

Część VI: Podsumowanie działań w ramach planu zarządzania ryzykiem

dla produktu leczniczego

VI.1 Elementy tabel podsumowujących do streszczenia EPAR

VI.1.1 Tabela podsumowująca zagrożenia dla bezpieczeństwa

| Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa | |
|--|--|
| Istotne stwierdzone ryzyko | <ol style="list-style-type: none">1. Obrzęk naczynioruchowy2. Kaszel3. Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne |
| Istotne potencjalne ryzyko | <ol style="list-style-type: none">1. Potencjalny szkodliwy wpływ na ciążę i płód2. Zaburzenia czynności nerek3. Zaburzenia czynności wątroby4. Neutropenia / agranulocytoza |
| Ważne brakujące informacje | <ol style="list-style-type: none">1. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u dzieci i młodzieży2. Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u kobiet karmiących piersią |

VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nie toczą się ani nie są planowane badania.

VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu

Nie dotyczy.

VI.1.4 Tabela podsumowująca działania mające na celu ograniczenie ryzyka

| Zagrożenia dla bezpieczeństwa | Rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka | Dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka |
|---|---|--|
| Obrzęk naczynioruchowy | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Kaszel | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Potencjalny szkodliwy wpływ na ciążę i płód | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Zaburzenia czynności nerek | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Zaburzenia czynności wątroby | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Neutropenia / agranulocytoza | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
| Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u dzieci i młodzieży | Informacja zawarta w ChPL | Brak |

| | | |
|---|---------------------------|------|
| Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u kobiet karmiących piersią | Informacja zawarta w ChPL | Brak |
|---|---------------------------|------|

VI.2 Elementy do streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa

VI.2.1 Podstawowe dane na temat epidemiologii choroby

Produkt Axtil Plus jest wskazany w leczeniu nadciśnienia.

Nadciśnienie tętnicze stanowi ważne wyzwanie dla zdrowia publicznego, zarówno w krajach rozwijających się, jak i rozwiniętych. Znacząca liczba chorych na nadciśnienie nie jest tego świadoma, a osoby z rozpoznaniem nadciśnieniem są często leczone nieodpowiednio. Szacuje się, że na nadciśnienie choruje ok. 20% dorosłych na świecie; nadciśnienie definiuje się jako ciśnienie tętnicze przekraczające wartość 140/90 mm Hg. Częstość występowania wzrasta gwałtownie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat. W wielu krajach nadciśnienie występuje u 50% osób w tej grupie wiekowej. Na całym świecie na nadciśnienie choruje ok. 1 mld osób, a co roku z tej przyczyny umiera 7,1 mln osób (1). Na podstawie danych uzyskanych w badaniu prowadzonym przez *Kearney PM i wsp.* zgłaszana zapadalność na nadciśnienie różniła się w poszczególnych krajach, a najmniejsza była na wiejskich obszarach Indii (3,4% u mężczyzn i 6,8% u kobiet), natomiast największą zapadalność odnotowano w Polsce (68,9% u mężczyzn i 72,5% u kobiet). Świadomość nadciśnienia zgłaszano w 46% badań i wynosiła ona od 25,2% w Korei do 75% na Barbadosie; leczenie stosowało od 10,7% pacjentów w Meksyku do 66% na Barbadosie, a kontrola (ciśnienie tętnicze < 140/90 mmHg podczas leczenia przeciwnadciśnieniowego) wahała się od 5,4% w Korei do 58% na Barbadosie (2).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia

Wniosek o pozwolenie na wprowadzenie do obrotu produktu Axtil Plus jest składany w kategorii leków generycznych na mocy art. 10(1) dyrektywy 2001/83/WE, dlatego nie przeprowadzono dodatkowych badań klinicznych poza wymaganym badaniem biorównoważności.

