

Torvacard neo, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, tabletki powlekane
Atorvastatinum

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Torvacard neo przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemię definiuje się jako duże stężenie cholesterolu (tłuszczu) we krwi. Częstość występowania podwyższonego stężenia cholesterolu całkowitego wg WHO była największa w regionie Europy (54% dla obu płci), a w drugiej kolejności w regionie Ameryk (48% dla obu płci).¹

Istnieją różne rodzaje hiperlipidemii (dużego stężenia związków tłuszczowych we krwi). *Pierwotna hipercholesterolemia rodzinna* jest chorobą, u której podstaw leżą wady genetyczne. *Pierwotna nierodzinna postać* tej choroby jest bardziej powszechna, a przyczyny genetyczne łączą się w jej przypadku z innymi czynnikami, takimi jak palenie tytoniu i aktywność fizyczna.² *Hiperlipidemia mieszana* spowodowana jest podwyższeniem stężenia różnych rodzajów związków tłuszczowych (cholesterolu i trójglicerydów).³

Profilaktyka chorób układu krążenia

Choroby układu krążenia o podłożu miażdżycowym to przewlekłe zaburzenia postępujące przez całe życie i zwykle osiągające stopień zaawansowany przed wystąpieniem objawów. Pozostają one główną przyczyną przedwczesnych zgonów w Europie, mimo że śmiertelność z powodu chorób układu krążenia spadła znacznie w ostatnich dziesięcioleciach w wielu krajach europejskich. Szacuje się, że 80% wszystkich zgonów z powodu chorób układu krążenia występuje obecnie w krajach rozwijających się.⁴

Choroby układu krążenia z powodu miażdżycy ścian tętnic i zakrzepicy (powstawania zakrzepów we krwi) stanowią wiodącą przyczynę przedwczesnych zgonów w Europie, a także coraz bardziej powszechnie występują w krajach rozwijających się. Głównymi jednostkami chorobowymi są: choroba wieńcowa, udar niedokrwienny mózgu i choroba tętnic obwodowych.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przyczyny różnych typów chorób układu krążenia są wielorakie. Niektóre z czynników ryzyka dotyczą stylu życia, np. palenia tytoniu, braku aktywności fizycznej i nawyków żywieniowych, a zatem można je modyfikować. Inne czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie, cukrzyca typu 2 i dyslipidemie, również można modyfikować, podczas gdy inne są niemodyfikowalne, np. wiek i płeć męska.⁵ W związku z tym skuteczne leczenie zaburzeń lipidowych stanowi zasadniczą część profilaktyki chorób układu krążenia.

¹ http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/index.html

² NICE guideline, "Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous-familial and non-familial) hypercholesterolaemia", last reviewed in 08/2010

³ Medscape Education: Primary and Secondary Prevention in Mixed Dyslipidemia: What Do the Guidelines Say?

www.medscape.org/viewarticle/575278

⁴ <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>

⁵ ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818

W leczeniu zaburzeń lipidowych bardzo ważna jest modyfikacja stylu życia. Może ona zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i jest skuteczna zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej.

Leki stosowane w leczeniu hipercholesterolemii obejmują:

- **statyny**
- leki wiążące kwasy żółciowe (cholestyramina, kolestypol, kolesewelam)
- inhibitory wchłaniania cholesterolu (ezetymib)
- kwas nikotynowy⁶

Leki stosowane w leczeniu hipertrójglicydemii obejmują:

- fibraty
- kwas nikotynowy
- kwasy tłuszczowe omega-3 (kwas eikozapentaenowy (EPA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA))⁶

Statyny są lekami z wyboru w kontroli stężenia lipidów. Zmniejszają one ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u osób ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od wyjściowego stężenia lipidów. Mimo że są one skuteczne u osób z rozpoznaną chorobą i innych osób z grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego, korzyści ze stosowania statyn są największe u osób narażonych na największe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów, takie jak kwas nikotynowy, żywice wiążące kwasy żółciowe, ezetymib i fibraty (fenofibrat, gemfibrozyl) stanowią alternatywę dla osób nietolerujących statyn i mogą być stosowane jako leczenie wspomagające u osób wymagających stosowania statyn, lecz nietolerujących ich w odpowiednio dużej dawce. Żadne z tych leków nie obniżają stężenia cholesterolu LDL tak skutecznie jak statyny i nie wszystkie z nich mają udowodniony wpływ na zmniejszanie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności.⁶

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku 6-10 lat.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Uszkodzenie mięśni (rabdomioliza, miopatie, zapalenie mięśni, bóle mięśni)	Wiadomo, że cała grupa leków, do których należy atorwastatyna (inhibitory reduktazy HMG-CoA lub statyny) mogą powodować uszkodzenia mięśni. Ryzyko jest wyższe w przypadku jednoczesnego stosowania	Należy zachować ostrożność przepisując atorwastatynę pacjentom z czynnikami predysponującymi do uszkodzenia mięśni. Przed rozpoczęciem leczenia u niektórych pacjentów należy oznaczyć aktywność kinazy

