

Частина VI: Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками для ТРИВЕРАМ® (Аторвастатин/перинлоприл/амлодипін)

Дане резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ТРИВЕРАМ®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу надає основну необхідну інформацію працівникам сфери охорони здоров'я та пацієнтам, про те, як слід застосовувати лікарський засіб ТРИВЕРАМ®.

Важливі нові занепокоєння або зміни до існуючих будуть включені в оновлений ПУР лікарського засобу ТРИВЕРАМ®.

I. Лікарський засіб та як його застосовувати

ТРИВЕРАМ® дозволений до застосування в Україні для есенціальної артеріальної гіпертензії та/або ішемічної хвороби серця з первинною гіперхолестеринемією або змішаною гіперліпідемією у дорослих пацієнтів, які потребують лікування аторвастатином, периндоприлом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

ТРИВЕРАМ® містить Аторвастатин, Перинлоприл та Амлодипін, як діючі речовини і приймається перорально один раз на добу.

II. Ризики пов'язані з лікарським засобом та заходи щодо мінімізації ризиків або заходи для їх додаткової характеристики.

Важливі ризики для лікарського засобу ТРИВЕРАМ® разом з заходами для мінімізації цих ризиків та пропонувані дослідження щоб дізнатися більше про ризики для лікарського засобу ТРИВЕРАМ® наведено нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, які ідентифіковано для лікарських засобів, можуть бути наступними:

- Конкретна інформація в затвердженій Інструкції для медичного застосування лікарського засобу відносно попереджень, застережень та порад щодо правильного застосування, адресована пацієнтам та працівникам сфери охорони здоров'я;
- Важлива порада щодо упаковки лікарського засобу;
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, підібрана таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- Регуляторний статус лікарського засобу – умови відпуску лікарського засобу пацієнту, (наприклад, за рецептом чи без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризиків, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики це занепокоєння з безпеки, щодо яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням лікарського засобу ТРИВЕРАМ®.

Незважаючи на відсутність поточних/запланованих додаткових заходів з фармаконагляду, додаткових заходів з мінімізації ризиків або цільових опитувань, наведені нижче ризики були додані з метою приведення їх у відповідність до ризиків, зазначених в актуальному ПУР референтного препарату Аторвастатин.

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	- Гепатит (включно печінкова недостатність) - Імунообумовлена некротична міопатія - Вплив на скелетні м'язи, рабдоміоліз та події, пов'язані з рабдоміолізом
Важливі потенційні ризики	Немає
Відсутня інформація	Немає

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Гепатит (включно печінкова недостатність)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Цитолітичний або холестатичний гепатит зазначений з частотою «дуже рідко» для Периндоприлу (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Периндоприл). Гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів, що здебільшого відповідає холестази, спостерігали під час лікування Амлодипіном (дуже рідко) (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амлодипін). Печінкова недостатність зазначена з частотою «дуже рідко» для Аторвастатину (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аторвастатин).
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику згідно з настановою Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology, ACG) – це змінні, які можуть сприяти виникненню ідіосинкратичного медикаментозного ураження печінки (DILI) (3 категорії), (Chalasani; 2014): - Фактори ризику: вік > 55 років, жіноча стать, вагітність, недостатнє харчування, ожиріння, цукровий діабет, супутні захворювання, включно з основним захворюванням печінки, призначення терапії відповідно до збудника, - Фактори навколишнього середовища: куріння, вживання алкоголю, інфекції та запальні епізоди, - Фактори, пов'язані з лікарськими засобами: добова доза, метаболічний профіль, класовий ефект та перехресна сенсibiliзація, взаємодія лікарських засобів та одночасне призначення кількох препаратів. Нечисленні випадки гострого холестатичного гепатиту, спричиненого застосуванням аторвастатину, були пов'язані з літнім віком або хронічними захворюваннями. Наприклад, повідомлялося про холестатичний гепатит у молодій жінки з системним червоним вовчаком а в двох звітах повідомлялося про випадки холестатичного

