

**Резюме плану управління ризиками
лікарського засобу РОЗУВАСТАТИН,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг або по 20 мг,
по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в пачці
(МНН – Rosuvastatin)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Гіперхолестеринемія – це стан організму людини, при якому у крові міститься підвищена кількість холестерину (речовина жирової природи, що міститься у клітинах тваринних організмів).

За механізмом виникнення гіперхолестеринемія може бути первинною (спадковою), вторинною (на фоні захворювань щитоподібної залози, наднирників, інтоксикації тощо), пов'язаною з харчуванням (при надмірному вживанні у їжу тваринних жирів).

Поширеність гіперхолестеринемії у різних країнах відрізняється (в Японії – 7%, в Італії – 13%, у Греції – 14%, в Нідерландах – 32%, в США – 39%, у Фінляндії – 56%, в Україні – 25%). Це обумовлено особливостями харчування населення.

Гіперхолестеринемія є фактором ризику атеросклерозу – хронічного захворювання кровоносних судин, при якому на внутрішній стінці їх відкладаються «бляшки», що звужують судини. Внаслідок цього погіршується кровопостачання органів.

Найбільш значимими захворюваннями, що розвиваються при атеросклерозі є:

- Порушення мозкового кровообігу (у т.ч. інсульт).
- Ішемічна хвороба серця (у т.ч. напади за грудинного болю, інфаркт міокарда).
- Аневризма аорти (стоншення та розширення стінки аорти, при цьому судина може розірватися).
- Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок, при якому порушується кровообіг у нижніх кінцівках, виникає кульгавість, виразки та неврози м'яких тканин.

Зважаючи на значну поширеність патології серцево-судинною патології, в основі якої лежить атеросклероз, гіперхолестеринемія є актуальною проблемою у сучасному світі.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником ЛЗ Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату ґрунтуються на тривалому ефективному застосуванні в медичній практиці діючої речовини розувастатин.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Досвід застосування діючої речовини розувастатин, що входить до складу препарату Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, свідчить про її ефективність для пацієнтів цільової популяції.

Популяцією, щодо яких відсутні дані про ефективність та безпеку застосування препарату, є діти до 6 років.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення з боку скелетної мускулатури.	<p>При застосуванні розувастатину можуть розвиватися ураження скелетної мускулатури: м'язові болі, м'язова слабкість, запалення м'язів, руйнування м'язової тканини, збільшення рівня креатинфосфокінази (ферменту м'язової тканини) у крові), поява міоглобіну (білка м'язової тканини) у сечі.</p> <p>Частіше ускладнень з боку м'язів виникають у наступних випадках:</p> <ul style="list-style-type: none"> • При застосуванні препарату у дозі >20 мг. • При застосуванні 	<p>Розувастатин протипоказано застосовувати пацієнтам з міопатією.</p> <p>Застосування розувастатину у дозі 40 мг протипоказано:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з помірним порушенням функції нирок. • Пацієнтам із зниженням функції щитоподібної залози. • Пацієнтам, у яких наявні спадкові м'язові захворювання. • Пацієнтам, у яких при попередньому застосуванні

	<p>розувастатину з езетимібом, фібратами.</p> <ul style="list-style-type: none"> • При передозуванні препарату. • У пацієнтів із порушенням функції нирок. • У пацієнтів, що зловживають алкоголем. • У пацієнтів віком > 70 років. 	<p>ліпідознижуючих препаратів були порушення з боку м'язової тканини.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам, що зловживають алкоголем. • Пацієнтам, які одночасно застосовують фібрати. <p>Розувастатин не слід застосовувати пацієнтам із сепсисом, гіпотензією, при проведенні значних хірургічних втручань, при травмах, тяжких метаболічних, ендокринних та електролітних розладах або неконтрольованих судомомах.</p> <p>З обережністю слід призначати препарат наступним групам пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з порушенням функції нирок. • Пацієнтам з гіпотиреозом. • Пацієнтам із спадковими захворюваннями м'язів. • Пацієнтам, у яких при попередньому застосуванні ліпідознижуючих препаратів були
--	--	---

