

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

для лікарського засобу

*ЛІПОДЕМІН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг*

### РОЗДІЛ VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Для зручності показання для ЛЗ Ліподемін згрупуємо.

1. Застосування для профілактики захворювань. В цю групу увійдуть такі показання:

*Запобігання серцево-судинним захворюванням у дорослих*

Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з декількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як вік, тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, Ліподемін показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації та стенокардії.

Для дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, альбумінурія, тютюнопаління або артеріальна гіпертензія, препарат Ліподемін показаний для:

- зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення інсульту.

Для дорослих пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Ліподемін показаний для:

- зменшення ризику виникнення нелетального інфаркту міокарда;
- зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту;
- зменшення ризику проведення процедур реваскуляризації;
- зменшення ризику госпіталізації у зв'язку із застійною серцевою недостатністю;
- зменшення ризику виникнення стенокардії.

Існує тісний зв'язок між порушенням рівнів холестерину та утворенням на внутрішній поверхні судин жирових бляшок, що звужують судини та порушують кровотік у них (*атеросклероз*). Атеросклероз є причиною розвитку серцево-судинних захворювань.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, високий вміст холестерину в крові зумовлює близько 7,9% смертей, до 18% гострих порушень кровообігу головного мозку та 56% випадків порушення кровопостачання серцевого м'язу.

У країнах Європи серцево-судинні захворювання є однією з основних причин передчасної смерті і втрати скоригованих на інвалідність років життя: у жінок, віком до 75 років, вони складають 42% всіх випадків смерті, у чоловіків –38%.

Зниження смертності від серцево-судинних захворювань у розвинених країнах відмічається паралельно із зниженням середнього рівня холестерину у крові у дорослого населення. В результаті реалізації національної освітньої програми з контролю холестерину у США було продемонстровано, що зниження на 1% середнього рівня загального холестерину в крові у населення країни призводило до зниження смертності від серцево-судинних захворювань на 2%.

2. Застосування при гіперліпідемії у дорослих. В цю групу увійдуть такі показання:

*Гіперліпідемія*

### *У дорослих пацієнтів*

-Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені рівні загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПВЩ у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типи Па та Пв за класифікацією Фредріксона).

-Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип IV за класифікацією Фредріксона).

-Для лікування пацієнтів з первинною дисбеталіпопротеїнемією (тип III за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним.

-Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у пацієнтів з гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією як доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНЩ), або якщо такі методи лікування недоступні. Порушення балансу/збільшення рівнів холестерину та його сполук у крові людини називається *дисліпідемією/гіперліпідемією*. Причиною можуть бути вроджені стани, а також зовнішні фактори, такі як спосіб життя і харчування.

За статистичними даними, гіперліпідемія має місце у 40-50% населення працездатного віку в Україні; у 40-60% у всьому світі.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, високий вміст холестерину в крові зумовлює близько 7,9% смертей від загальної кількості їх у світі.

Поширеність порушень кровообігу серцевого м'язу в Україні серед дорослих становить близько 24 тис. на 100 тис. населення. У 2013 р. було зареєстровано 50744 випадків (135,7 випадків на 100 тис. населення) гострого порушення кровообігу серцевого м'язу. Смертність від ускладнень протягом 6 міс. після такого стану становить 12%.

Щороку в Україні від 100 до 120 тис. населення вперше переносять гостре порушення кровообігу головного мозку, тобто захворюваність становить 280-290 випадків на 100 тис. населення. Внаслідок такого стану в Україні щорічно помирає від 40 до 45 тис. осіб.

3. Застосування у дітей. В цю групу увійдуть такі показання:

- Як доповнення до дієти для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ і аполіпропротеїну В у дітей віком від 10 до 17 років з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі:

а) холестерин ЛПНЩ залишається  $\geq 190$  мг/дл (4,91 ммоль/л) або

б) холестерин ЛПНЩ  $\geq 160$  мг/дл (4,14 ммоль/л) та:

- у сімейному анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання або
- два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячого віку.

Порушення балансу/збільшення рівнів холестерину та його сполук у крові людини називається дисліпідемією/гіперліпідемією. Причиною її можуть бути вроджені стани, а також зовнішні фактори, такі як спосіб життя і харчування.

За статистичними даними, гіперліпідемія має місце у 2-10% дітей у всьому світі.

Сімейна гіперхолестеринемія (СГ) – це генетична хвороба, яка проявляється високим рівнем холестерину в крові, а також розвитком серцево-судинних захворювань у молодому, навіть дитячому віці. СГ, успадкована дитиною від обох батьків, (гетерозиготна СГ) є поширеним захворюванням, що зустрічається в більшості країн з частотою 1:500 новонароджених; при цьому серцево-судинні захворювання можуть розвиватися вже у віці 30-40 років. СГ, успадкована від одного з батьків, (гомозиготна СГ) зустрічається з частотою 1:1000000 новонароджених. При цьому важкі серцево-судинні захворювання можуть виникати навіть у дитячому віці.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

ЛЗ Ліподемін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, є генеричним лікарським засобом. Власних клінічних досліджень заявник ЛЗ Ліподемін, таблетки, вкриті плівковою

оболонкою, не проводив. Дані про ефективність та безпеку Ліподемін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ґрунтуються на результатах клінічних та досвіді застосування у медичній практиці діючої речовини лікарського засобу – аторвастатину.

