

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Toramide, 20 mg tablety, przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Obrzęk płuc

Obrzęk płuc występuje u około 1% do 2% populacji ogólnej. W grupie wiekowej od 40 do 75 lat mężczyźni są narażeni na większe ryzyko niż kobiety. Po ukończeniu 75. roku życia mężczyźni i kobiety są narażeni w takim samym stopniu. Częstość występowania obrzęku płuc zwiększa się z wiekiem i może osiągać około 10% populacji w wieku powyżej 75 lat (Patton WC. i wsp. 2000).

Hultgren HN., Marticorena EA. oceniali częstość występowania wysokościowego obrzęku płuc na podstawie badania ankietowego (kwestionariusza) przeprowadzonego wśród osób żyjących na wysokości 3750 metrów (12 303 stóp), w społeczności górniczej w La Oroya, Peru. Autorzy oszacowali, że częstość występowania ciężkich epizodów wysokościowego obrzęku płuc u osób dorosłych (0,6 procenta; 4/686) jest podobna do opisywanej przez innych autorów (zapadalność od 0,15 do 0,57 procent) w różnych częściach świata (Hultgren HN., Marticorena EA. 1978).

Obrzęk nerkowy

Obrzęk, białkomocznica i hipalbuminemia – to trzy główne objawy zespołu nerczycowego. Obrzęk nerkowy jest wynikiem pierwotnego zatrzymania soli. El Bakkali L. i wsp. opublikowali przegląd literatury na temat częstości występowania zespołu nerczycowego (ZN) u dzieci w Holandii w latach 2003–2006.

Zapadalność na ZN w tym okresie wynosiła 1,52/100 000 dzieci/rok. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosiła 3,88 roku, a średni wiek wynosił 5,08 roku. Zaobserwowano istotną różnicę w częstości występowania pomiędzy mężczyznami a kobietami (2,04 : 1). To prospektywne badanie dotyczące występowania ZN w Holandii wykazało zapadalność na poziomie 1,52 : 100 000 dzieci/rok – jest ona zbliżona do wskaźników zapadalności na całym świecie (El Bakkali L. i wsp. 2011).

Zapadalność na zespół nerczycowy wśród osób dorosłych wynosi trzy nowe przypadki na 100 000 każdego roku. Choroba nerek objawia się w ten sposób stosunkowo rzadko w porównaniu z zaburzeniami czynności nerek lub mikroalbuminurią będącymi powikłaniem chorób ogólnoustrojowych, takich jak cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze (Hull RP., Goldsmith DJA. 2008).

Obrzęk wątrobowy

Obrzęk często towarzyszy chorobom wątroby w związku ze zmniejszeniem wytwarzania białek osocza oraz spadkiem ciśnienia hydrostatycznego krwi. Wodobrzusze może występować niezależnie z powodu nadciśnienia wrotnego w przypadkach ciężkiej choroby wątroby i utrudnienia przepływu krwi przez żyłę wrotną.

Obrzęk kardiogeny

W zastoinowej niewydolności serca do obrzęku dochodzi w wyniku wzrostu ciśnienia w żyłach płucnych. Obraz kliniczny pacjenta jest uzależniony od skali i czasu trwania podwyższonego ciśnienia wewnątrznaczyniowego. Pojawia się nieznaczne przyspieszenie oddechu z poszerzeniem naczyń płucnych, co prowadzi do zmniejszenia podatności płuc i zwiększenia pracy związanej z oddychaniem. W ciężkim obrzęku płuc występuje obrzęk pęcherzyków płucnych i dróg oddechowych, gdy utrzymujące się podwyższone ciśnienie wewnątrznaczyniowe powoduje uszkodzenie połączeń zamykających pomiędzy komórkami wyściełającymi pęcherzyki płucne, a w efekcie – wydostawanie się płynu wraz z zawartością komórek i makrocząsteczkami (Nguyen TT i wsp. 2005).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Leczenie obrzęku obejmuje odwrócenie zaburzenia podstawowego (jeżeli jest to możliwe), ograniczenie spożycia sodu w diecie w celu zminimalizowania zatrzymania płynów, a zazwyczaj także stosowanie diuretyków. Takie podejście wskazuje na potrzebę określenia rozpoznania, a w odpowiednich przypadkach stosowanie metod nefarmakologicznych zamiast podawania diuretyków w pierwszej linii. Nie wszyscy pacjenci z obrzękami wymagają farmakoterapii; u niektórych pacjentów skuteczne jest

wystarczające ograniczenie podaży sodu (tj. do poziomu mniejszego niż ilość wydalana przez nerki) oraz uniesienie kończyn dolnych powyżej poziomu lewego przedsionka. Jednak u wielu pacjentów oprócz metod nefarmakologicznych, a w szczególności stałego ograniczenia podaży soli, konieczne jest zastosowanie diuretyków. Wybór diuretyku, droga jego podania i schemat dawkowania są uzależnione od choroby podstawowej, jej nasilenia, a także pilności problemu. Zasadnicze znaczenie ma znajomość farmakokinetyki i farmakodynamiki różnych leków.