⁶ Managing lipids, reducing cardiovascular risk; National Prescribing Service Limited ABN 61 082 034 393; ISSN 1441-7421 February 2011

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	<p>pewnych leków lub gdy u pacjenta występowały w przeszłości problemy mięśniowe. Objawy tych zaburzeń mogą obejmować osłabienie mięśni, tkliwość lub ból, złe samopoczucie lub wysoką temperaturę. Mogą one być spowodowane nieprawidłowym rozpadem komórek mięśniowych, który może prowadzić do problemów z nerkami i stanowić zagrożenie życia. To działanie niepożądane występuje rzadko, u 1 do 10 pacjentów na 10 000.</p>	<p>kreatynowej (wskaźnika uszkodzenia mięśni).</p>
<p>Uszkodzenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby – zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych, zapalenie wątroby)</p>	<p>Atorwastatyna może powodować uszkodzenie wątroby, które może manifestować się pod postacią: nieprawidłowych wyników badań krwi, wskazujących na zaburzenia czynności wątroby (u 1 na 10 pacjentów), nieoczekiwanego lub nietypowego krwawienia (u 1 na 10 000 pacjentów) lub zapalenia wątroby (u 1 na 100 pacjentów).</p>	<p>Atorwastatyny nie powinni stosować pacjenci z chorobą wątroby występującą obecnie lub w przeszłości, lub u których stwierdzono niewyjaśnione nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących czynności wątroby.</p>
<p>Duże stężenie cukru we krwi / cukrzyca (zachorowanie na cukrzycę)</p>	<p>Cała grupa leków, do której należy atorwastatyna może spowodować rozwój cukrzycy. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, np. z wysokim stężeniem cukru i tłuszczów we krwi, nadwagą lub wysokim ciśnieniem krwi.</p>	<p>Podczas leczenia lekarz powinien ściśle monitorować pacjentów z cukrzycą lub z grupy wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy.</p>
<p>Choroba płuc obejmująca miąższ płuc (tkanki i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych) (śródmiąższowa choroba płuc)</p>	<p>Niektóre statyny, w tym atorwastatyna, mogą spowodować rozwój śródmiąższowej choroby płuc charakteryzującej się dusznością, kaszlem, zmęczeniem, utratą masy ciała i gorączką. Objawy te można zaobserwować</p>	<p>Przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego pacjenci z ciężką niewydolnością oddechową powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli wystąpią objawy, należy przerwać leczenie statynami.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia.	
Jednoczesne stosowanie warfaryny (lek przeciwzakrzepowy)	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i warfaryny może spowodować niewielkie zmniejszenie krzepnięcia krwi, które powraca do normy po 15 dniach leczenia atorwastatyną. Działanie samej atorwastatyny nie wiąże się z krwawieniem lub zmianami w procesie krzepnięcia.	Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny i we wczesnej fazie terapii należy oznaczyć czas protrombinowy (czas krzepnięcia osocza).
Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 (leków blokujących czynność enzymów wątrobowych)	Podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z pewnymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4, występuje zwiększone ryzyko odpowiednio rhabdmiolizy i miopatii.	Podczas jednoczesnego leczenia pacjentów tymi produktami leczniczymi, należy stosować niższe dawki i monitorować pacjentów.
Ciężkie reakcje skórne	Rzadko lub niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 1000 osób) obserwowano poważną chorobę z ciężkim łuszczeniem się i obrzękiem skóry, powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, na oczach i narządach płciowych oraz gorączką, wysypką skórną z różowo-czerwonymi plamami, zwłaszcza na dłoniach rąk lub podeszwach stóp, które mogą przekształcać się w pęcherze.	W przypadku pojawienia się objawów podobnych do opisanych należy przerwać leczenie.
Choroba obejmująca nerwy obwodowe (polineuropatia)	Zgłaszano rzadkie przypadki (nie częściej niż u 1 na 1000 osób) polineuropatii po leczeniu atorwastatyną.	Leczenie należy przerwać w przypadku objawów drętwienia, drżenia, bólu mięśni i zaburzeń chodu.

