

- **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Rimial 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg w postaci kapsułek twardych przeznaczone do publicznej wiadomości**

- **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Nadciśnienie to problem z zakresu zdrowia publicznego dotyczący >25% dorosłej populacji na całym świecie. Częstość jego występowania wzrasta z wiekiem, a u osób z prawidłowym ciśnieniem w wieku od 55 do 65 lat ryzyko wystąpienia tego schorzenia w późniejszym okresie życia wynosi 90%. Stwierdzono, że nadciśnienie jest głównym czynnikiem ryzyka śmiertelności i stanowi trzecią z kolei przyczynę straconych lat życia z uwzględnieniem niesprawności (Miranda RD. i wsp. 2008).

Nadciśnienie odgrywa główną rolę w etiologii choroby naczyń mózgowych, niedokrwiennej choroby serca oraz niewydolności serca i nerek. Leczenie nadciśnienia wiąże się z obniżeniem ryzyka udaru o około 40%, a ryzyka zawału mięśnia sercowego o około 15% (Whitworth JA. i wsp. 2003).

Pod względem powiązanych zgonów podwyższone ciśnienie tętnicze jest jednym z głównych behawioralnych i fizjologicznych czynników ryzyka, któremu przypisuje się 13% zgonów na całym świecie. Zgodnie z doniesieniami nadciśnienie jest czwartym z kolei czynnikiem wpływającym na przedwczesny zgon w krajach rozwiniętych i siódmym w krajach rozwijających się. Najnowsze raporty wskazują, że w 2000 r. na nadciśnienie chorował niemal 1 miliard osób dorosłych (ponad jedna czwarta światowej populacji), a do 2025 r. ta liczba prawdopodobnie wzrośnie do 1,56 miliarda. Wcześniejsze doniesienia również wskazują, że mamy do czynienia z szybkim wzrostem zachorowalności na nadciśnienie w krajach rozwijających się i że jest ono jedną z głównych przyczyn zgonu i niesprawności (JAPI 2013).

- **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Pacjenci leczeni blokerami kanału wapniowego (CCB), inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACE) lub dowolną inną klasą leków antyhipertensyjnych w monoterapii mogą nie osiągnąć pożądanych wartości ciśnienia tętniczego. Udowodniono, że terapia skojarzona CCB i inhibitorem ACE może wzmacniać działanie antyhipertensyjne tych dwóch klas leków, jednocześnie minimalizując występowanie zdarzeń niepożądanych. Skuteczne dawki substancji stosowanych w terapii skojarzonej mogą być niższe od tych podawanych w monoterapii (Miranda RD. i wsp. 2008). W związku z tym wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia zdecydowanie przemawiają za stosowaniem terapii skojarzonej jako sposobu na odpowiednie wyrównanie ciśnienia tętniczego, szczególnie u pacjentów wysokiego ryzyka, takich jak chorzy na cukrzycę. U pacjentów z cukrzycą chorych na nadciśnienie kombinację leków blokujących układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), takich jak inhibitory ACE i ARB z CCB lub niskimi dawkami diuretyków tiazydowych, uważa się za najlepszy wybór i połączenie wszystkich trzech klas jest wskazane jako racjonalna opcja leczenia dla pacjentów, u których nie uzyskuje się pożądanych wartości ciśnienia tętniczego po zastosowaniu podwójnej terapii skojarzonej (Fogari R. i wsp. 2012).

Najnowsze europejskie wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia przemawiają szczególnie za użyciem kombinacji inhibitora ACE / CCB, kiedy wymagany jest drugi lek antyhipertensyjny, zwłaszcza w niektórych podgrupach pacjentów (Mancia G. i wsp. 2013).

- **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Pomimo wyraźnych dowodów na większą skuteczność w zakresie obniżania ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania kombinacji różnych leków antyhipertensyjnych, im większa jest liczba zalecanych dawek na dobę, tym gorzej przestrzegane są zalecenia lekarskie. W przeglądzie badań, w którym elektronicznie monitorowano przestrzeganie zaleceń, było ono znacznie lepsze w przypadku leków podawanych raz lub dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowanymi 3 lub 4 razy na dobę (Claxton AJ. i wsp. 2001).

- **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

- **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
--------	---------------------	------------------------

