



Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Роместін® 5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг
Роместін® 10, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг
Роместін® 20, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Епідеміологія захворювання дає інформацію про:

1. Ступінь захворювання або стану:
 - в різних групах людей;
 - в різних регіонах світу.
2. Причини і наслідки, пов'язані із захворюванням.
3. Контроль захворювання.

Гіперхолестеринемія.

Гіперхолестеринемія – це не хвороба, а фактор розвитку атеросклерозу (хронічного захворювання, що характеризується ущільненням стінок артерій – судин, по яким кров потрапляє до органів, і звуженням їх просвіту з наступним порушенням кровопостачання).

Гіперхолестеринемія виключно лабораторний показник, що виявляється при спеціальному аналізі крові.

Зовнішні прояви гіперхолестеринемії можуть включати:

- ксантоми – щільні вузлики, розташовані над сухожиллями, наприклад, на кисті;
- ксантелазми – відкладення холестерину під шкірою повік у вигляді вузликів жовтого кольору або, що не відрізняються за кольором від інших ділянок шкіри;
- липоїдна дуга рогівки – білий або сірувато-білий ободок по краях рогівки ока.

Фактори ризику:

- малорухливий спосіб життя;
- зловживання жирною, багатою холестерином їжею;
- стреси;
- зловживання алкоголем;
- куріння;
- стійке підвищення артеріального тиску;
- цукровий діабет;
- ожиріння.

Необхідність корекції гіперхолестеринемії у пацієнтів з серцевосудинними захворюваннями до досягнення цільового рівня не викликає сумнівів. Після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ слід приділити увагу іншим ліпідним і неліпідним факторам ризику.

Профілактика серцево-судинних порушень.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) – клас захворювань, що пов'язані з патологією серця, кровоносних судин або обміну речовин.

До ССЗ належать:

- ішемічна хвороба серця (ІХС);
- інфаркт міокарда (відомий як серцевий напад);

- інсульт;
- серцева недостатність (зокрема, що пов'язана з високим кров'яним тиском);
- кардіоміопатія;
- аритмія;
- вроджені і набуті вади серця;
- аневризма аорти;
- хвороби периферійних артерій;
- тромбоз;
- тромбофлебіт.

ССЗ є основною причиною смерті у всьому світі. За оцінками ВООЗ щорічно 7,3 млн. людей помирає від ІХС та 6,2 млн. – від цереброваскулярної патології. Лікування ССЗ передбачає ведення здорового способу життя та застосування відповідних лікарських засобів. До препаратів, що застосовуються при ССЗ належать ті, що перешкоджають утворенню тромбів, нормалізують кров'яний тиск та роботу серця, а також нормалізують вміст та метаболізм холестерину, а саме – статини (в тому числі симвастатин).

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

ЛЗ *Роместін[®] 5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг; Роместін[®] 10, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг; Роместін[®] 20, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг* є відтвореними лікарськими засобами (генериками). У літературних джерелах представлені дані великої кількості клінічних досліджень, що підтверджують високу ефективність та безпеку розувастатину.

Ефективність – це здатність лікарського засобу досягати бажаного ефекту.

З появою статинів – групи препаратів, завдяки якій в кінці ХХ ст. став можливий революційний переворот в кардіології, і з розвитком доказової медицини стало очевидним, що сьогодні існує єдиний шлях патогенетичного лікування атеросклерозу – ефективна гіполіпідемічна терапія і зниження в крові рівня атерогенності холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Корекція гіперхолестеринемії у пацієнтів з ССЗ не викликає сумнівів. Зважаючи на те, що в Україні ССЗ домінують серед причин смертності та інвалідності, застосування статинів – особливо актуально.

Гіперхолестеринемія.

У дослідженні оцінювали ефективність та безпеку розувастатину у 1380 пацієнтів з гіперхолестеринемією. Через 12 тижнів застосування розувастатину 83 % пацієнтів досягли цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), які підтримувалися протягом 48 та 96 тижнів (81 % та 84 % відповідно). Через 48 тижнів прийом розувастатину, він знижував рівень холестерину ЛПНЩ порівняно з вихідним рівнем на 52 % та підвищував рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на 11 %. Через 96 тижнів рівень холестерину ЛПНЩ знизився на 54 %, а рівень холестерину ЛПВЩ збільшився на 13 %. Розувастатин добре переносився протягом 96 тижнів. Загальна картина та частота небажаних явищ та відхилень від норми лабораторних показників відповідали опублікованому профілю безпеки розувастатину та вищих доз інших статинів. Тривале лікування розувастатином є безпечним та ефективним у пацієнтів з тяжкою гіперхолестеринемією.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17950795/>

Профілактика серцево-судинних порушень.

Група з 17 802 практично здорових чоловіків і жінок була випадковим чином розподілена для прийому розувастатину або плацебо.

