

## CZĘŚĆ VI Podsumowanie aktywności planu zarządzania ryzykiem produktu leczniczego

### VI.1 Elementy tabel podsumowujących w EPAR

#### VI.1.1 Tabela podsumowująca zagadnienia związane z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rabdomioliza</li> <li>• Zaburzenia wątroby</li> <li>• ryzyko rozwoju cukrzycy</li> </ul>
Ważne potencjalne ryzyka	-
Ważne brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci</li> <li>• Bezpieczeństwo u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby (wynik powyżej 7 w skali Childa-Pugha)</li> </ul>

#### VI.1.2 Tabela trwających i planowanych dodatkowych badań PhV / czynności w Planie Monitorowania Bezpieczeństwa Farmakoterapii

Nie dotyczy.

#### VI.1.3 Podsumowanie po autoryzacyjnego planu rozwoju skuteczności

Nie dotyczy.

### VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Zenon przeznaczone do wiadomości publicznej

#### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wysokie stężenia cholesterolu we krwi są powszechne w populacji dorosłych osób zwłaszcza z regionu: Europy, Stanów Zjednoczonych, Australii i Nowej Zelandii. Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia występuje z częstością około jeden przypadek na milion, tymczasem heterozygotyczna hipercholesterolemia występuje u jednej na 500 osób w Europie i Stanach Zjednoczonych, co sprawia, że jest najczęstszym zaburzeniem genetycznym w tych krajach.

#### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Rodzinna hipercholesterolemia jako zaburzenie w zakresie metabolizmu lipoprotein dziedziczone autosomalnie dominująco, związane jest z przedwczesnym rozwojem miażdżycy. U pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, należy wdrożyć zmianę stylu życia, ale jest mało prawdopodobne, aby wyłącznie za pomocą zmiany stylu życia osiągnąć zalecane stężenie cholesterolu frakcji LDL – ang. *Low Density Lipoproteins*, czyli tzw. „złego” cholesterolu. Dlatego też stosowanie leków obniżających stężenie cholesterolu jest niezbędne. Do obecnie dostępnych leków obniżających stężenie cholesterolu zaliczamy inhibitory reduktazy 3-hydroxy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (statyny), fibraty, izolowane kwasy żółciowe (żywice anionowymienne), niacynę (kwas nikotynowy) i selektywne inhibitory wchłaniania cholesterolu (np. ezetymib). Aby osiągnąć zalecane stężenia LDL-cholesterolu, rekomendowane jest stosowanie w wysokiej dawce jednego z 3 najsilniejszych inhibitorów reduktazy HMG-Co A, symwastatyny, atorwastatyny lub rosuwastatyny oraz następnie dodanie kolejnych innych leków obniżających stężenie LDL lub

wiązących kwasy żółciowe, np. zazwyczaj dodawane są ezetymib lub niacyna. Statyny, poprzez obniżanie LDL cholesterolu, zmniejszają zachorowalność oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak również konieczność interwencji wieńcowych. Statyny w dawkach, które efektywnie obniżają cholesterol LDL o 50%, wydają się również zatrzymywać progresję miażdżycy tętnic wieńcowych, a nawet przyczyniają się do regresji miażdżycy.

#### Skuteczność kliniczna

Niewystarczająca skuteczność monoterapii statynami (nawet w przypadku najsilniejszej statyny- rosuwastatyny) oraz przydatność podawania ezetymibu zostały poparte poprzez Węgierskie badanie CORVUS (*ang.: Controlled Targets for High Vascular Risk Patients Using Effective Statins* – badanie przeprowadzone przez specjalistów, w którym oceniano efektywność leczenia hipolipemizującego po zmianie terapii na wysoce skuteczną rosuwastatynę u 1385 pacjentów wysokiego ryzyka. W 3-miesięcznym, wielośrodkowym, prospektywnym, obserwacyjnym, nie-interwencyjnym, otwartym badaniu, 1077 z 1385 pacjentów należało do grupy bardzo wysokiego ryzyka. Podczas 3-miesięcznego okresu leczenia, w całej populacji pacjentów stężenie cholesterolu całkowitego obniżyło się o 25,2%, cholesterolu LDL o 35,0% i trójglicerydów o 21,0% a stężenie cholesterolu HDL wzrosło o 5,1.

#### Leczenie krótkoterminowe

Połączenie rosuwastatyny z 10 mg ezetymibu umożliwiło większe obniżenie stężenia cholesterolu LDL oraz pozwoliło większej liczbie pacjentów osiągnąć docelowe stężenia cholesterolu frakcji LDL („złego” cholesterolu) Zostało to wykazane w badaniu EXPLORER z 469 pacjentów, którzy byli zrandomizowani do grupy monoterapii rosuwastatyną lub do grupy, w której stosowano łącznie rosuwastatyny z ezetymibem przez okres 6 tygodni. Połączenie rosuwastatyny z ezetymibem istotnie skuteczniej obniżało cholesterol LDL w porównaniu do monoterapii rosuwastatyną (69,8% vs.57,1%,  $p<0,001$ ). Ponadto również inne kryteria profilu lipidów/lipoprotein poprawiły się istotnie ( $p<0,001$ ) w przypadku stosowania terapii, w której zastosowano rosuwastatynę z ezetymibem. Ogółem obie terapie były dobrze tolerowane.

