

STRESZCZENIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmisartan Fair-med 20 mg, 40 mg, 80mg, tabletki
(Telmisartan)

Podmiot odpowiedzialny:

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstr. 13
22765 Hamburg
Germany

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Telmisartan Fair-med 20 mg, 40 mg, 80 mg, tabletki przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

SAMOISTNE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Samoistne nadciśnienie tętnicze to typ nadciśnienia bez dających się ustalić jednoznacznych przyczyn. Jest ono najbardziej rozpowszechnionym rodzajem nadciśnienia i dotyczy 95% wszystkich osób z nadciśnieniem tętniczym. Występuje zazwyczaj rodzinnie, prawdopodobnie jako wynik interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. Występowanie wzrasta wraz z wiekiem, u osób ze względnie dużym ciśnieniem tętniczym krwi w młodym wieku ryzyko następczego nadciśnienia tętniczego jest zwiększone. Nadciśnienie zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń mózgowych, sercowych i nerkowych [5].

W 2000 r. blisko miliard osób lub około 26% dorosłych na świecie chorowało na nadciśnienie tętnicze [6]. Często spotykane jest zarówno w krajach rozwiniętych (333 miliony) jak i rozwijających się (639 milionów) [7]. Jednakże, cechuje się dużym zróżnicowaniem w zależności od położenia geograficznego. Niskim wskaźnikiem tj. 3,4 % (u mężczyzn) i 6,8% (u kobiet) charakteryzują się rolnicze regiony Indii, wysokim zaś tj. 68,9% (u mężczyzn) i 72,5% (u kobiet) Polska [8]. Od 2013 r. stwierdzono nadciśnienie tętnicze u około 30-45% mieszkańców Europy [9]. Od 2006 r. nadciśnienie tętnicze dotknęło 76 milionów dorosłych Amerykanów (34% populacji), z czego największy odsetek dotyczy Afroamerykanów – 44% [10]. Występuje ono częściej u mężczyzn, zwłaszcza o niskim statusie społeczno-ekonomicznym [11].

Wzrasta występowanie wysokiego ciśnienia krwi u ludzi młodych [12]. Większość przypadków nadciśnienia tętniczego w grupie dzieci, szczególnie pomiędzy 9-12 lat, jest rezultatem choroby podstawowej. Poza otyłością, najczęstszą przyczyną nadciśnienia tętniczego (60-70%) u dzieci stanowią choroby nerek. 85-95% przypadków nadciśnienia tętniczego stwierdzonych u młodzieży stanowi nadciśnienie samoistne (pierwotne) [13].

Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi do wartości, które nie wiążą się z ryzykiem wystąpienia chorób serca, czy innych powikłań zdrowotnych. Leczenie może obejmować zmiany w diecie, wprowadzenie regularnych ćwiczeń fizycznych oraz przyjmowanie leków przeciw-nadciśnieniowych, w tym moczopędnych, beta-adrenolityków, antagonistów kanału wapniowego, rozszerzających naczynia, antagonistów adrenergicznych działających obwodowo i agonistów działających ośrodkowo.

ZAPOBIEGANIE CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYM

Samoistne nadciśnienie tętnicze stanowi czynnik ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (z ang. cardiovascular disease- CVD). Stąd istotne jest zrozumienie jego patofizjologii oraz metod leczenia. Wysokie ciśnienie tętnicze krwi (z ang. blood pressure-BP) zwiększa ryzyko CVD u milionów ludzi na całym świecie. Są dowody na to, że problem ten stale narasta. W ostatnim dziesięcioleciu, wskaźnik zachorowalności na udar mózgu wzrastał, a nachylenie spadku wskaźnika zachorowalności na chorobę wieńcową ustabilizowało się. Częstości występowania schyłkowej niewydolności nerek oraz niewydolności serca również wzrosły. Głównym czynnikiem przyczyniającym się do obserwowanych trendów jest niewłaściwa kontrola BP w populacji z nadciśnieniem tętniczym [14].

Samoistne nadciśnienie tętnicze jest zazwyczaj związane z zaburzeniami metabolicznymi i niewydolnością wielonarządową, przyczyniającymi się do zwiększenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od ciśnienia krwi.

Przerost lewej komory serca jest charakterystyczny dla nieleczonego bądź niewłaściwie leczonego, długotrwałego nadciśnienia tętniczego. Jest silnym wskaźnikiem przedwczesnych chorób sercowo-naczyniowych i śmierci. Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka udaru mózgu oraz coraz częściej rozpoznawanym głównym czynnikiem odpowiedzialnym za spadek zdolności poznawczych w wieku starszym. U pacjentów z chorobami nerek często występuje nadciśnienie tętnicze; u osób z nadciśnieniem tętniczym mogą rozwijać się choroby nerek. Związany z wiekiem spadek wielkości przesączania kłębuszkowego jest szybszy u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym. Funkcje nerkowe są zazwyczaj dobrze zachowane przez cały okres życia pacjentów z łagodnym do umiarkowanego, samoistnym nadciśnieniem tętniczym.

W 2000 r., oszacowano, że u 25% populacji dorosłych na świecie występowało nadciśnienie tętnicze, przewidziano wzrost do 29% w 2025 r. Ponad połowa populacji dorosłych w większości krajów świata, będzie miała nadciśnienie tętnicze w wieku 60 lat [15].