		<p>порушення з боку м'язової тканини.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам, що зловживають алкоголем. • Пацієнтам віком > 70 років. • Пацієнтам, що застосовують фібрати. <p>При появі м'язових болей, слабкості або судом, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або лихоманкою, пацієнти повинні негайно звернутися до лікаря.</p>
<p>Порушення з боку печінки</p>	<p>При застосуванні розувастатину у пацієнтів можуть виникати порушення з боку печінки: гепатит, жовтяниця, зростання рівнів печінкових ферментів.</p> <p>Частіше такі явища реєструвалися у пацієнтів, що застосовували розувастатин у дозі 40 мг.</p>	<p>Розувастатин протипоказаний пацієнтам із активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями рівнів печінкових ферментів.</p> <p>Розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки. Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування розувастатину слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень</p>

		<p>печінкових ферментів у крові більше ніж втричі перевищує верхню межу норми.</p> <p>Якщо на фоні лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки слід негайно припинити прийом препарату.</p>
Цукровий діабет	<p>Деякі факти свідчать, що статини, у т.ч. розувастатин, підвищують рівень глюкози в крові.</p> <p>За пацієнтами групи ризику (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ (індекс маси тіла > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити як клінічний, так і біохімічний контроль.</p>	<p>Необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів (загальний стан та рівень глюкози крові) з групи ризику по розвитку цукрового діабету (рівень глюкози натще 5,6-6,0 ммоль/л, ІМТ > 30 кг/м², підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія).</p>
Порушення з боку нервової системи та психіки	<p>У пацієнтів, що застосовують розувастатин, можуть виникати побічні реакції з боку нервової системи, такі як головний біль, запаморочення, ураження периферичних нервів (поліневропатія). Також можуть виникати погіршення пам'яті, сплутаність свідомості, порушення сну.</p>	<p>При застосуванні препарату слід пам'ятати про можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи. Пацієнти повинні повідомляти лікаря при появі скарг, спричинених симптомами з боку нервової системи.</p>

Пошкодження сухожилів	У пацієнтів, що застосовують розувастатин, можуть виникати порушення з боку сухожилів, інколи ускладнені розривами.	При застосуванні препарату слід пам'ятати про можливість розвитку пошкоджень сухожилів. Пацієнти повинні повідомляти лікарю при появі скарг, спричинених пошкодженням сухожилів.
Тромбоцитопенія (зменшення кількості тромбоцитів)	У пацієнтів, що застосовують розувастатин, може виникати тромбоцитопенія.	При застосуванні препарату слід пам'ятати про можливість розвитку тромбоцитопенії та пов'язаних з цим симптомами.
Тяжкі побічні реакції з боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона (масивне ураження шкіри та слизових оболонок алергічної природи)	У пацієнтів, що застосовують розувастатин, може виникати синдром Стівенса-Джонсона – це тяжке захворювання алергічної природи, що характеризується утворенням пухирів на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонок.	Розувастатин протипоказаний пацієнтам із підвищеною чутливістю до розувастатину або будь-якої із допоміжних речовин препарату;
Взаємодія з іншими лікарськими засобами: циклоспорин, інгібітори протеаз, клопідогрель, гемфіброзил, елтромбопак, дронедарон, варфарин та інші	При застосуванні розувастатину одночасно з рядом інших лікарських засобів можуть виникати небажані взаємодії. При одночасному застосуванні розувастатину з <u>циклоспорином</u> значно зростає концентрація розувастатину у крові, що може спричинити передозування.	Одночасне застосування розувастатину та циклоспорину протипоказане. Протипоказане одночасне застосування розувастатину у дозі 40 мг та фібратів. При необхідності застосування розувастатину з іншими

