

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Percarnil przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nadciśnienie tętnicze

Ogółem na całym świecie na nadciśnienie tętnicze cierpi jedna na pięć dorosłych osób. Rozpowszechnienie nadciśnienia rośnie z wiekiem; mniej więcej połowa osób powyżej 60. roku życia choruje na nadciśnienie. Do 45. roku życia nadciśnienie tętnicze występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, ale powyżej tego wieku proporcje te są wyrównane. W skali globalnej najwyższym wskaźnikiem występowania nadciśnienia tętniczego cechuje się populacja osób dorosłych rasy czarnej (Madhur, 2014).

Objawowa niewydolność serca

W USA objawowa niewydolność serca występuje u prawie sześciu milionów osób. Każdego roku diagnozuje się ponad 600 000 przypadków (Parker, 2014). W Wielkiej Brytanii objawowa niewydolność serca dotyczy około 900 000 osób (Heartfailure, 2014).

Najczęstszą przyczyną niewydolności serca w krajach uprzemysłowionych na całym świecie jest kardiomiopatia niedokrwienna. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego w tych krajach rośnie z wiekiem z około 1%-2% u pacjentów poniżej 55. roku życia do 10% u pacjentów powyżej 75. roku życia. W państwach rozwijających się przyczyny wydają się być w dużej mierze niezwiązane z niedokrwieniem, a choroba występuje u młodszych pacjentów (Dumitru, 2014).

Niewydolność serca odpowiada w USA za 34% zgonów związanych z układem krążenia (Dumitru, 2014).

Ogólny wskaźnik przeżycia 5-letniego wynosi około 50%, przy czym śmiertelność rośnie wraz z nasileniem objawów (Parker, 2014).

Niewydolność serca jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji pacjentów powyżej 65. roku życia, przy czym roczna zapadalność w USA wynosi 1% (Dumitru, 2014).

Stabilna choroba wieńcowa

Choroba wieńcowa to najczęstszą przyczyną zgonów w Wielkiej Brytanii, każdego roku z tej przyczyny umiera jeden na pięciu mężczyzn i jedna na siedem kobiet. Śmiertelność rośnie z wiekiem, a ponadto zaobserwowano, iż wskaźnik ten jest wyższy w chłodnych porach roku. Wskaźnik zgonów w Europie, Irlandii, Niemczech, Szwecji oraz w Luksemburgu jest wyższy niż w Wielkiej Brytanii (Wright, 2014). Francja i rejon Morza Śródziemnego charakteryzują się niższą częstością występowania choroby tętnic wieńcowych (Boudi, 2014). Śmiertelność jest o 60% wyższa u osób palących.

Częstość występowania stabilnej choroby wieńcowej rośnie z wiekiem i jest wyższa u mężczyzn (Wright, 2014).

VI. 2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Nadciśnienie tętnicze

W badaniu, w którym 173 pacjentów z wysokim rozkurczowym ciśnieniem krwi (ciśnienie krwi zmierzone, kiedy serce znajduje się w spoczynku czyli w rozkurczu) losowo leczono peryndoprylem lub atenololem, do których dodano hydrochlorotiazyd (diuretyk – lek zwiększający ilość oddawanego moczu), zaobserwowano, że więcej pacjentów leczonych peryndoprylem osiągało prawidłowe rozkurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do osób leczonych atenololem (78% vs. 56%) (Thurston, 1990).

Objawowa niewydolność serca

W badaniu, w którym 850 pacjentów powyżej 70. roku życia z rozpoznaniem niewydolności serca, leczonych diuretykami, losowo otrzymało peryndopryl w dawce 4 mg/dobę lub placebo (tabletką niezawierającą substancji czynnej), zmniejszenie liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu niewydolności serca zaobserwowano po upływie jednego roku leczenia. Ponadto wyniki 6-minutowego testu marszowego (badania mierzącego odległość, jaką pacjent może przejść w czasie sześciu minut) poprawiły się u pacjentów, którzy otrzymali peryndopryl (Cleland, 2006).

W innym badaniu oceniano wpływ peryndoprylu na wyniki 6-minutowego testu marszowego oraz jakość życia 66 pacjentów w wieku podeszłym ze skurczową dysfunkcją lewej komory (rodzaj niewydolności serca, w której serce nie może skutecznie pompować krwi do dużych naczyń krwionośnych i do organizmu).

Pacjentów losowo leczono przez dziesięć tygodni peryndoprylem lub placebo. Zaobserwowano, że pacjenci leczeni peryndoprylem przechodzili większą odległość niż pacjenci leczeni placebo, a różnica ta była znacząca (peryndopryl: o 37,1 m więcej po leczeniu vs. placebo: o 0,3 m mniej po leczeniu) (Hutcheon, 2002).