Пацієнти які отримували розувастатин мали нижчий ризик серцево-судинних ускладнень ніж пацієнти, які отримували плацебо.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21492764/>

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчалися. Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Реакції гіперчутливості</i>	При прийомі препарату можуть виникати реакції гіперчутливості, в тому числі ангіоневротичний набряк	Ризику можна запобігти. Препарат протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до розувастатину та будь-якої з допоміжних речовин.
<i>Рабдоміоліз</i>	У пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, спостерігалися порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад рабдоміоліз. Також про виникнення рабдоміолізу повідомляли при одночасному застосуванні розувастатину із певними лікарськими засобами, що можуть підвищувати концентрацію розувастатину у плазмі крові внаслідок взаємодії із транспортними білками, (наприклад фібрати, фузидієва кислота, тикагрелор, циклоспорин та певні інгібітори протеази, в тому числі комбінації ритонавіру з атазанавіром, лопінавіром та/або типранавіром). Частота повідомлень про рабдоміоліз більша при застосуванні препарату в дозі 40 мг.	Ризику можна запобігти. Розувастатин слід з обережністю призначати пацієнтам зі схильністю до рабдоміолізу. До факторів такого ризику належать: <ul style="list-style-type: none"> ○ порушення функції нирок; ○ гіпотиреоз; ○ наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових захворювань м'язів; ○ наявність в анамнезі мітоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА редуктази або фібратів;

		<ul style="list-style-type: none"> ○ зловживання алкоголем; ○ вік > 70 років; ○ ситуації, що можуть призвести до підвищення рівнів препарату у плазмі крові супутнє застосування фібрів. <p>У таких пацієнтів пов'язаний із лікуванням ризик потрібно оцінювати, порівнюючи з очікуваною користю; також рекомендується клінічний моніторинг.</p> <p>У разі можливості слід розглянути застосування альтернативних лікарських засобів та, у разі необхідності, тимчасово перервати терапію препаратом Роместін. Якщо супутнього застосування лікарських засобів, що підвищують рівень розувастатину уникнути неможливо, слід ретельно зважити користь та ризик від супутнього застосування та відповідним чином відкорегувати дозу препарату Роместін.</p>
--	--	---

<p><i>Міопатія, міозит, міалгія, підвищення рівня креатинкінази</i></p>	<p>Порушення з боку скелетної мускулатури, наприклад міалгія, міопатія спостерігалися у пацієнтів, які приймали розувастатин у будь-яких дозах, особливо більше 20 мг.</p> <p>Підвищення частоти міозиту та міопатії відзначали у пацієнтів, які приймали інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази разом із похідними фіброевої кислоти, у тому числі гемфіброзил, циклоспорином, нікотиною кислотою, азольними протигрибковими препаратами, інгібіторами протеази та макролідними антибіотиками. Гемфіброзил підвищує ризик міопатії при супутньому застосуванні з деякими інгібіторами ГМГ-КоА.</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>Розувастатин протипоказаний пацієнтам із міопатією.</p> <p>Доза 40 мг протипоказана пацієнтам зі схильністю до міопатії.</p> <p>До факторів такого ризику належать:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ помірне порушення функції нирок (кліренс креатиніну <60 мл/хв); ○ гіпотиреоз; ○ наявність в особистому або родинному анамнезі спадкових м'язових захворювань; ○ наявність в анамнезі міотоксичності на тлі застосування інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази або фібратів; ○ зловживання алкоголем; ○ ситуації, що можуть призвести до підвищення концентрації препарату у плазмі крові; ○ належність
---	--	---

		<p>до монголоїдної раси;</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ супутнє застосування фібрів. <p>Пацієнтів слід попросити негайно повідомляти про м'язовий біль, слабкість або судомидневї етіології, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням або гарячкою. У таких пацієнтів потрібно вимірювати рівні КК.</p> <p>Рівень креатинкінази (КК) не слід вимірювати після значних фізичних навантажень або при наявності можливих альтернативних причин підвищення КК, що можуть ускладнювати інтерпретацію результатів. Якщо початкові рівні КК значно підвищені (>5 разів вище ВМН), протягом 5–7 днів необхідно зробити повторний аналіз, щоб підтвердити результати. Якщо результати повторного аналізу підтверджують, що початкове значення КК більше ніж у 5 разів перевищує ВМН, застосування препарату починати не слід.</p>
--	--	--