Inhibitory enzymu o nazwie konwertaza angiotensyny (ACE) to skuteczne leki przeciwnadciśnieniowe. Ramipryl powoduje stałe obniżanie ciśnienia tętniczego bez zmiany częstości akcji serca. Wykazuje on długotrwałe działanie i może być podawany raz na dobę, zapewniając kontrolę ciśnienia krwi w ciągu 24 godzin. W badaniach pojedynczej dawki ramipryl obniżał ciśnienie tętnicze w ciągu 1–2 godzin, powodując maksymalną redukcję w ciągu 3–6 godzin od przyjęcia dawki. Działanie obniżające ciśnienie po podaniu pojedynczej dawki utrzymywało się przez 24 godziny. Działanie przeciwnadciśnieniowe zwiększało się podczas pierwszych kilku tygodni powtarzania pomiarów i wykazano jego utrzymywanie się podczas długotrwałej terapii przez co najmniej 2 godziny. Poza natychmiastowym spadkiem ciśnienia tętniczego, maksymalny wpływ

na ciśnienie tętnicze występuje zwykle w ciągu 1–3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Nagłe zaprzestanie przyjmowania ramiprylu nie skutkowało szybkim wzrostem ciśnienia tętniczego (3).

Skuteczność przeciwnadciśnieniową ramiprylu potwierdzono w prowadzonych na dużą skalę nieporównawczych badaniach w warunkach codziennej praktyki, a także w bardziej rygorystycznie kontrolowanych badaniach klinicznych. W pierwszym z nich ok. 85% pacjentów z nadciśnieniem samoistnym w stopniu łagodnym do umiarkowanego odpowiedziało pomyślnie na leczenie ramiprylem w dawce 2,5 lub 5 mg/dobę, podczas gdy w badaniach porównawczych wykazano, że skuteczność przeciwnadciśnieniowa leku odpowiada skuteczności innych uznanych inhibitorów ACE oraz antagonisty receptorów beta-adrenergicznych – atenololu (3).

Ramipryl może być stosowany w monoterapii lub w połączeniu z diuretykami tiazydowymi. Pacjenci niewykazujący właściwej odpowiedzi na monoterapię ramiprylem zwykle odpowiadają na leczenie po dodaniu diuretyku. Zgodnie z przewidywaniami odsetek odpowiedzi na leczenie ramiprylem w monoterapii jest mniejszy u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem (ok. 40%), jednak efekt zmniejszający ciśnienie tętnicze można wzmocnić poprzez dodanie leku moczopędnego (diuretyku) (3).

VI.2.3 Niepełne dane dotyczące korzyści z leczenia

Dane dotyczące skuteczności stosowania w populacji pediatrycznej są ograniczone.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń dla bezpieczeństwa

Obecnie wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa związane ze stosowaniem ramiprylu / hydrochlorotiazydu są dobrze znane, a odpowiednie ostrzeżenia uwzględniono w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.

Istotne stwierdzone ryzyko

| Ryzyko | Dostępne informacje | Zapobieganie |
|-------------------------------|---|--|
| Obrzęk naczynioruchowy | U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym ramiprylem, obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego należy odstawić produkt leczniczy. Należy wówczas niezwłocznie wdrożyć leczenie ratunkowe. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 12 do 24 godzin i można wypisać go z placówki medycznej dopiero po całkowitym ustąpieniu objawów. U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit. U pacjentów tych występowały bóle brzucha (którym czasem towarzyszyły nudności lub wymioty) (4). | Obserwacja pacjentów i odstawienie leku w przypadku zdarzeń niepożądanych. Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. |

