

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Torvazin Plus (Atorvastatinum/Ezetmibum)

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

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

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

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Torvazin Plus jest zarejestrowany w uzupełnieniu leczenia dietetycznego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę przy pomocy substancji zawartych w produkcie, podawanych jednocześnie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Produkt leczniczy zawiera atorwastatynę i ezetymib jako substancje czynne i jest stosowany doustnie w postaci kapsułek twardych.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Torvazin Plus, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Torvazin Plus 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 Torvazin Plus są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Torvazin Plus jest to ryzyko, które wymaga podjęcia specjalnych działań w ramach zarządzania ryzykiem w celu dokładniejszego zbadania lub zminimalizowania tego ryzyka tak, aby lek mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyko można postrzegać jako ryzyko zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane ryzyko są to problemy, dla których uzyskano wystarczająco silne dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Torvazin Plus. Potencjalne ryzyko są to problemy, w przypadku których związek ze stosowaniem leku jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został ostatecznie ustalony i wymaga dalszych badań. Brakujące informacje oznaczają informacje na temat bezpieczeństwa leku, których obecnie brakuje i które muszą być uzupełnione (np. dane dotyczące długiego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Uszkodzenie mięśni (rabdomioliza/miopatia) Zaburzenia czynności wątroby
Istotne potencjalne ryzyko	Brak
Brakujące informacje	Stosowanie u dzieci poniżej 18. roku życia Stosowanie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi chorobami wątroby (ekspozycja u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby)

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Uszkodzenie mięśni (rabdomioliza/miopatia)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego leku referencyjnego Firmowa baza danych dotycząca bezpieczeństwa leku Piśmiennictwo medyczne
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ryzyko miotoksyczności statyn zależy od dawki. Stosowanie samego ezetymibu wiąże się ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni, w tym rabdomiolizą. Ryzyko tych zdarzeń może więc być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne takich pacjentów. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Torvazin Plus, czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy są następujące sytuacje: – upośledzenie czynności nerek – niedoczynność tarczycy – dziedziczne choroby mięśni stwierdzone w wywiadzie chorobowym pacjenta lub wywiadzie rodzinnym – występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyny lub fibratu – występująca w wywiadzie choroba wątroby i/lub spożywanie znacznych ilości alkoholu – starszy wiek pacjenta (wiek >70 lat), konieczność odpowiednich badań należy rozważyć w zależności od obecności innych czynników predysponujących do rabdomiolizy

	– sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia leku w osoczu, takie jak występowanie interakcji lekowych czy stosowanie leku w szczególnych populacjach, w tym w subpopulacjach genetycznych Z uwagi na zawartość atorwastatyny w produkcie leczniczym Torvazin Plus ryzyko rhabdomyolizy zwiększa się, gdy lek jest stosowany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenia atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indinawir, darunawir itp.). Ryzyko miopatii może zwiększać się również w przypadku jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny, ezetymibu, telaprewiru lub typranawiru z rytonawirem. O ile to możliwe, zamiast stosowania wymienionych produktów leczniczych należy rozważyć zastosowanie innych terapii (niewchodzących w interakcje).
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <u>Rutynowe informacje na temat ryzyka:</u> Punkty: 4.4, 4.5 i 4.8 Charakterystyki produktu leczniczego, Punkty: 2. i 4. ulotki dla pacjenta <u>Rutynowe działania w ramach minimalizowania ryzyka zalecające konkretne środki kliniczne w celu zredukowania tego ryzyka:</u> Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące rhabdomyolizy zawarto w punkcie 4.4 Charakterystyki produktu leczniczego i w punkcie 2. ulotki dla pacjenta. Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania i redukcji dawek zawarto w punkcie 4.5 Charakterystyki produktu leczniczego i w punkcie 2. ulotki dla pacjenta.

	Rabdomioliza i miopatia zostały wymienione jako reakcje niepożądane w punkcie 4.8 Charakterystyki produktu leczniczego i w punkcie 4. ulotki dla pacjenta. Dodatkowe środki minimalizowania ryzyka: Brak środków minimalizowania ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak

Zaburzenia czynności wątroby	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Charakterystyka produktu leczniczego leku referencyjnego Firmowa baza danych dotycząca bezpieczeństwa leku Piśmiennictwo medyczne
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Wydaje się, że istnieje bezpośrednia zależność między dawką statyny a częstością występowania bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz, z częstszym zwiększaniem się aktywności transaminaz podczas stosowania większych dawek statyny. W kontrolowanych badaniach nad jednoczesnym stosowaniem leków, w których brali udział pacjenci otrzymujący ezetymib i statynę obserwowano zwiększanie się aktywności transaminaz; osoby, u których doszło do zwiększenia aktywności transaminaz należy monitorować do czasu ustąpienia zaburzeń. Jeśli zwiększenie aktywności transaminaz