Istnieje ciągła zależność pomiędzy wartościami ciśnienia krwi a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, począwszy od wartości ciśnienia 115/75 mmHg. Zależność ta jest bardziej wyraźna dla udaru mózgu niż dla choroby wieńcowej i wzrasta z wiekiem. Ryzyko umieralności z powodu udaru mózgu bądź choroby niedokrwiennej serca podwaja się wraz ze wzrostem ciśnienia krwi o każde 20/10 mmHg [15].

Populacja z nadciśnieniem tętniczym to w większości osoby po 50 r.ż., i u tych osób, skurczowe ciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem przyczyniającym się do nasilenia chorób układu krążenia związanych z nadciśnieniem tętniczym [15].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Telmisartan należy do grupy leków zwanych antagonistami receptora angiotensyny II (z ang. angiotensin receptor blockers-ARBs). Angiotensyna, powstająca we krwi przy udziale enzymu konwertującego angiotensynę (angiotensin converting enzyme-ACE), wywiera działanie poprzez przyłączenie do receptorów angiotensyny obecnych w wielu tkankach, a przede wszystkim w komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Angiotensyna przyłączając się do receptorów powoduje skurcz komórek mięśni oraz zwężenie ściany naczynia (wazokonstrykcja), prowadząc do zwiększenia ciśnienia krwi (nadciśnienie tętnicze). Telmisartan działa poprzez łączenie się z receptorem angiotensyny. Poprzez jego zablokowanie, rozszerza naczynia krwionośne (wazodylatacja) i zmniejsza ciśnienie krwi. Telmisartan jest też stosowany w zapobieganiu zawałom serca oraz udarom mózgu u ludzi z predyspozycjami do tych schorzeń, takich jak cukrzyca.

Telmisartan wykazuje dużą lipofilność, przenikanie do tkanek, duże powinowactwo do receptora AT1 [16,17]. Badania kliniczne, mające na celu ocenę zmniejszenia ciśnienia krwi, przeprowadzone u ludzi z łagodnym do umiarkowanego samoistnym nadciśnieniem tętniczym, wykazały skuteczność telmisartanu równą takim inhibitorom ACE jak lizynopryl czy enalapryl, [18,19] antagonistom kanału wapniowego jak amlodypina [20] i beta-adrenolitykom jak atenolol [21].

Zazwyczaj skuteczna dawka telmisartanu wynosi 40-80 mg jeden raz na dobę. U niektórych chorych poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania substancji czynnej telmisartan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2 charakterystyki produktu leczniczego, jednak brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Brak jest również danych dotyczących stosowania produktu telmisartan u chorych po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Bezpieczeństwo stosowania telmisartanu w okresie ciąży nie zostało ustalone ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących stosowania tej substancji u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania. Nie należy rozpoczynać leczenia telmisartanem w czasie ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie telmisartanem należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu telmisartan w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w

szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa, szczególnie u noworodków i wcześniaków.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ciężkie niedociśnienie tętnicze	<ul style="list-style-type: none"> Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki. U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ciężką niewydolnością nerek 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem jeżeli występuje u niego lub kiedykolwiek występowało zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych jednej lub obu nerek).
Zaburzenia czynności wątroby	<ul style="list-style-type: none"> Nie wolno podawać produktu telmisartan chorym z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby, ponieważ telmisartan jest 	<ul style="list-style-type: none"> Telmisartan jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Telmisartan może być stosowany u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności. 	<p>wątroby dawka nie może być większa niż 40 mg jeden raz na dobę.</p>
<p>Zaburzenia czynności nerek (w tym ciężka niewydolność nerek)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dostępne jest ograniczone doświadczenie ze stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie • U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych takich jak telmisartan wpływających na ten układ było rzadko związane z ciężką niewydolnością nerek 	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagających dializoterapii zaleca się podawanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 20 mg. • Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. • Jeżeli telmisartan stosowany jest przez pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy.
<p>Posocznica (często zwana „zatruciem krwi”, będąca ciężkim zakażeniem z reakcją zapalną całego organizmu, mogąca prowadzić do śmierci)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany • Działanie niepożądane występujące rzadko do 1 na 	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i odstawić lek: Posocznica, nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>1000 pacjentów, ale są niezwykle ciężkie. Jeżeli nie jest leczone może zakończyć się zgonem.</p>	
<p>Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia • Działanie niepożądane występujące rzadko do 1 na 1000 pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> • U tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. • Pacjenci, u których występuje lub występowała cukrzyca powinni skonsultować się z lekarzem
<p>Interakcje z aliskirenem</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Równoczesne stosowanie telmisartanu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) • Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. • Jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren nie powinien przyjmować telmisartanu • Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania telmisartanu, jeśli przyjmuje leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi, w tym zawierające aliskiren.

Istotne potencjalne zagrożenia.

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zawał serca lub udar mózgu	Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u chorych z kardiomiopatią niedokrwinną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu.
Interakcje z litem	Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.
Rabdomioliza (patologiczny rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, który może prowadzić do upośledzenia funkcji nerek)	Należy rozważyć czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii: współistniejące zdarzenia, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).
Zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby u Japończyków	Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby lub zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat	Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania substancji czynnej telmisartan u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2 charakterystyki produktu leczniczego, jednak brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.
Pacjenci po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki	Brak jest danych dotyczących stosowania produktu telmisartan u chorych po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.
Bezpieczeństwo stosowania w ciąży (teratogenność, toksyczność dla płodu i noworodków)	Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży.

Ryzyko	Dostępne informacje
	<p>Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania. Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są wystarczające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.</p> <p>Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.</p> <p>Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego.</p>
Stosowanie w trakcie karmienia piersią	Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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

Nie dotyczy.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Nie dotyczy.