

CZĘŚĆ VI. STRESZCZENIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Sortis

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Sortis. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Sortis, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Sortis.

Charakterystyka produktu leczniczego Sortis i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Sortis powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Sortis.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Sortis zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu hipercholesterolemii oraz zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań lista wskazań). Produkt leczniczy Sortis jest obecnie dostępny w postaci tabletek powlekanych do stosowania doustnego, zawierających 10, 20, 40 lub 80 mg atorwastatyny oraz w tabletkach do rozgryzania i żucia do stosowania doustnego, zawierających 5, 10, 20 lub 40 mg atorwastatyny. Produkt leczniczy Sortis w postaci tabletek powlekanych zawierających 5 mg substancji czynnej jest dostępny w Japonii.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka dla produktu leczniczego Sortis, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Sortis wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włączając w to ocenę okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Sortis, są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sortis to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie podawany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Sortis. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych.

Tabela 59. Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne zidentyfikowane ryzyka	Wpływ na mięśnie szkieletowe (w tym immunozależna miopatia martwicza), rabdomioliza oraz zdarzenia związane z rabdomiolizą Niewydolność wątroby
Istotne potencjalne ryzyka	Udar krwotoczny u pacjentów z wcześniejszym udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym.
Brakujące informacje	Brak

II.B. Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach i brakujących informacji

Tabela 60. Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach i brakujących informacji

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Wpływ na mięśnie szkieletowe (w tym immunozależna miopatia martwicza), rabdomioliza oraz zdarzenia związane z rabdomiolizą	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Badania kliniczne, artykuły naukowe oraz dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Do czynników ryzyka toksycznego wpływu na mięśnie związanego ze stosowaniem atorwastatyny należą: jednoczesne podawanie cyklosporyny, pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny, azolowych leków przeciwgrzybiczych, kwasu fusydowego, kolchicyny, telaprewiru, boceprewiru oraz skojarzenia typranawir/rytonawir, ponieważ wiele z tych leków hamuje metabolizm, w którym

	pośredniczy cytochrom P450 3A4 i (lub) transport leku oraz powoduje znaczący wzrost stężenia atorwastatyny. Zaburzenia czynności nerek w wywiadzie mogą także stanowić czynnik ryzyka wystąpienia rhabdomyolizy. Czynniki genetyczne, takie jak polimorfizm genów kodujących izoenzymy cytochromu P450 czy białka transportujące leki, takie jak glikoproteina P (P-gp) oraz OATP1B1 (kodowane przez gen SLCO1B1), mogą także predysponować do wystąpienia związanych ze statyną niepożądanych działań na mięśnie.⁸¹ Do innych ogólnie znanych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia działań niepożądanych dotyczących mięśni szkieletowych należą: • Podeszły wiek (> 80 lat), płeć żeńska, niski współczynnik masy ciała, pochodzenie azjatyckie • Choroby współistniejące: ostre zakażenie, niedoczynność tarczycy (nieleczona lub nieodpowiednio leczona), zaburzenia czynności nerek lub wątroby, niedrożność dróg żółciowych, przebyty przeszczep narządu, poważny uraz, infekcja HIV, cukrzyca, niedobór witaminy D, nadciśnienie tętnicze
	• Zabieg operacyjny o wysokim zapotrzebowaniu metabolicznym • Obecność w wywiadzie wzrostu aktywności kinazy kreatynowej lub występujący wcześniej/niewyjaśniony ból mięśni/stawów/ścięgien, zapalne lub dziedziczne choroby metaboliczne, niedobory nerwowo-mięśniowe/mięśniowe, wcześniejsza miotoksyczność wywołana statyną lub miopatia w trakcie stosowania innego leczenia hipolipemizującego^{81,82} • W przypadku immunozależnej miopatii martwiczej (immune-mediated necrotizing myopathy – IMNM) związanej z przyjmowaniem inhibitorów reduktazy HMG-CoA (HMGCR) występują najsilniejsze związki między immunogenetycznymi czynnikami ryzyka a chorobą autoimmunologiczną. Dla allelu DRB 1*11: 01 HLA klasy II iloraz szans wynosi 24,5 u osób rasy białej i 56,5 u osób rasy czarnej⁸³. Powyższe ustalenia zweryfikowano w różnych kohortach w Australii i Japonii^{84,85}, co wskazuje na to, że istnieje prawdopodobnie różny mechanizm wywołujący reakcje autoimmunologiczne u dzieci i dorosłych, który nie obejmuje działania statyn i który najprawdopodobniej obejmuje rozpoznawanie różnych epitopów.⁸⁶
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Punkty 4.4, 4.5 i 4.8 w ChPL; punkty 2 i 4 w ulotce dla pacjenta. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Niewydolność wątroby	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Badania kliniczne i dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W przypadku leczenia atorwastatyną istotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych wraz z objawami klinicznymi występuje rzadko. Szacuje się, że częstotliwość hospitalizacji z powodu niewydolności wątroby związanej ze stosowaniem statyn wynosi około 1 na 1000 pacjentolat leczenia, podczas gdy szacowana częstotliwość występowania niewydolności wątroby wynosi około 1 na milion pacjentolat leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa długookresowego

	wskazują, że tendencja do toksycznego wpływu na wątrobę występuje, kiedy statyna podawana jest w dawce zbliżonej do maksymalnej, podawana jednocześnie z innymi lekami wpływającymi na P450, stosowana w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi oraz podawana osobom w podeszłym wieku lub z zaburzeniami czynności nerek ⁹³ .
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Punkty 4.2, 4.3, 4.4 i 4.8 w ChPL; punkty 2 i 4 w ulotce dla pacjenta. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak
Istotne potencjalne ryzyko: Udar krwotoczny u pacjentów z wcześniejszym udarem krwotocznym lub zawałem lakunarnym.	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ograniczone do analizy post hoc danych z badania SPARCL
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Analiza charakterystyki początkowej u leczonych atorwastatiną pacjentów uczestniczących w badaniu SPARCL ujawniła, że znane czynniki ryzyka udaru krwotocznego, w tym wiek, płeć męska i wysokie ciśnienie tętnicze, były związane z wyższą częstotliwością występowania udaru krwotocznego. Ryzyko wydaje się wzrastać u pacjentów z wcześniejszym zawałem lakunarnym lub udarem krwotocznym.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Punkt 4.4 w ChPL; punkt 2 w ulotce dla pacjenta. <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka:</u> Brak
Brakujące informacje	
Brak	

II.C. Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1. Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Sortis.

II.C.2. Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Sortis.