b>Відомі дані (в тому числі причини вважати цей ризик потенційним)</b>
Геморагічний інсульт	У ретроспективному аналізі підтипів інсульту серед пацієнтів без ішемічної хвороби серця (ІХС), які недавно перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку (ТІА), у пацієнтів, яким починали лікування аторвастатином в дозі 80 мг в порівнянні з плацебо, спостерігався більш високий рівень розвитку геморагічного інсульту. При включенні в дослідження особливо підвищений ризик відзначався у пацієнтів із попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом. Для пацієнтів з попереднім геморагічним інфарктом або лакунарним інфарктом, співвідношення ризиків та користі для аторвастатину в дозі 80 мг є невизначеним, і перед початком лікування слід уважно вивчити потенційний ризик геморагічного інсульту.
Інтерстиціальна хвороба легенів	Для окремих видів статинів, особливо у випадку тривалої терапії, було повідомлено про виняткові випадки інтерстиціального захворювання легенів.

### Відсутня інформація

<b>Ризик</b>	<b>Відомі дані</b>
Діти (<10 років)	Існує обмежений досвід застосування у дітей у віці від 6 до 10 років. Аторвастатин не показаний до застосування у пацієнтів віком до 10 років.
Вагітні жінки/жінки, що годують груддю	Безпека застосування у вагітних жінок не встановлена. Контрольовані клінічні дослідження застосування аторвастатину у вагітних жінок не проводилися. Були отримані поодинокі повідомлення про вроджені аномалії після внутрішньоутробного впливу статинів. Невідомо, чи аторвастатин або його метаболіти виділяються в грудне молоко. Через можливість розвитку серйозних побічних ефектів жінки, що приймають аторвастатин, не повинні годувати груддю. Аторвастатин протипоказаний під час годування груддю.

### **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**

<b>Дослідження/ діяльність (включаючи номер дослідження)</b>	<b>Цілі</b>	<b>Проблеми безпеки/пита ння ефективності</b>	<b>Стату с</b>	<b>Запланована дата подання (проміжних та) кінцевих результатів</b>
Немає				

### **6.2.7 Резюме змін, внесених до плану управління ризиками**

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