У клінічному дослідженні ASCOT за участю 10305 пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском та іншими факторами ризику (вік, паління тощо) вивчали ефективність застосування аторвастатину для профілактики гострого порушення кровопостачання серцевого м'язу. Усі пацієнти отримували терапію для зниження тиску. Пацієнти були розділені на 2 групи: 1 – група аторвастатину (5168 пацієнтів) отримувала по 10 мг аторвастатину на добу, 2 – група плацебо (5137 пацієнтів). Період спостереження – 3,3 роки. Отримані результати показали, що аторвастатин знижує рівень гострих серцевих (коронарних) подій (група 1 – 40 випадків; група 2 – 46 випадків), гострого порушення кровопостачання м'язу серця (група 1 – 60 випадків; група 2 – 108 випадків), ризик для процедур відновлення кровопостачання серцевого м'язу (реваскуляризації) (група 1 – 1,4% випадків, група 2 – 2,5%). Відзначена тенденція до зниження ризику щодо гострих порушень кровопостачання мозку – 26% (група 1 – 1,7% випадків, група 2 – 2,3%).

У дослідженні за участю 1600 пацієнтів з порушенням кровопостачання серця пацієнти дослідної групи (800 пацієнтів) отримували аторвастатин у дозах 10-80 мг/доба, пацієнти групи контролю (800 пацієнтів) – лише стандартне лікування. На фоні прийому аторвастатину знизився рівень холестерину на 46% (у групі контролю – на 5%). При цьому більшість пацієнтів, що приймали аторвастатин, досягали цільового значення холестерину: 95% проти 3% у групі контролю. У хворих з порушенням кровопостачання серця знижувався ризик смерті на 43%, коронарної смерті на 47%, гострого порушення кровопостачання м'язу серця – на 59%, частота розвитку станів, коли серце не може забезпечити достатню подачу кисню до тканин – на 50 %, проведення процедур відновлення кровопостачання серцевого м'язу на 51 %.

### VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування.

Тривалий досвід застосування діючої речовини аторвастатину, що входить до складу лікарського засобу Ліподемін, таблетки, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції. Популяцією, щодо якої відсутні дані з безпеки та ефективності, є діти віком до 10 років.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
<b>Ураження м'язів, у т.ч. їх руйнування, що може призвести до серйозних порушень роботи нирок, також пошкодження м'язів клітинами власної імунної системи</b>  <b>(Вплив на скелетно-м'язову систему (включаючи імуноопосередковану некротизуючу міопатію),</b>	При медичному застосуванні аторвастатину можуть виникати ураження м'язів – міопатії. Значні ураження м'язів супроводжуються їх руйнуванням (рабдоміоліз). При руйнуванні м'язів з них вивільняється у кров речовина (білок міоглобін), яка уражає каналці нирок. Це призводить до недостатності функції нирок, стану що є небезпечним для здоров'я та життя людини.	Наведені в інструкції для медичного застосування дані щодо особливостей лікарських взаємодій ЛЗ Ліподемін, які підвищують ризик розвитку уражень м'язової тканини, дають лікарям інформацію про небезпечні комбінації та формують настороженість щодо можливих ускладнень при призначенні препарату пацієнтам, які отримують лікування з приводу супутніх захворювань.

<p><b>рабдоміоліз та події, пов'язані з рабдоміолізом)</b></p>	<p>Ураження м'язів є частими побічними реакціями при лікуванні аторвастатином. Групами ризику є пацієнти, які одночасно з аторвастатином застосовують деякі інші лікарські засоби. Існують дані про розвиток ураження м'язів внаслідок порушення роботи імунної системи, коли вона починає атакувати власні тканини організму, при застосуванні аторвастатину. При цьому у пацієнтів спостерігається м'язова слабкість. При застосуванні препаратів, що пригнічують імунну систему, стан пацієнтів покращується.</p>	<p>Пацієнти повинні бути уважними до свого стану у період лікування ЛЗ Ліподемін та повідомляти лікаря про появу дискомфорту або болям у м'язах, м'язової слабкості, підвищення температури тіла. У таких випадках лікар призначає лабораторні аналізи та приймає рішення щодо відміни або продовження застосування лікарського засобу. ЛЗ Ліподемін відпускається в аптеках за рецептом лікаря, що зменшує вірогідність безконтрольного застосування його пацієнтами. Приймайте цей лікарський засіб як це зазначено в інструкції для медичного застосування та відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку ураження м'язів.</p>
<p><b>Порушення функції печінки/ використання пацієнтів із захворюваннями печінки</b></p>	<p>Основним місцем дії препарату є печінка. При застосуванні ЛЗ Ліподемін у пацієнтів можуть виникати порушення з боку печінки, такі як запалення печінки, порушення її функцій (недостатність її функції, у т.ч. важка), порушення виділення жовчі. Серйозність даних порушень може бути різною: від легких до тяжких і навіть смертельних. Серйозні порушення функції печінки є надзвичайно рідкісними побічними реакціями при лікуванні ЛЗ Ліподемін. У більшості випадків ці порушення зникають після відміни або зменшення дози препарату. Групами ризику є пацієнти із захворюваннями печінки,</p>	<p>Протипоказано застосовувати лікарський засіб пацієнтам з гострими захворюваннями печінки. Перед тим, як починати лікування Ліподеміном, необхідно визначити стан функції печінки пацієнта. У випадку появи симптомів серйозного ураження печінки під час застосування препарату Ліподемін слід негайно припинити лікування. Ліподемін слід з обережністю призначати пацієнтам, які зловживають алкоголем або мають захворювання печінки. Приймайте цей препарат як це зазначено в інструкції для медичного застосування та відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку несприятливого впливу на печінку.</p>