| | | |
|--|---|---|
| Kaszel | Przypuszczalnie z powodu hamowania degradacji endogennej bradykiny, w przypadku wszystkich inhibitorów ACE zgłaszano występowanie przewlekłego suchego kaszlu, który w każdym przypadku ustępował po odstawieniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu (3). | Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. |
| Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne | Mimo że lek jest uznawany za bezpieczny i skuteczny, w przebiegu stosowania diuretyków tiazydowych zgłaszano dyslipidemię, hiperglikemię i zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2. Przeprowadzono badanie mające na celu dokonanie charakterystyki zmienności międzypersonicznej w zakresie odpowiedzi na stosowanie hydrochlorotiazydu pod względem stężenia glukozy i lipidów w celu określenia demograficznych, środowiskowych i genetycznych czynników rokowniczych związanych z tą zmiennością. Średnie zmiany (+/- odchylenie standardowe) w odpowiedzi na hydrochlorotiazyd wyniosły 6,13 +/- 22,8 mg/dl dla cholesterolu całkowitego, 17,21 +/- 70 mg/dl dla trójglicerydów i 3,5 +/- 9,5 mg/dl dla stężenia glukozy w osoczu. Pochodzenie etniczne i wyjściowe stężenia tych badanych substancji stanowiły jedyne czynniki rokownicze wykazujące istotność statystyczną dla ponad jednej odpowiedzi. Z tego powodu mechanizm tych efektów metabolicznych nie jest jednolity w całej populacji. Ogółem czynniki demograficzne, środowiskowe i genetyczne odpowiadały jedynie za 13% całkowitej zmienności w zakresie odpowiedzi dotyczącej stężenia cholesterolu, 17% zmienności w zakresie odpowiedzi dotyczącej stężenia trójglicerydów oraz 11% zmienności w zakresie odpowiedzi dotyczącej stężenia glukozy w przebiegu leczenia hydrochlorotiazydem, a mniej niż połowę przewidzianej zmienności odpowiedzi dało się wyjaśnić oznaczonym genotypem (3). Hydrochlorotiazyd zwiększa nerkowe wchłanianie zwrotne wapnia i może powodować hiperkalcemię (4). U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy (4). | Obserwacja pacjentów i odstawienie leku w przypadku zdarzeń niepożądanych. Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. |

Istotne potencjalne ryzyko

| Ryzyko | Dostępne informacje |
|--|---|
| Potencjalny szkodliwy wpływ na ciążę i płód | Należy wykluczyć ciążę przed rozpoczęciem leczenia ramiprylem i unikać zajścia w ciążę podczas leczenia. W przypadku stwierdzenia ciąży należy niezwłocznie odstawić ramipryl. Stosowanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży może wywołać uszkodzenie, a nawet zgon rozwijającego się płodu, w tym |

| | |
|-------------------------------------|--|
| | <p>niedociśnienie, niedorozwój czaszki u noworodka, bezmocz, odwracalną lub nieodwracalną niewydolność nerek oraz zgon. Zgłaszano także występowanie małowodzia, przypuszczalnie z powodu zaburzenia czynności nerek u płodu; małowodzie w tym przypadku było związane z przykurczem kończyn u płodu, deformacją twarzoczaszki i niedorozwojem płuc (3).</p> <p>Zgłaszano także przypadki wcześniactwa, opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego i występowanie przetrwałego przewodu tętniczego, choć nie jest jasne, czy te zdarzenia były spowodowane ekspozycją na inhibitor ACE. Wydaje się, że te działania niepożądane nie wynikały z narażenia na inhibitor ACE w macicy, ograniczonego do pierwszego trymestru. Należy o tym poinformować matki, których zarodki i płody będą narażone na inhibitory ACE tylko podczas pierwszego trymestru ciąży (3).</p> <p>Tiazydy przenikają przez barierę łożyska i są obecne we krwi pępowinowej. Z tego powodu nie należy stosować hydrochlorotiazydu w ciąży (stwierdzonej lub podejrzewanej), chyba że spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu/novorodka. Potencjalne czynniki ryzyka obejmują żółtaczkę u noworodków, małopłytkowość i działania niepożądane podobne do tych, które obserwowano u dorosłych (3).</p> |
| Zaburzenia czynności wątroby | <p>Z uwagi na to, że ramipryl jest metabolizowany głównie przez esterazy wątrobowe do związku czynnego terapeutycznie, ramiprylatu, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić znacznie podwyższone stężenie ramiprylu w osoczu. U tych pacjentów zaleca się zmniejszenie początkowej dawki. W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z występowaniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej, przechodzącej w piorunującą martwicę wątroby, co w niektórych przypadkach prowadziło do zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest znany. Pacjenci przyjmujący inhibitory ACE, u których rozwinie się żółtaczka lub nastąpi podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych powinni odstawić inhibitor ACE i zostać objęci odpowiednią obserwacją lekarską (3).</p> |
| Zaburzenia czynności nerek | <p>U pacjentów z chorobą nerek tiazydy mogą wywołać mocznicę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić kumulacja efektów działania substancji czynnych. W przypadku podejrzenia zaburzenia czynności nerek, na co może wskazywać zwiększenie stężenia azotu pozabiałkowego, konieczna jest dokładna ponowna ocena leczenia z rozważeniem odstawienia diuretyków (4).</p> |
| Neutropenia / agranulocytoza | <p>Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania wszelkich oznak zakażenia (np. ból gardła, gorączka), mogących świadczyć o neutropenii. Inny inhibitor ACE, kaptopryl, wywoływał agranulocytozę i depresję szpiku kostnego, co zdarzało się rzadko u pacjentów bez powikłań, natomiast częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza jeśli współwystępowały u nich choroby kolagenowo-naczyniowe, takie jak toczeń rumieniowaty układowy lub twardzina. Nie są dostępne wystarczające dane pochodzące z badań klinicznych, pozwalające na stwierdzenie, czy ramipryl wywołuje agranulocytozę w podobnym stopniu. Należy rozważyć monitorowanie parametrów morfologicznych krwi u pacjentów z chorobami kolagenowo-naczyniowymi, w szczególności jeżeli choroba przebiega z zaburzeniem czynności nerek. (3).</p> |