Podwyższone stężenie elektrolitu – potasu (K⁺) - we krwi (<i>Hiperkaliemia</i>)	Inhibitory RAAS, takie jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), blokery receptora angiotensyny (ARB), antagoniści receptora aldosteronu (ARA) i bezpośrednie inhibitory reniny (DRI), są związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie w przypadku podawania w terapii skojarzonej. ACEI, ARB i DRI powodują wzrost stężenia potasu w surowicy, zakłócając stymulację wydzielania aldosteronu przez gruczoły nadnerczowe zależnego od angiotensyny II i zmniejszając przepływ krwi przez nerki i GFR w szczególnych grupach pacjentów. ARA zwiększają ryzyko hiperkaliemii poprzez blokowanie interakcji aldosteronu z jego receptorem, zmniejszając wydzielanie potasu przez nerki (Weir MR., Rolfe M. 2010; Muschart X. i wsp. 2014).	W trakcie długotrwałej terapii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Zbyt niskie ciśnienie tętnicze (<i>Niedociśnienie</i>)	Niedociśnienie nie jest specyficznym działaniem niepożądanym inhibitorów ACE: stanowi raczej rozszerzenie fizjologicznego działania tych leków, które występuje najczęściej wówczas, gdy u pacjenta następuje zmniejszenie objętości płynów ustrojowych. W przypadku niedociśnienia związanego z inhibitorem ACE sytuacja rozwija się w taki sposób, że opór obwodowy (a co za tym idzie – ciśnienie tętnicze) zależy od angiotensyny II. Po usunięciu angiotensyny II z tego równania hemodynamicznego może nastąpić gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego, dodatkowo nasilone przez działanie rozszerzającej naczynia bradykininy. Niedociśnienie związane z inhibitorem ACE może się objawiać po podaniu pierwszych dawek leku lub w dowolnym momencie w przebiegu terapii długotrwałej. Najlepszym rozwiązaniem w przypadku niedociśnienia obserwowanego w pierwszych dniach leczenia inhibitorem ACE jest zmniejszenie dawki lub okresowe przerwanie leczenia. Jeżeli niedociśnienie związane z inhibitorem ACE utrzymuje się dość długo (wiele dni), następuje znaczny spadek wskaźnika przesączania kłębuszkowego (GFR). Wówczas inhibitor ACE ulega akumulacji (w przypadku wielokrotnego podawania) i w tym procesie wymusza utrzymanie stałego niskiego poziomu ciśnienia tętniczego (Sica DA. 2004).	Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub bilirubiny	Przy powszechnym stosowaniu ramiprylu i innych inhibitorów ACE można zaobserwować zwiększoną częstotliwość występowania hepatotoksyczności. Z uwagi na możliwość wystąpienia przewlekłej ciężkiej żółtaczki cholestatycznej, marskości wątroby i zgonu spowodowanego niewydolnością wątroby po zastosowaniu inhibitorów ACE, zalecając ich stosowanie, należy rozważyć monitorowanie enzymów wątrobowych (Yeung E. i wsp. 2003; Douros A. i wsp. 2013).	Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Obrzęk głębokich warstw skóry właściwej lub tkanek podskórnych albo podśluzówkowych spowodowany przeciekiem z naczyń, obejmujący najczęściej usta, oczy i twarz, ale także inne części ciała, w tym błonę śluzową układu oddechowego i pokarmowego. (Obrzęk naczynioruchowy)	Obrzęk wywołany przez konwertazę angiotensyny (ACE) jest od dawna znaną niepożądaną reakcją na lek występującą w przypadku całej grupy inhibitorów ACE. Różnymi metodami oszacowano, że występuje on u 0,1-0,42% pacjentów przyjmujących inhibitor ACE. Najczęściej występuje w pierwszym roku leczenia inhibitorem ACE, ale może do niego dojść po wielu latach stosowania. U pacjentów mogą występować liczne epizody obrzęku naczynioruchowego spowodowanego przez ACE jeszcze zanim postawione zostanie rozpoznanie, a początkowo łagodne epizody mogą przechodzić w epizody cięższe, zagrażające życiu (Howarth D. 2013). Stwierdzono, że receptor angiotensyny II aktywuje kaskadę bradykininy-prostaglandyny-tlenku azotu, powodując wystąpienie działań niepożądanych ARB zależnych od bradykininy, takich jak obrzęk naczynioruchowy. Prawdziwy mechanizm pozostaje jednak w znacznym stopniu nieznanym. (Nair C. 2010) Pomimo że obrzęk naczynionerwowy i anafilaksja są dobrze udokumentowanymi działaniami niepożądanymi inhibitorów ACE, w literaturze medycznej istnieje bardzo niewiele doniesień dotyczących tych reakcji niepożądanych w przypadku ARB. (Kazim SF., Shahid M. 2010).	Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Spadek liczby krwinek białych (Leukopenia)	Rzadko obserwowano neutropenię/agranulocytozę, jak również małopłytkowość i niedokrwistość; donoszono także o zahamowaniu czynności szpiku kostnego. Zaleca się kontrolowanie liczby krwinek białych w celu wykrycia ewentualnej leukopenii. Częstsze monitorowanie zaleca się w początkowej fazie leczenia i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, osób ze współistniejącą kolagenozą (np. toczeniem rumieniowatym lub twardziną) i u wszystkich osób leczonych innymi produktami leczniczymi mogącymi powodować zmiany w obrazie krwi.	Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek) w wyniku stosowania podwójnej terapii blokującej RAS	Układ renina-angiotensyna (RAS) jest układem hormonalnym, który reguluje ciśnienie tętnicze i równowagę płynów. Działanie środków wpływających na RAS polega na obniżaniu ciśnienia tętniczego poprzez blokowanie różnych etapów układu renina-angiotensyna, a ich stosowanie w leczeniu nadciśnienia i jego powikłań zaleca wiele aktualnie obowiązujących wytycznych klinicznych. Leki wpływające na RAS obejmują inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), blokery receptora angiotensyny (ARB) i bezpośrednie inhibitory reniny. Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności wskazują, że podwójna terapia blokująca RAS nie zapewnia znacznych korzyści w ogólnej populacji pacjentów, chociaż istnieją dowody wskazujące, że niektóre podgrupy pacjentów mogą odnosić korzyści z tej podwójnej terapii blokującej RAS. (Sprawozdanie oceniające PRAC z 2014 r.)	Podwójnej terapii blokującej RAS nie należy rutynowo stosować w leczeniu niewydolności serca i nie jest ona zalecana w populacji ogólnej, chociaż może przynosić korzyści u niektórych pacjentów z objawami utrzymującymi się podczas stosowania monoterapii albo tych, którzy nie mogą oprócz tego stosować terapii alternatywnych, w tym potencjalnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową. Leczenie należy prowadzić wyłącznie pod nadzorem specjalisty i dokonywać uważnej i częstej kontroli czynności nerek, poziomu elektrolitów i ciśnienia tętniczego. (Sprawozdanie oceniające PRAC z 2014 r.) Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Niewydolność nerek w tym ostra niewydolność nerek	W trakcie terapii produktem Rimal istnieje ryzyko upośledzenia czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca lub po przeszczepie nerki.	Czynność nerek należy ocenić przed leczeniem i kontrolować podczas leczenia, korygując dawkowanie na podstawie uzyskanych wyników, zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii.
Stosowanie podczas ciąży	Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE (takimi jak ramipryl) w trakcie ciąży. Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania wysokich dawek amlodypiny. Leczenie w czasie ciąży jest zalecane jedynie wówczas, gdy nie ma innej, bezpieczniejszej alternatywy i gdy sama choroba stwarza większe zagrożenie dla matki i płodu.	Podmiot odpowiedzialny oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