<p>антагоністи вітаміну К, фузидинова кислота, езетиміб.</p>	<p>Одночасне застосування <u>інгібіторів протеази</u> може значно збільшувати концентрацію в крові розувастатину.</p> <p>Одночасне застосування <u>клопідогрелю</u> може збільшувати концентрацію в крові розувастатину.</p> <p>Одночасне застосування розувастатину та <u>гемфіброзилу</u> призводить до зростання концентрації розувастатину у плазмі крові. При цьому зростає ризик розвитку міопатій.</p> <p>Одночасне застосування розувастатину та <u>елтромбопаку</u> може збільшувати концентрацію в крові розувастатину.</p> <p>На початку застосування розувастатину або при підвищенні його дози у пацієнтів, які одночасно застосовують <u>антагоністи вітаміну К</u> (наприклад <u>варфарин</u> або <u>інший кумариновий антикоагулянт</u>), можливе підвищення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), що свідчить про зниження згортання крові та загрозу підвищеної кровоточивості.</p>	<p>лікарськими засобами, здатними підвищувати його концентрацію у крові (інгібітори протеаз, клопідогрель, гемфіброзил, елтромбопак, езетиміб), дозу розувастатину потрібно скоригувати. Якщо очікується, що концентрація розувастатину зросте приблизно в 2 або більше разів, застосування розувастатину слід починати з дози 5 мг один раз на добу. Максимальну добову дозу розувастатину слід скоригувати таким чином, щоб очікувана експозиція розувастатину не перевищувала експозицію, що відзначається при прийомі дози 40 мг/добу без застосування лікарських засобів, що взаємодіють із препаратом.</p> <p>При одночасному застосуванні розувастатину з антагоністами вітаміну К (варфарин або інший кумариновий антикоагулянт), необхідно контролювати показники згортання крові.</p> <p>Якщо застосування препарату фузидової</p>
--	--	--

	<p>Припинення застосування розувастатину або зменшення його дози може призвести до зниження МНС. У таких випадках бажаний належний моніторинг МНС.</p> <p>Одночасне застосування розувастатину та <u>езетимібу</u> призводить до зростання концентрації розувастатину у плазмі крові. Взаємодія між розувастатином та езетимібом, що може призвести до небажаних явищ (рабдоміоліз).</p> <p>Ризик розвитку порушень з боку кістково-м'язової системи, у тому числі рабдоміолізу, може підвищуватися при одночасному застосуванні <u>препаратів фузидової кислоти системної дії та статинів</u>. Були повідомлення про випадки виникнення рабдоміолізу у пацієнтів, які отримували таку комбінацію препаратів.</p>	<p>кислоти системної дії є необхідним, то терапію розувастатином слід тимчасово припинити на весь період лікування препаратом фузидової кислоти. Терапія статинами може бути поновлена через 7 днів після прийому останньої дози препарату фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії є необхідною, наприклад для лікування важких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатись у кожному випадку окремо та здійснюватись під ретельним медичним спостереженням.</p> <p>Якщо застосування препарату фузидової кислоти системної дії є необхідним, то терапію розувастатином слід тимчасово припинити на весь період лікування препаратом фузидової кислоти. Лікування розувастатином може бути поновлене через 7 днів після прийому останньої</p>
--	---	---

		<p>доза препарату фузидової кислоти. У виняткових випадках, коли тривала терапія препаратами фузидової кислоти системної дії є необхідною, наприклад для лікування важких інфекційних захворювань, необхідність одночасного застосування розувастатину та фузидової кислоти повинна розглядатись у кожному випадку окремо та здійснюватися під ретельним медичним спостереженням.</p>
<p>Протеїнурія (поява білка у сечі)</p>	<p>При застосуванні розувастатину у пацієнтів може спостерігатися поява білка у сечі. Частіше це трапляється при застосуванні високих доз (40 мг). Поява білка у сечі не пов'язана з серйозними порушеннями функції нирок у пацієнтів.</p>	<p>У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, в ході спостереження слід регулярно перевіряти функцію нирок.</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю</p>	<p>У дослідженні за участю пацієнтів із слабкою чи помірною недостатністю концентрація препарату у плазмі крові не змінюється. У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок концентрація розувастатину у плазмі крові значно зростає.</p>