Ważne brakujące informacje

| Ryzyko | Dostępne informacje |
|--|--|
| Bezpieczeństwo i skuteczność ramiprylu Stosowanie hydrochlorotiazydu u dzieci i młodzieży | Nie zaleca się stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (4). |
| Stosowanie ramiprylu / hydrochlorotiazydu u kobiet karmiących piersią | Nie należy stosować ramiprylu podczas karmienia piersią. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej ramiprylu 10 mg nie wykrywa się ramiprylu ani metabolitów leku w mleku matki. Podanie dawek wielokrotnych może jednak powodować występowanie niewielkich stężeń w mleku matki, których nie można przewidzieć na podstawie pojedynczych dawek, dlatego kobiety przyjmujące ramipryl nie powinny karmić piersią (3). Stwierdzano niewielkie stężenia hydrochlorotiazydu w mleku matek, jednak uważa się, że nie stanowiły one zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią (3). |

VI.2.5 Podsumowanie działań mających na celu ograniczenie ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla wszystkich leków opracowano charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), zawierającą szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia, dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana uproszczonym językiem, jest dostępna w formie ulotki dla pacjenta. Działania określone w tych dokumentach to rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka.

Dla leku nie są dostępne dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka.

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

Ten punkt można wyłączyć z planu zarządzania ryzykiem, ponieważ nie przeprowadzono dodatkowych badań dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub przewidywanej skuteczności referencyjnego produktu leczniczego.

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

Tabela 2 Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

| Wersja | Data | Zagrożenia dla bezpieczeństwa | Uwagi |
|--------|------------------|--|-------------------|
| 01 | 17 lipca 2013 r. | Stwierdzone ryzyko 1. Obrzęk naczynioruchowy 2. Kaszel 3. Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne Potencjalne ryzyko | Wydanie pierwsze. |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <ol style="list-style-type: none">1. Potencjalny szkodliwy wpływ na ciążę i płód2. Zaburzenia czynności nerek3. Zaburzenia czynności wątroby4. Neutropenia / agranulocytoza <p>Brakujące informacje</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania ramiprylu / hydrochlorotiazydu u dzieci i młodzieży2. Bezpieczeństwo ramiprylu / hydrochlorotiazydu u kobiet karmiących piersią | |
|--|--|---|--|