• **Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Nie stwierdzono	

- **Brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u dzieci poniżej 6 roku życia	Bezpieczeństwo stosowania ramiprylu monitorowano w trakcie dwóch badań klinicznych z udziałem 325 dzieci i młodzieży w wieku 2-16 lat. Chociaż charakter i ciężkość występujących działań niepożądanych jest podobna do tych występujących u osób dorosłych, częstość następujących działań niepożądanych jest wyższa u dzieci. Ogólny profil bezpieczeństwa dla ramiprylu u dzieci nie różni się istotnie od profilu bezpieczeństwa u dorosłych.
Stosowanie podczas karmienia piersią	Ze względu na niewystarczające dostępne informacje dotyczące stosowania ramiprylu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania. W okresie karmienia piersią preferowane jest alternatywne leczenie produktami o lepiej ustalonych profilach bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka. Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia amlodypiną należy podejmować z uwzględnieniem korzyści dla dziecka z karmienia piersią i korzyści dla matki ze stosowania amlodypiny.

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

ChPL dla produktu Rimial 5 mg / 5 mg, 5 mg / 10 mg, 10 mg / 5 mg, 10 mg / 10 mg w postaci kapsułek twardych dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat sposobu stosowania leku, zagrożeń oraz zaleceń umożliwiających ograniczenie tych zagrożeń do minimum. Skrócona wersja ChPL, napisana niespecjalistycznym językiem, jest dostępna w formie ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania leku. Działania opisane w ChPL i ulotce są rutynowymi metodami 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**

- **Tabela:** Istotne wprowadzone zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
------------------	------	-------------	------------

PHVDRMP- RAM/AML-00- 00-EN	09.03.2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Hiperkaliemia Niedociśnienie Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub bilirubiny Obrzęk naczynioruchowy Spadek liczby krwinek białych Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek) w wyniku stosowania podwójnej terapii blokującej RAS Stosowanie podczas ciąży <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nie stwierdzono <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie podczas karmienia piersią	Pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)
PHVDRMP- RAM/AML-00- 01-EN	26.10.2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Hiperkaliemia Niedociśnienie Wzrost aktywności enzymów wątrobowych i/lub bilirubiny Obrzęk naczynioruchowy Spadek liczby krwinek białych Zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek) w wyniku stosowania podwójnej terapii blokującej RAS Niewydolność nerek w tym ostra niewydolność nerek Stosowanie podczas ciąży <u>Istotne potencjalne zagrożenia</u> Nie stwierdzono <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie u dzieci poniżej 6 roku życia Stosowanie podczas karmienia piersią	Realizacja wniosków o zmiany z wezwania Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (pismo nr UR.DRL.RLN.4000.0073-0076.2015.KM.4 ZF POLPHARMA podmiot odpowiedzialny SA). Teksty druków informacyjnych produktów zostały odpowiednio zaktualizowane.