		<p>У разі зникнення симптомів та повернення рівня КК до норми можна поновити терапію препаратом Роместін або альтернативним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази у найменшій дозі та під ретельним наглядом. Регулярно перевіряти рівні КК в асимптоматичних пацієнтів немає потреби. Рекомендована початкова доза для пацієнтів зі схильністю до розвитку міопатії становить 5 мг.</p>
<p><i>Підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниця, гепатит</i></p>	<p>При застосуванні розувастатину повідомлялося про підвищення рівня печінкових трансаміназ; розвиток жовтяниці, гепатиту. Частота повідомлень про серйозні явища з боку печінки (переважно про підвищення рівня трансаміназ печінки) у післяреєстраційному періоді була більшою при застосуванні дози 40 мг. У більшості випадків явище було слабким, асимптоматичним та тимчасовим.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Розувастатин протипоказаний пацієнтам з активним захворюванням печінки, в тому числі стійкими підвищеннями сироваткових трансаміназ невідомої етіології та будь-якими підвищеннями трансаміназ у сироватці крові, що втричі перевищують верхню межу норми (ВМН). Роместін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які зловживають алкоголем та/або</p>

		мають в анамнезі захворювання печінки. Рекомендовано перевіряти біохімічні показники функції печінки перед початком лікування та через 3 місяці потому.
<i>Панкреатит</i>	Рідко повідомлялося про виникнення панкреатиту при застосуванні розувастатину.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Втрата пам'яті</i>	Дуже рідко повідомлялося про виникнення втрати пам'яті при застосуванні розувастатину.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Протеїнурія</i>	У пацієнтів, які лікувалися вищими дозами розувастатину, зокрема 40 мг, спостерігалася протеїнурія. У більшості випадків вона була тимчасовою або переривчастою.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Цукровий діабет</i>	Розувастатин, як і інші статини підвищують рівень глюкози в крові та у деяких пацієнтів, яким загрожує високий ризик розвитку діабету в майбутньому, можуть спричиняти гіперглікемію такого рівня, при якому необхідне належне лікування діабету. У клінічному дослідженні були отримані дані стосовно загальної частоти розвитку цукрового діабету – зареєстрована загальна частота цукрового діабету становила 2,8 % у групі прийому розувастатину та 2,3 % – у групі плацебо (переважно у пацієнтів із рівнем глюкози натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л.)	Ризику можна запобігти. За пацієнтами групи ризику (пацієнти у яких рівень глюкози натще складає 5,6–6,0 ммоль/л, ІМТ >30 кг/м ² , підвищений рівень тригліцеридів, артеріальна гіпертензія) слід встановити клінічний,

		біохімічний контроль.
<i>Депресія</i>	Повідомлялося про виникнення депресії при застосуванні розувастатину.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари)</i>	Повідомлялося про виникнення розладів сну (наприклад, безсоння та нічні кошмари) при застосуванні розувастатину.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Імуноопосередкована некротизуюча міопатія</i>	Дуже рідко повідомляли про випадки імуноопосередкованої некротизуючої міопатії під час або після терапії статинами, у тому числі розувастатином.	Ризику можна запобігти. Лікарю слід повідомити про клінічні прояви імуноопосередкованої некротизуючої міопатії, такі як слабкість м'язів та підвищення рівня креатинкінази у сироватці крові, що зберігається навіть після припинення застосування статинів.
<i>Тромбоцитопенія</i>	Рідко повідомлялося про виникнення тромбоцитопенії при застосуванні розувастатину.	Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.
<i>Синдром Стівенса-Джонсона/медикаментозна реакція з еозинофілією та</i>	При застосуванні розувастатину повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, включаючи синдром Стівенса – Джонсона (SJS) та медикаментозну реакцію з еозинофілією та системними проявами (DRESS), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку	Ризику можна запобігти. При призначенні розувастатину пацієнтам слід повідомляти про

<p><i>системними проявами (DRESS)</i></p>		<p>ознаки та симптоми тяжких шкірних реакцій та ретельно спостерігати за ними. При появі ознак та симптомів, що вказують на ці реакції, застосування розувастатину слід негайно припинити та розглянути альтернативне лікування. Якщо у пацієнта при застосуванні розувастатину розвинулася така серйозна реакція, як SJS або DRESS, лікування розувастатином у цього пацієнта не слід відновлювати будь-коли.</p>
<p><i>Порушення з боку сухожиль</i></p>	<p>При застосуванні розувастатину повідомлялося про порушення з боку сухожиль, інколи ускладнені розривами.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.</p>
<p><i>Периферична невропатія</i></p>	<p>Повідомлялося про периферичної невропатії при застосуванні розувастатину.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Відповідні застереження зазначені у розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.</p>
<p><i>Лікарські взаємодії з циклоспорином, різними комбінаціями інгібіторів протеаз з ритонавіром,</i></p>	<p>При одночасному застосуванні розувастатину з іншими лікарськими засобами, повідомлялося про виникнення побічних реакцій, підвищення ризиків розвитку міопатії/рабдоміолізу, підвищення Міжнародного нормалізованого співвідношення. Про такі реакції повідомлялося при одночасному застосуванні з: – циклоспорином;</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнту слід повідомити своєму лікарю про лікарські засоби, які він застосовує.</p>