	ураження у пацієнтів віком понад 70 років (Bhardwaj, 2007). До групи ризику належать пацієнти, які вживають значну кількість алкоголю та/або мають в анамнезі захворювання печінки (інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТРИВЕРАМ® (аторвастатин /периндоприл/ амлодипін). Серед 4 пацієнтів, знайдених у постмаркетинговій базі даних з подіями, що належать до списку IRE «Медикаментозний гепатит», 3 пацієнти мали вищезгадані фактори ризику: ожиріння (1), алопуринол (1), інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (1), ацетилсаліцилова кислота (1). Серед решти випадків пацієнтів не було виявлено жодних нових груп/факторів ризику.
Заходів з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Інформація з безпеки, що міститься в затвердженій Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРИВЕРАМ®, є достатньою в якості рутинних заходів з мінімізації ризиків. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Не застосовується.
Важливий ідентифікований ризик: Імунообумовлена некротична міопатія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Імунообумовлену некротичну міопатію спостерігали під час лікування аторвастатином (частота невідома) (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аторвастатин).
Фактори ризику та групи ризику	Невідомо
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Інформація з безпеки, що міститься в затвердженій Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРИВЕРАМ®, є достатньою в якості рутинних заходів з мінімізації ризиків. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Не застосовується.
Важливий ідентифікований ризик: Вплив на скелетні м'язи, рабдоміоліз та події, пов'язані з рабдоміолізом	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Повідомлялося про міопатію/міозит/рабдоміоліз у пацієнтів, які отримували Аторвастатин (з частотою «рідко») (інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аторвастатин).
Фактори ризику та групи ризику	Сприятливі фактори включають (інструкція для медичного застосування лікарського засобу

	ТРИВЕРАМ® (комбінованого препарату з фіксованими дозами аторвастатину/ периндоприлу/амлодипіну): - Порушення функції нирок, - Гіпотиреоз, - Особистий або сімейний анамнез спадкових захворювань м'язів, - Наявність в анамнезі м'язової токсичності при застосуванні статинів або фібратів, - Наявність в анамнезі захворювань печінки та/або вживання значної кількості алкоголю, - Генетичні субпопуляції (пацієнти з поліморфізмом SLCO1B1), - Ризик розвитку рабдоміолізу підвищується при одночасному застосуванні аторвастатину з певними лікарськими засобами, які можуть підвищувати концентрацію аторвастатину в плазмі крові, такі як потужні інгібітори CYP3A4 або транспортні білки (наприклад, циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, ітраконазол, посаконазол, летеровір та інгібітори протеази ВІЛ, включаючи ритонавір, лопінавір, атазанавір, індинавір, дарунавір, типранавір/ритонавір тощо), - Ризик розвитку міопатії також підвищуватися при одночасному застосуванні гемфіброзилу та інших похідних фібринової кислоти, противірусних засобів для лікування гепатиту С (HCV) (боцепревір, телапревір, елбасвір/гразопревір), еритроміцину, ніацину або езетимібу. - Ризик розвитку міопатії, в тому числі рабдоміолізу, може підвищуватися при одночасному системному застосуванні фузидової кислоти зі статинами. Повідомлялося про випадки міопатії при одночасному застосуванні аторвастатину з колхіцином. Інші фактори ризику розвитку м'язової токсичності, пов'язаної зі статинами, зазначені нижче. Фактори розвитку ризику м'язової токсичності, пов'язаної зі статинами (Tournadre, 2020) <u>Фактори ризику</u> <u>Пов'язані з пацієнтом</u> Вік Жіноча стать Низький індекс маси тіла Зловживання алкоголем, іншими психоактивними речовинами, надмірне вживання грейпфрутового
--	--

	або журавлиного соку <u>Наявність м'язових патологій в анамнезі</u> Підвищення рівня креатинкінази Міалгія невизначеної етіології Міопатія у пацієнта або в його/її родині Міотоксичність, пов'язана зі статинами <u>Супутні захворювання</u> Гострі інфекції Гіпотиреоз Ниркова або печінкова дисфункція Діабет Дефіцит вітаміну D Обширне хірургічне втручання <u>Лікування</u> Висока доза статинів Інгібітори СYP3A4: інгібітори кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл), макроліди, фузидова кислота, циклоспорин, протигрибкові засоби, інгібітори протеази, аміодарон Інгібітори СYP2C9: омепразол, флуконазол Інгібітори OATP1B1: фібрати, гемфіброзил, колхіцин Фактори ризику, згадані вище, були присутні у 2 з 11 повідомлень про випадки (1 пацієнт з гіпотиреозом і супутнім застосуванням Раміприлу, який, як відомо, викликає міалгію, і пацієнт з супутнім застосуванням Варфарину). Серед решти 9 випадків не було виявлено жодних нових груп/факторів ризику.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інформація з безпеки, що міститься в затвердженій Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРИВЕРАМ®, є достатньою в якості рутинних заходів з мінімізації ризиків. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Не застосовується.

II.B План післяреєстраційного розвитку

II.B.1 Дослідження, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Немає досліджень або конкретного зобов'язання, що є умовами реєстрації лікарського засобу ТРИВЕРАМ®.

II.B.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Немає досліджень, що вимагаються для лікарського засобу ТРИВЕРАМ®.