	przekraczające trzykrotność górnej granicy normy utrzymuje się, zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie leku. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi są: przebyte wcześniej zapalenie wątroby, starszy wiek i choroba przewlekła. Opisywano, że skłonność do częstszego występowania ciężkich reakcji wątrobowych po atorwastatinie jest większa u kobiet. Inne jednocześnie stosowane substancje hepatotoksyczne, jak acetaminofen, alkohol, fibraty, niacyna, antybiotyki makrolidowe, azolowe leki przeciwgrzybicze, cyklosporyna i antagoniści kanału wapniowego, mogą zwiększać podatność na uszkodzenie wątroby indukowane przez statyny. Interakcje między piciem alkoholu a leczeniem statynami są słabo poznane. W grupie ryzyka znajdują się też pacjenci, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i/lub mają w wywiadzie chorobę wątroby.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <u>Rutynowe informacje na temat ryzyka:</u> Punkty: 4.4 i 4.8 Charakterystyki produktu leczniczego Punkt 4. ulotki dla pacjenta <u>Rutynowe działania w ramach minimalizowania ryzyka, zalecające konkretne środki kliniczne w celu zredukowania tego ryzyka:</u> Zalecenia dotyczące zaburzeń czynności wątroby zawarto w punkcie 4.4 Charakterystyki produktu leczniczego. Zaburzenia czynności wątroby wymieniono jako reakcję niepożądaną w punkcie 4.8 Charakterystyki produktu leczniczego i w punkcie 4. ulotki dla pacjenta. Dodatkowe środki minimalizowania ryzyka: Brak środków minimalizowania ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii Brak

bezpieczeństwem farmakoterapii	
--------------------------------	--

Ważne potencjalne ryzyko

Brak.

Brakujące informacje

Stosowanie u dzieci poniżej 18. roku życia	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Według charakterystyki produktu leczniczego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia nie zostały ustalone. Nie ma na ten temat żadnych danych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Dzieci i młodzież poniżej 18. roku życia stosujący produkt leczniczy Torvazin Plus.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <u>Rutynowe informacje na temat ryzyka:</u> Punkty: 4.2 i 5.1 Charakterystyki produktu leczniczego, Punkt 2. ulotki dla pacjenta <u>Rutynowe działania w ramach minimalizacji ryzyka, zalecające konkretne środki kliniczne w celu zredukowania tego ryzyka:</u> Według punktów 4.2 i 5.1 Charakterystyki produktu leczniczego i punktu 2. ulotki dla pacjenta skuteczność i bezpieczeństwo

	stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia nie zostały ustalone. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak środków minimalizacji ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak

Stosowanie u pacjentów z umiarkowanymi lub poważnymi chorobami wątroby (ekspozycja u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Według charakterystyki produktu leczniczego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Torvazin Plus u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby, a u pacjentów z aktywną chorobą wątroby lek jest przeciwwskazany. Nie zaleca się stosowania statyn u pacjentów z ostrą wirusową lub związaną z alkoholem chorobą wątroby oraz u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby, gdyż głównym celem leczenia w czasie ostrego uszkodzenia wątroby jest unikanie potencjalnego dalszego uszkodzenia wątroby do czasu pełnego wyzdrowienia pacjenta. U pacjentów z poważnie niewyrównaną przewlekłą chorobą wątroby metabolizm leku może być upośledzony, mimo to jednak wydaje się, że statyny są bezpieczne u pacjentów z wyrównaną chorobą wątroby. W przypadku upośledzonej czynności wątroby zwiększa się układowa ekspozycja na ezetymib. Należy zachować ostrożność stosując ezetymib u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugha); nie zaleca się stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności wątroby (klasy B i C wg Childa-Pugha).

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności wątroby przyjmujący produkt leczniczy Torvazin Plus.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: <u>Rutynowe informacje na temat ryzyka:</u> Punkty: 4.2, 4.3, 4.4 i 5.2 Charakterystyki produktu leczniczego, Punkt 2. ulotki dla pacjenta <u>Rutynowe działania w ramach minimalizacji ryzyka, zalecające konkretne środki kliniczne w celu zredukowania tego ryzyka:</u> Zalecenie zachowania ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby podano w punkcie 4.2 Charakterystyki produktu leczniczego a przeciwskazanie w punkcie 4.2 Charakterystyki produktu leczniczego i w punkcie 2. ulotki dla pacjenta. Według punktów 4.4 i 5.2 Charakterystyki produktu leczniczego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u pacjentów z umiarkowanym lub poważnym upośledzeniem czynności wątroby z uwagi na nieznane efekty zwiększonej ekspozycji na ezetymib. Dodatkowe środki minimalizowania ryzyka: Brak środków minimalizowania ryzyka.
Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe aktywności związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Brak

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu leku do obrotu

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

Następujące badania stanowią warunek dopuszczenia leku do obrotu

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

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

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