гемфіброзілом, елтромбопаком, дронедароном, варфарином, іншими антагоністами вітаміну К, езетимібом	<ul style="list-style-type: none"> – різними комбінаціями інгібіторів протеаз з ритонавіром; – гемфіброзілом; – елтромбопаком; – дронедароном; – варфарином; – іншими антагоністами вітаміну К; – езетимібом. <p>Даний список не є вичерпним.</p>	
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Порушення з боку нирок	Частота повідомлень про серйозні явища з боку нирок у постмаркетингових дослідженнях вища при застосуванні дози 40 мг. У пацієнтів, які приймають препарат у дозі 40 мг, слід регулярно перевіряти функцію нирок. Пацієнтам із легкими або помірними порушеннями функції нирок корекція дози не потрібна.
Інтерстиціальна хвороба легень	Під час застосування деяких статинів, особливо при тривалому лікуванні, повідомляли про виняткові випадки інтерстиціальної хвороби легень. До проявів цієї хвороби можна віднести задишку, непродуктивний кашель та загальне погіршення стану.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування дітям віком до 6 років	Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям віком до 6 років не вивчались.
Дослідження взаємодії у дітей	Дослідження взаємодії проводили лише у дорослих. Ступінь взаємодії у дітей невідомий.

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. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
0.2	15.04.2019	<i>Важливі ідентифіковані ризики</i>	ПУР поданий вперше при

		<p>класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Рабдоміоліз – Міопатія, міозит, міалгія, підвищення рівня креатинкінази – Підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниця, гепатит – Панкреатит – Втрата пам'яті – Протеїнурія – Цукровий діабет – Депресія – Розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари) – Імуноопосередкована некротизуюча міопатія – Тромбоцитопенія – Синдром Стівенса-Джонсона – Порушення з боку сухожиль – Периферична невропатія – Лікарські взаємодії з циклоспорином, різними комбінаціями інгібіторів протеаз з ритонавіром, гемфіброзилом, елтромбопаком, дронедароном, варфарином, іншими антагоністами вітаміну К, езетимібом <p><u>Важливі потенційні ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Порушення з боку нирок – Печінкова недостатність – Інтерстиціальна хвороба легень <p><u>Відсутня інформація</u> класифікована як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування дітям віком до 6 років – Дослідження взаємодії у дітей 	<p>перереєстрація ЛЗ в Україні.</p>
1.1	16.01.2024	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Реакції гіперчутливості – Рабдоміоліз – Міопатія, міозит, міалгія, підвищення рівня креатинкінази – Підвищення рівня печінкових трансаміназ, жовтяниця, гепатит – Панкреатит – Втрата пам'яті – Протеїнурія – Цукровий діабет – Депресія 	<p>Заявником був включений новий <u>Важливий ідентифікований ризик</u>, а саме «реакції гіперчутливості». <u>Важливий ідентифікований ризик</u> «Синдром Стівенса-Джонсона» було перейменовано на «Синдром Стівенса-Джонсона/медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами»</p>

		<ul style="list-style-type: none"> – Розлади сну (в тому числі безсоння та нічні кошмари) – Імуноопосередкована некротизуюча міопатія – Тромбоцитопенія – Синдром Стівенса-Джонсона/медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS). – Порушення з боку сухожиль – Периферична невропатія – Лікарські взаємодії з циклоспорином, різними комбінаціями інгібіторів протеаз з ритонавіром, гемфіброзілом, елтромбопаком, дронедароном, варфарином, іншими антагоністами вітаміну К, езетимібом <p><u>Важливі потенційні ризики</u> класифіковані як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Порушення з боку нирок – Інтерстиціальна хвороба легень <p><u>Відсутня інформація</u> класифікована як:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування дітям віком до 6 років – Дослідження взаємодії у дітей 	<p>(DRESS)» у зв'язку з додаванням інформації про виникнення медикаментозної реакції з еозинофілією та системними проявами (DRESS) при застосуванні розувастатину, до проекту інструкції для медичного застосування.</p> <p>Також Заявником з <u>Важливих потенційних ризиків</u> був видалений ризик «Печінкова недостатність», у зв'язку з видаленням інформації про виникнення печінкової недостатності з розділу «Побічні реакції» проекту інструкцію, що відповідає актуальній інформації з безпеки діючої речовини розувастатину.</p> <p>Інші <u>Важливі ідентифіковані ризики</u>, <u>Важливі потенційні ризики</u> та <u>Відсутня інформація</u> не змінювалися порівняно з попередньою версією ПУР, що була затверджена при минулій перереєстрації.</p>
--	--	--	--