	<p>Розувастатин протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок.</p> <p>Розувастатин у дозі 40 мг протипоказаний пацієнтам зі помірним порушенням функції нирок.</p>
<p>Печінкова недостатність, включаючи печінковий некроз та фульмінантний гепатит</p>	<p>Розувастатин слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або мають захворювання печінки.</p> <p>Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому. Застосування розувастатину слід припинити або зменшити дозу, якщо рівень печінкових ферментів у сироватці більше ніж втричі перевищує верхню межу норми. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки у післяреєстраційному періоді була більшою при застосуванні дози 40 мг.</p> <p>Якщо на фоні лікування розувастатином розвивається серйозне ураження печінки слід негайно припинити прийом препарату. Якщо інші причини не виявлені, не слід поновлювати лікування розувастатином.</p>
<p>Інтерстиціальна хвороба легень (хронічне захворювання, при якому виникає запалення тканини легень)</p>	<p>Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомлялося про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану (стомлюваність, зниження маси тіла та гарячка). У разі підозри на інтерстиціальну хворобу легень застосування статинів слід припинити.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування дітям віком до 6 років</p>	<p>Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчались. Таким чином, розувастатин не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років.</p>

Взаємодія з іншими лікарськими засобами при застосуванні дітям	Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.
--	---

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

ЛЗ Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ЛЗ Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

В таблиці нижче зазначені зміни в плані управління ризиками для лікарського засобу Розувастатин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1 та 0.2	На момент реєстрації 10/02/2020 та 05/10/2020	<i>Як важливі ідентифіковані ризики:</i> - Порушення з боку скелетної мускулатури, включаючи рабдоміоліз, міопатію, міозит, міалгію, підвищення рівня креатинкінази, міоглобінурію, міоглобінемію, <i>додано вовчачо-</i>	У версії 0.2 розширено рутинні заходи мінімізації визначених ризиків, а саме додано оновлену інформацію відповідно до ІМЗ референтного ЛЗ; розширено важливий ідентифікований ризик, а саме додано прояв ризику вовчачко-подібний синдром, розрив м'язів. Також проект оновленої ІМЗ відповідно до референтного ЛЗ представлено в Додатку 2.

		<p><i>подібний синдром, розрив м'язів.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Порушення з боку печінки: гепатит, жовтяниця, підвищення рівня трансаміназ. - Цукровий діабет. - Порушення з боку центральної нервової системи та психіки, включаючи порушення пам'яті, розлади сну, розвиток депресії. - Пошкодження сухожиль. - Тромбоцитопенія. - Тяжкі побічні реакції з боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона. - Взаємодія з іншими лікарськими засобами: циклоспорин, інгібітори протеаз, клопідогрель, гемфіброзил, елтромбопаг, дронедарон, варфарин та інші антагоністи вітаміну К, фузидинова кислота, езетиміб - Протеїнурія. 	
--	--	--	--

		<p><i>Як потенційні ризики визначено:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. - печінкова недостатність, включаючи печінковий некроз та фульмінантний гепатит. - інтерстиціальна хвороба легень. <p><i>Як ризики, пов'язані з відсутністю інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Застосування дітям віком до 10 років. - Взаємодія з іншими лікарськими засобами при застосуванні дітям 	
1.0	15.02.2022	<p><i>Важливі ідентифіковані та потенційні ризики не змінювали.</i></p> <p><i>Як ризики, пов'язані з відсутністю інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Змінено прояв застосування дітям віком до 10 років на застосування 	<p>Прояв, пов'язаний з відсутністю інформації змінено відповідно до оновленої інформації в ІМЗ референтного лікарського засобу. Для зазначеного ризику запропоновані рутинні заходи щодо мінімізації ризиків. Також проект оновленої ІМЗ відповідно до референтного ЛЗ представлено в Додатку 2.</p>

		дітям віком до 6 років	
1.1 та 1.2	04.08.2022 та 21.02.2023	Проблеми з безпеки не змінювалися, будь яка перекваліфікація ризиків не відбувалася	Внесені корективи стосуються розширення інформації з безпеки в розділах ІМЗ, обумовлене оновленням інформації з безпеки в короткій характеристиці референтного лікарського засобу Крестор (https://www.medicines.org.uk/emc/product/7559/smpps) та рекомендаціями PRAC з безпеки щодо діючої речовини розувастатин https://www.ema.europa.eu/documents/ps/usa/ezetimibe/rosuvastatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00010271/202007_en.pdf , викладених на сайті Державного експертного центру МОЗ України https://www.dec.gov.ua/materials/shhodo-vnesennya-zmin-do-instrukcziyi-dlya-medychnogo-zastosuvannya-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-rozuvastatyn-ezetymib-rosuvastatin-ezetimibe-2/#