#### długoterminowy wpływ leczenia

Równoczesne zahamowanie wchłaniania oraz syntezy cholesterolu powoduje trwały i większy spadek stężeń cholesterolu frakcji LDL. Pacjenci z chorobą wieńcową, których stężenie LDL-C $\geq$ 70mg/dl po leczeniu atorwastatyną w dawce 10 mg/dobę lub rosuwastatyną 2,5 mg/dobę zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ezetymib w dawce 10 mg/dobę + statynę (n=78) lub do grupy, w której podwajano dawkę stosowanej statyny (n=72); obserwacja trwała 52 tygodnie. Większe obniżenie stężenia LDL-C zostało zauważone i utrzymywało się przez 52 tygodnie w grupie stosującej skojarzone leczenie ezetymib-plus-statyna, podczas gdy stężenia LDL-C ponownie wzrosły po 12 tygodniach w grupie, w której podwajano dawkę stosowanej statyny.

### **VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia**

Informacje dotyczące stosowania połączenia rosuwastatyny i ezetymibu są ograniczone u pacjentów pediatrycznych poniżej 18 roku życia oraz u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Zwiększone narażenie na rosuwastatynę i ezetymib zaobserwowano u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby. Ponadto, zwiększone

oddziaływanie zaobserwowano także u pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Najwyższa dawka tego produktu jest przeciwwskazana u pacjentów rasy azjatyckiej.

#### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Uszkodzenie mięśni (rabdomioliza)	uszkodzenie mięśni występuje rzadko i może dotyczyć do 1 na 1000 pacjentów, którzy stosują rosuwastatynę. Do objawów zalicza się ból mięśni, tkliwość, osłabienie oraz obrzęk uszkodzonych mięśni. Uszkodzenie mięśni może powodować uwolnienie produktów rozpadu komórek tkanki mięśniowej do krwi krążącej i skutkować uszkodzeniem nerek.	Pacjenci powinni bezzwłocznie zgłaszać niewytłumaczalny ból mięśni, osłabienie lub skurcze. Badania krwi powinny być przeprowadzane u pacjentów w celu wykrycia możliwego uszkodzenia mięśni. U pacjentów z wywiadem choroby mięśni lub występowaniem chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym leczenie statyną powinno być rozpoczynane od najniższej dawki.
Uszkodzenie wątroby (zaburzenie wątroby)	Objawy uszkodzenia wątroby mogą obejmować podwyższone aktywności enzymów wątrobowych w badaniach krwi lub żółtaczkę. Częstość występowania tych objawów wynosiła 1 na 100 osób leczonych połączeniem ezetymibu i statyny.	Badania oceniające czynność wątroby powinny być przeprowadzone na początku leczenia oraz wtedy gdy lekarz uważa to za konieczne.
Rozwój cukrzycy „ <i>de novo</i> ”	Cukrzyca „ <i>de novo</i> ” może rozwinąć się zwłaszcza u pacjentów z nieprawidłowymi parametrami dot. metabolizmu glukozy i lipidów, pacjentów otyłych oraz z wysokim ciśnieniem tętniczym. To działanie niepożądane może wystąpić z częstością 1 na 10 osób leczonych rosuwastatyną.	Pacjenci z grupy ryzyka powinni być monitorowani podczas leczenia połączeniem rosuwastatyny i ezetymibu. Nieprawidłowa glikemia na czczo określona przed włączeniem terapii może być wystarczającym parametrem do wyodrębnienia populacji z grupy ryzyka.

### **Ważne potencjalne ryzyka**

Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych czynników ryzyka

### **Ważne brakujące informacje**

<b>Brakująca informacja</b>	<b>Co wiadomo</b>
Ograniczona dane dotyczące stosowania u dzieci i nastolatków poniżej 18 roku życia	Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia połączeniem rosuwastatyny i ezetymibu w tej podgrupie pacjentów są niewystarczające.
Ograniczona informacja dotycząca stosowania u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim uszkodzeniem wątroby	Zwiększona ekspozycja na rosuwastatynę i ezetymib została zaobserwowana u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Z powodu nieznanego wpływu zwiększonej ekspozycji u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, połączenie tych leków nie jest zalecane u takich pacjentów.

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

Ten produkt leczniczy nie posiada żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy, gdyż jest to wersja wstępna.