Stabilna choroba wieńcowa

6105 pacjentów z udarem (zatrzymanie przepływu krwi do mózgu) w wywiadzie lub przejściowym epizodem niedokrwiennym (mini udar) było leczonych peryndoprylem (i diuretykiem, o ile tak zdecydował lekarz) lub placebo w dużym badaniu klinicznym, którego celem była ocena wpływu leczenia peryndoprylem na duże zdarzenia sercowe. Pacjenci byli obserwowani średnio przez 3,9 lat. Zaobserwowano, że leczenie peryndoprylem zmniejsza

ryzyko dużych zdarzeń sercowych (ograniczenie dopływu krwi do serca) o 26% (Group, 2003).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie obecnie dostępnych danych zidentyfikowano braki w wiedzy na temat skuteczności leczenia u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki. Może to uzasadniać prowadzenie badań dotyczących skuteczności po wprowadzeniu do obrotu. Ponadto istnieją dowody sugerujące, że leczenie inhibitorami ACE jest mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej w porównaniu do pacjentów innych ras.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotnie zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Wzrost stężenia potasu we krwi (hiperkaliemia)	Podwyższone stężenie potasu we krwi obserwowano u pacjentów leczonych peryndoprylem lub innymi pokrewnymi lekami. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą, problemami z sercem, kwasicyą metaboliczną oraz osoby starsze i pacjenci leczeni lekami zwiększającymi ilość wydalanego moczu (diuretyki) lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu we krwi są bardziej narażeni na to ryzyko. Podwyższone stężenie potasu może zaburzyć rytm serca. Zaburzenia rytmu serca prowadzą czasami do	Ryzyku można zapobiec, monitorując stężenie potasu we krwi. Jest to szczególnie zalecane u pacjentów bardziej narażonych na to ryzyko.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	zgonu.	
Znaczne spadki ciśnienia krwi	Peryndopryl może doprowadzić do spadku ciśnienia krwi poniżej wartości prawidłowych. Znaczące spadki ciśnienia krwi są rzadkie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez innych powikłań. Pacjenci z niewydolnością serca (stan, w którym serce nie jest zdolne do pompowania wystarczającej ilości krwi), pacjenci ze zmniejszoną objętością krwi (osoby, które przyjmowały diuretyki, miały biegunkę itd.) lub z chorobami nerek są bardziej narażone na to ryzyko.	Ryzyku temu można zapobiec, rozpoczynając leczenie od niższych dawek u pacjentów z grupy ryzyka, ostrożnie zwiększając dawkę i regularnie monitorując ciśnienie krwi u wszystkich pacjentów leczonych peryndoprylem.
Ciężkie reakcje alergiczne	U pacjentów poddanych aferezie LDL (usuwanie cholesterolu z krwi za pomocą specjalnego urządzenia), dializowanych (usuwanie za pomocą urządzenia toksyn z krwi pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek) lub odczulanych w celu ograniczenia wpływu alergii na jad owadów donoszono o ciężkich reakcjach alergicznych, nazywanych anafilaksją.	Takie ciężkie reakcje alergiczne występują nagle i można im zapobiec, unikając stosowania peryndoprylu u pacjentów poddawanych opisywanym procedurom. Jeśli zastosowanie peryndoprylu jest konieczne, należy zapewnić nadzór lekarza.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>Reakcje te mogą być czasem ciężkie i powodować obrzęk oraz zwężenie gardła prowadzące do zgonu.</p>	
<p>Obrzęk naczynioruchowy (nagły obrzęk kończyn, twarzy, języka lub gardła, któremu może towarzyszyć wysypka lub świąd)</p>	<p>Głównym objawem obrzęku naczynioruchowego jest obrzęk podskórny przypominający pokrzywkę. Obrzęk naczynioruchowy, który nie wpływa na oddychanie, może być niekomfortowy, ale jest zwykle nieszkodliwy i ustępuje w ciągu kilku dni. Jednakże jeśli wystąpi niekorzystny wpływ na oddychanie, reakcja taka wymagać szybkiej interwencji lekarza. Reakcja ta może wystąpić w każdej chwili w trakcie leczenia. Reakcje takie są rzadkie. Jednakże występują one częściej u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Ciężki obrzęk naczynioruchowy może także dotyczyć układu pokarmowego i powodować ból brzucha (z nudnościami i wymiotami lub bez).</p>	<p>Niemożliwe jest, aby całkowicie zapobiec wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego, ponieważ może on wystąpić nagle w dowolnym momencie terapii bez żadnych poprzedzających objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jednakże można uniknąć przekształcenia się go w postać ciężką, zagrażającą życiu, dzięki wczesnemu rozpoznaniu tego działania niepożądanego, odstawieniu leku, obserwacji pacjenta i leczeniu objawów.</p>
<p>Nagła niewydolność nerek</p>	<p>U pacjentów z grupy</p>	<p>Ryzyku temu można</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
(ostra niewydolność nerek)	<p>zagrożonej niedociśnieniem nagły spadek ciśnienia krwi poniżej wartości prawidłowych także może niekorzystnie wpłynąć na czynność nerek. Jeśli problemy z nerkami były już obecne, może rozwinąć się ostra niewydolność nerek.</p> <p>Ryzyko jest także większe u pacjentów ze stenozą tętnicy nerkowej (zwążeniem tętnicy doprowadzającej krew do nerki).</p> <p>Ryzyko to jest także wyższe u pacjentów leczonych diuretykami (leki zwiększające ilość wydalanego moczu).</p> <p>Stan ten jest zwykle odwracalny.</p>	<p>zapobiec, monitorując czynność nerek i ciśnienie krwi u pacjentów z grupy ryzyka i dostosowując dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p>
Toksyczność względem wątroby	<p>Rzadko, u pacjentów leczonych peryndoprylem obserwowano ciężkie uszkodzenie wątroby (martwica wątroby). Nie wiadomo, w jaki sposób do tego dochodzi.</p>	<p>Ciężkiemu uszkodzeniu wątroby można zapobiec, rozpoznając wczesne objawy, np. żółtaczkę (zażółcenie skóry i białkówki oczu) oraz podwyższone wartości prób wątrobowych, i przerywając leczenie.</p>
Zmiany liczby krwinek (dyskrazja krwi)	<p>Peryndopryl może obniżyć liczbę niektórych rodzajów krwinek (np. krwinek czerwonych przenoszących tlen do tkanek, krwinek</p>	<p>Temu działaniu niepożądanemu można zapobiec, monitorując liczbę krwinek u pacjentów z grupy ryzyka i pouczając pacjentów</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	białych zwalczających infekcje lub płytek krwi uczestniczących w krzepnięciu krwi). Pacjenci uznawani za bardziej wrażliwych na działania niepożądane to osoby leczone lekami hamującymi odporność (np. pacjenci po przeszczepie), pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub pacjenci z chorobami tkanki łącznej, np. toczeniem rumieniowatym układowym.	o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji (ból gardła, gorączka).
Zagrożenia związane ze stosowaniem produktu po pierwszym trymestrze ciąży	Udowodniono, że stosowanie peryndoprylu po 3. miesiącu ciąży może mieć bardzo szkodliwy wpływ na dziecko.	Ryzyku można zapobiec, przerywając stosowanie peryndoprylu przed ciążą lub najpóźniej w pierwszych trzech miesiącach ciąży i zastępując go bezpiecznym środkiem alternatywnym.

Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Ryzyko związane ze stosowaniem produktu w pierwszym trymestrze ciąży	Dowody związane z ryzykiem szkodliwego działania na dziecko w przypadku stosowania peryndoprylu we wczesnym okresie ciąży (pierwsze trzy miesiące) są sprzeczne. Jednakże nie można tego ryzyka całkowicie wykluczyć.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci	Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania peryndoprylu u dzieci.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania po przeszczepie nerki	Brak doświadczenia w zakresie podawania peryndoprylu pacjentom po niedawnym przeszczepie nerki.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania w okresie karmienia piersią	Brak informacji dotyczących przenikania peryndoprylu do mleka matki i jego wpływu na niemowlę karmione piersią.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W odniesieniu do tego leku nie są podejmowane żadne dodatkowe środki minimalizujące ryzyko.

VI. 2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone ani planowane żadne porejestacyjne badania dotyczące bezpieczeństwa czy skuteczności peryndoprylu.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	28-10-2014	<u>Zidentyfikowane ryzyka</u> Zaburzenia równowagi elektrolitowej	Wersja pierwsza

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>(hiperkaliemia)</p> <p>Niedociśnienie objawowe</p> <p>Ciężkie reakcje nadwrażliwości</p> <p>Obrzęk naczynioruchowy</p> <p>Ostra niewydolność nerek</p> <p>Hepatotoksyczność</p> <p>Dyskrazja krwi</p> <p>Ryzyko związane ze stosowaniem leku w drugim i trzecim trymestrze ciąży</p> <p><u>Potencjalne ryzyka</u></p> <p>Ryzyko związane ze stosowaniem produktu w pierwszym trymestrze ciąży</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Stosowanie u dzieci</p> <p>Stosowanie po przeszczepie nerki</p> <p>Stosowanie w okresie karmienia piersią</p>	