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne działania niepożądane)
Upośledzenie funkcji poznawczych (utrata pamięci)	Działanie niepożądane w postaci utraty pamięci obserwowano u nie więcej niż 1 na 100 osób. Leczenie należy przerwać w przypadku objawów utraty pamięci.
Udar mózgu / krwawienie do mózgu (udar krwotoczny mózgu)	Wyniki analizy jednego z badań, w którym badano podtypy udaru mózgu u pacjentów leczonych atorwastatyną wykazały możliwość częstszego występowania udaru krwotocznego u pacjentów przyjmujących atorwastatynę w dawce 80 mg w porównaniu z placebo.
Wady wrodzone u dzieci matek przyjmujących statyny	Zgłaszano występowanie wad rozwojowych u dzieci matek przyjmujących statyny podczas ciąży. Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że statyny mogą zaburzać rozwój płodu.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne działania niepożądane)
Ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania u dzieci poniżej 10 lat	Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci w wieku 6-10 lat. Atorwastatyna nie jest wskazana w leczeniu pacjentów w wieku poniżej 10 lat. Nie badano bezpieczeństwa leku dla rozwoju w populacji pediatrycznej.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla tego produktu nie przewiduje się prowadzenia dodatkowych działań ograniczających ryzyko terapii.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 4. Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
1.0	12/09/2007	Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• rabdomioliza• zaburzenia czynności wątroby Potencjalne zagrożenia dla	–

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
		bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone • niewymienione działania niepożądane i działania niepożądane publikowane w literaturze – nasilenie miastonii, wrzody żołądka, fototoksyczność, reakcje neuropsychiatryczne 	
*2.0	30/01/2012	Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • rabdomioliza • zaburzenia czynności wątroby • zachorowanie na cukrzycę Potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone • niewymienione działania niepożądane – reakcje neuropsychiatryczne, zmiany w zachowaniu, zmiany poznawcze i zmiany nastroju 	Stwierdzone zagrożenie dla bezpieczeństwa „Zachorowanie na cukrzycę” dodano na podstawie wyników oceny EMA/CHMP/PhWVP ukończonej w grudniu 2012 r. Potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa „Niewymienione działania niepożądane” zaktualizowano na podstawie obecnych danych naukowych. Nasilenie miastonii, wrzody żołądka i fototoksyczność usunięto, ponieważ nie potwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z atorwastatyną.
*3.0	13/04/2012	Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • rabdomioliza • zaburzenia czynności wątroby • zachorowanie na cukrzycę Potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone • niewymienione działania niepożądane – reakcje neuropsychiatryczne, zmiany w zachowaniu, zmiany poznawcze i zmiany nastroju 	Opracowano nową wersję po publikacji treści opinii PhWVP do ChPL dotyczącej nowo stwierdzonego zagrożenia dla bezpieczeństwa „Zachorowanie na cukrzycę” dla inhibitorów reduktazy HMG-CoA.
4.0	19/08/2013	Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • rabdomioliza • zaburzenia czynności 	Nową wersję opracowano wg nowego formatu EU-RMP. Usunięto potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • zachorowanie na cukrzycę <p>Potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone 	<p>„Niewymienione działania niepożądane – reakcje neuropsychiatryczne, zmiany w zachowaniu, zmiany poznawcze i zmiany nastroju”. Oceniono to potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa i nie potwierdzono powiązania z atorwastatyną.</p>
4.1	25/06/2014	<p>Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wpływ na mięśnie szkieletowe (rabdomioliza, miopatie, zapalenie mięśni, bóle mięśni) • zaburzenia czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych, zapalenie wątroby) • zachorowanie na cukrzycę • śródmiąższowa choroba płuc • jednoczesne stosowanie warfaryny • interakcje z inhibitorami CYP3A4 • ciężkie reakcje skórne • polineuropatia • utrata pamięci <p>Potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo u dzieci poniżej 10 lat 	<p>Na wniosek Organu uwzględniono i ujednolicono proponowane zmiany zagrożeń dla bezpieczeństwa: Stwierdzone zagrożenie dla bezpieczeństwa: rabdomioliza zaktualizowano dodając inne zdarzenia związane z mięśniami, takie jak miopatia, zapalenie mięśni i bóle mięśni. Doprecyzowano zaburzenia czynności wątroby, wymieniając poszczególne działania dotyczące wątroby. Do stwierdzonych zagrożeń dla bezpieczeństwa dodano następujące działania: śródmiąższowa choroba płuc, jednoczesne stosowanie warfaryny, interakcje z inhibitorami CYP3A4, ciężkie reakcje skórne, polineuropatia i utrata pamięci. Bezpieczeństwo u dzieci poniżej 10 lat podano jako brakujące informacje.</p>

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Uwagi
4.2	12/08/2014	<p>Stwierdzone zagrożenia dla bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wpływ na mięśnie szkieletowe (rabdomioliza, miopatie, zapalenie mięśni, bóle mięśni) • zaburzenia czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych, zapalenie wątroby) • zachorowanie na cukrzycę • śródmiąższowa choroba płuc • jednoczesne stosowanie warfaryny • interakcje z inhibitorami CYP3A4 • ciężkie reakcje skórne • polineuropatia <p>Potencjalne zagrożenia dla bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • upośledzenie czynności poznawczych (utrata pamięci) • udar krwotoczny mózgu • wady wrodzone <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo u dzieci poniżej 10 lat 	<p>Na wniosek Organu ryzyko utraty pamięci przeklasyfikowano jako ważne potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa w kategorii Pogorszenie czynności poznawczych (utrata pamięci).</p>

**Nie złożono wersji 2.0 i 3.0.*