Diuretyki wywierają swoje działanie w różnych punktach uchwytu w nerkach. Diuretyki pętlowe, takie jak furosemid, bumetanid, i torasemid, blokują transporter chlorku sodu-potasu w ramieniu wstępującym pętli Henlego, podczas gdy diuretyki tiazydowe blokują elektrooobojętny transporter chlorku sodu w dystalnym kanaliku krętym. Amilorid i triamteren blokują wierzchołkowe kanały sodowe w korowym kanaliku zbiorczym. Leki te w dużym stopniu wiążą się z albuminami (O'Brien JG. i wsp. 2005).

Zazwyczaj stosuje się diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid), lecz wchłanianie leków może być uzależnione od obrzęku ściany jelita, w związku z czym w opornych przypadkach zazwyczaj podaje się duże dawki diuretyków drogą dożylną. Często stosowane diuretyki są w większości związane z białkami, w związku z czym ich aktywność może być uzależniona od nasilonego białkomoczu po przefiltrowaniu przez kłębuszek nerkowy. W celu zwiększenia niewystarczającej odpowiedzi na diuretyki pętlowe często dołącza się do nich diuretyki tiazydowe lub diuretyki oszczędzające potas. Wykazują one działanie synergiczne pod względem dystalnego hamowania reabsorpcji sodu. (Hull RP., Goldsmith DJA. 2008).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Senzaki H. i wsp. oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania torasemidu u dzieci z przewlekłą niewydolnością serca (NS). U pacjentów z ubytkiem przegrody międzykomorowej torasemid istotnie poprawia geometrię i czynność lewej komory. Torasemid wykazuje również działanie oszczędzające potas oraz powoduje istotny wzrost stężenia aldosteronu w surowicy, co jest zgodne z mechanizmem działania tego leku jako inhibitora aldosteronu. Stężenie sodu i kwasu moczowego w surowicy nie ulega zmianie po zastosowaniu torasemidu.

Wniosek z badania: Torasemid można bezpiecznie stosować i wydaje się, że jest on skuteczny w leczeniu niewydolności serca u dzieci. Uzasadnione byłyby dalsze badania kliniczne w celu weryfikacji przedstawionych wyników (Senzaki H. i wsp. 2008).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<i>Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej</i>	Pacjentów otrzymujących diuretyki należy obserwować pod kątem oznak klinicznych zaburzeń elektrolitowych, hipowolemii lub azotemii przednerkowej. Nadmierna diureza może powodować odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi oraz potencjalnie zakrzepicę i zatorowość, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia wodno-elektrolitowe, hipowolemia lub azotemia przednerkowa, zaobserwowane zmiany w parametrach laboratoryjnych mogą obejmować hiper- lub hiponatremię, hiper- lub hipochloremię, hiper-	Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularne monitorowanie równowagi elektrolitowej, poziomu glukozy, kwasu moczowego, kreatyniny i lipidów we krwi. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	lub hipokaliemię, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej, a także zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi.	lecniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Powstawanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych. Zaburzenia dotyczące serca, krwi i naczyń krwionośnych. (<i>Powikłania zakrzepowo-zatorowe i zaburzenia krążenia</i>)	Te działania niepożądane są wtórną konsekwencją nadmiernego odwodnienia i zmniejszenia objętości krwi.	Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularne monitorowanie równowagi elektrolitowej. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
<i>Zmniejszenie liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi</i>	Opisywano pojedyncze przypadki zmniejszenia liczby płytek krwi, erytrocytów i/lub leukocytów we krwi obwodowej.	Podczas długotrwałego leczenia torasemidem zaleca się regularne monitorowanie parametrów morfologii krwi. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w charakterystyce produktu leczniczego oraz w ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Nie stwierdzono.	

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat (<i>Stosowanie u dzieci</i>)	Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku u dzieci. Senzaki H. i wsp. oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania torasemidu u dzieci z przewlekłą niewydolnością serca (NS). Wniosek z badania: Torasemid można bezpiecznie stosować i wydaje się, że jest on skuteczny w leczeniu niewydolności serca u dzieci. Uzasadnione byłyby dalsze badania kliniczne w celu weryfikacji przedstawionych wyników (Senzaki H. i wsp. 2008).
Stosowanie podczas ciąży i w okresie karmienia piersią	Nie określono bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży. Nie wiadomo, czy torasemid lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

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

Torasemid wprowadzono do praktyki medycznej w 1987 roku. W tak długim okresie poddano szczegółowej ocenie wszystkie aspekty stosowania torasemidu w praktyce medycznej, w tym w różnych populacjach oraz wskazaniach. Pozwoliło to również na zgromadzenie bardzo obszernej wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa tej substancji.

Firma Polpharma stwierdza, że torasemid charakteryzuje się dobrze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym na podstawie wieloletnich doświadczeń porejestacyjnych. W przypadku tych produktów stosuje się rutynowe działania służące ograniczeniu ryzyka.

Obecnie nie określono celów dotyczących planowania dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku ze zidentyfikowanymi zagrożeniami: istotnymi zidentyfikowanymi ryzykami i ważnymi brakującymi informacjami. Firma Polpharma obecnie nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

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

Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem wprowadzone na przestrzeni czasu

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-098-99-00-EN	3 listopada 2014 r.	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej Powikłania zakrzepowo-zatorowe i zaburzenia krążenia Zmniejszenie liczby erytrocytów,	Wprowadzenie początkowego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		leukocytów i płytek krwi <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nie stwierdzono. <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie u dzieci Stosowanie leku podczas ciąży i w okresie karmienia piersią	