	<p>пацієнти, які зловживають алкоголем.</p> <p>При застосуванні Ліподеміну пацієнтам із порушенням функцій печінки; з порушеннями функції печінки, що пов'язані із зловживанням алкоголю; зростають рівні препарату у крові, що може спричинити побічні ефекти.</p>	
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

#### Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
<b>Крововилив у головний мозок (Геморагічний інсульт)</b>	<p>При проведенні клінічних досліджень аторвастатину було встановлено, що при застосуванні його у дозі 80 мг пацієнтам, які мали порушення мозкового кровообігу (крововиливи, епізоди недостатності мозкового кровообігу) протягом попередніх 6 місяців, частіше виникають внутрішньомозкові крововиливи.</p> <p>Отже, групами ризику є пацієнти, що раніше перенесли порушення кровообігу мозку.</p> <p>Внутрішньомозковий кровообіг є серйозним захворюванням, що часто призводить до інвалідизації, а іноді і до смерті пацієнтів.</p>

#### Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
-	-

#### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків відсутні.

#### VI.2.6. План запропонованого після реєстраційного розвитку.

Дослідження ЛЗ Ліподемін в плані після реєстраційного розвитку не заплановані.

#### VI.2.7. Зведені таблиця змін у плані управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	20.04.2018	<u>Важливі ідентифіковані ризики:</u>	-

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Порушення функції печінки/використання у пацієнтів із захворюваннями печінки</li> <li>- Геморагічний інсульт</li> <li>- Вплив на скелетно-м'язову систему/ рабдоміоліз</li> <li>- Цукровий діабет</li> <li>- Гіперчутливість до активної субстанції</li> <li>- Взаємодія з інгібіторами/активаторами СУР3А4</li> <li>- Тяжкі пошкодження шкіри</li> </ul> <p><u>Важливі потенційні ризики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Використання в період вагітності та лактації</li> </ul> <p><u>Відсутність інформації:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Використання у дітей менше 10 років</li> </ul>	
1.1	23.11.2018	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Порушення функції печінки/застосування у пацієнтів із захворюваннями печінки;</li> <li>- Геморагічний інсульт</li> <li>- Вплив на скелетно-м'язову систему/ рабдоміоліз та пов'язані з рабдоміолізом порушення</li> <li>- Цукровий діабет</li> <li>- Гіперчутливість, включаючи серйозні побічні реакції з боку шкіри</li> <li>- Взаємодія з інгібіторами СУР3А4/ інгібіторами ОАТР1В1</li> <li>- Інтерстиціальна хвороба легень</li> </ul> <p><u>Важливі потенційні ризики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Імуноопосередкована некротизуюча міопатія</li> <li>- Застосування у період вагітності та лактації</li> </ul> <p><u>Відсутність інформації:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Застосування дітям віком менше 10 років</li> </ul>	Враховані нові дані з безпеки. Змінено формулювання трьох важливих ідентифікованих ризиків, видалено один ідентифікований ризик, додано один ідентифікований ризик; додано один потенційний ризики та для одного змінено написання; написання ризику щодо відсутності інформації змінено.
1.2	18.12.2023	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Вплив на скелетно-м'язову систему (включаючи імуноопосередковану некротизуючу міопатію), рабдоміоліз та події, пов'язані з рабдоміолізом</li> </ul>	Враховані нові дані з безпеки. Змінено формулювання важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, видалено чотири

		<p>- Порушення функції печінки/ застосування у пацієнтів із захворюваннями печінки</p> <p><u>Важливі потенційні ризики</u></p> <p>- Геморагічний інсульт у пацієнтів з попереднім геморагічним інсультом або лакунарним інфарктом</p> <p><u>Відсутність інформації</u> -</p>	<p>ідентифікованих ризиків, один віднесено до потенційних ризиків;</p> <p>видалено один потенційний ризик, а один включено до формулювання важливого ідентифікованого ризику також видалена інформація щодо відсутності інформації . Інформація щодо вказаних ризиків взята із даних про ризики діючої речовини <i>atorvastatin</i>, що знаходиться у вільному доступі – Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human (CMDh) <a href="https://www.hma.eu/464.html?&amp;L=3">https://www.hma.eu/464.html?&amp;L=3</a>.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------