

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Co-Lecalpin przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Nadciśnienie definiuje się na ogół jako ciśnienie tętnicze wyższe niż 140/90 mmHg.

Nadciśnienie dzieli się na nadciśnienie pierwotne lub nadciśnienie wtórne. Nadciśnienie pierwotne zwane także nadciśnieniem samoistnym nie ma określonej przyczyny, którą można poddać leczeniu w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie pierwotne występuje w ogromnej większości przypadków (ponad 90%) nadciśnienia i jest związane z jednoczesnym występowaniem czynników środowiskowych i genetycznych.

Ogółem na całym świecie na nadciśnienie cierpi jedna na pięć osób. Liczba chorych rośnie z wiekiem, co powoduje, że po 60. roku życia prawie połowę światowej populacji można zaklasyfikować jako osoby cierpiące na nadciśnienie.

Przed upływem 45. roku życia na nadciśnienie choruje więcej mężczyzn niż kobiet, jednak w późniejszym okresie odsetki chorych w obrębie obu płci ulegają wyrównaniu.

W skali globalnej najwyższym wskaźnikiem występowania nadciśnienia cechuje się populacja dorosłych osób rasy czarnej, co więcej, u tych osób choroba rozwija się wcześniej niż u osób rasy białej.

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

Skuteczność produktu leczniczego złożonego zawierającego enalapryl i lerkanidypinę została oceniona w dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem, którzy nie reagowali na leczenie lerkanidypiną w monoterapii lub enalaprylem w monoterapii. W każdym z dwóch badań pacjentów otrzymujących monoterapię podzielono na dwie grupy. W jednej grupie rozpoczęto terapię lekiem złożonym zawierającym enalapryl i lerkanidypinę, natomiast druga w dalszym ciągu otrzymywała tę samą monoterapię, która nie wywołała odpowiedzi na leczenie.

W pierwszym badaniu produkt leczniczy złożony obniżał ciśnienie skuteczniej niż lerkanidypina w monoterapii. Istotny spadek ciśnienia tętniczego wystąpił po dwóch tygodniach leczenia i utrzymywał się przez 12 tygodni badania. Co więcej, ciśnienie unormowało się u istotnie większego odsetka pacjentów przyjmujących lek złożony w porównaniu z grupą leczoną lerkanidypiną w monoterapii.

Zbliżone wyniki uzyskano w drugim badaniu, w którym lek złożony porównywano do enalaprylu w monoterapii. W odrębnej analizie podgrupy chorych w podeszłym wieku (powyżej 60 lat) zaobserwowano, że produkt leczniczy złożony spowodował istotne obniżenie ciśnienia rozkurczowego po 12 tygodniach, lecz zmiany w zakresie ciśnienia skurczowego były nieistotne.

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

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dostępne są ograniczone informacje dotyczące stosowania enalaprylu i lerkanidypiny u dzieci oraz u pacjentów, którzy w ostatnim czasie przeszli operację przeszczepienia nerki. Według obecnego stanu wiedzy zaburzenia czynności nerek powodują zwiększenie ekspozycji na enalapryl i enalaprylat w stopniu skorelowanym z nasileniem tych zaburzeń. Z tego powodu lek złożony zawierający enalapryl i lerkanidypinę jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się także zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Te dane mogą wskazywać, że w przypadku zaburzeń czynności nerek po przeszczepieniu, skuteczność produktu leczniczego złożonego wzrosłaby do poziomu toksycznego i nie uległaby zmniejszeniu. Nie zaleca się stosowania leku w tej populacji chorych. Częstość występowania nadciśnienia rośnie wraz z wiekiem, a zatem u dzieci jest ona niska. Z tego właśnie względu ta populacja jest uznawana za małą część populacji docelowej. Dopóki nie uda się zgromadzić i ocenić bardziej obszernych danych, stosowanie tej terapii u dzieci nie jest zalecane.

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

**Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja, reakcje rzekomoanafilaktyczne) oraz obrzęk naczynioworuchowy (obrzęk podobny do pokrzywki, lecz zlokalizowany w głębszych warstwach skóry lub błon śluzowych, np. gardła lub jelit)	<p>W rzadkich przypadkach u niektórych pacjentów występowały ciężkie reakcje alergiczne po przyjęciu inhibitorów ACE, w tym enalaprylu. Jedną z takich reakcji alergicznych jest obrzęk naczynioruchowy objawiający się obrzękiem tkanki podskórnej. Wystąpienie obrzęku w obrębie gardła może spowodować zgon i jest uznawane za stan wymagający pilnej interwencji lekarza. Obrzęk naczynioruchowy może ustąpić samoistnie; w niektórych przypadkach objawy pomaga złagodzić lek antyalergiczny. Obrzęk naczynioruchowy występuje częściej u pacjentów rasy czarnej.</p> <p>Gdy leki zawierające enalapryl są podawane pacjentom, którzy są w trakcie leczenia mającego na celu złagodzenie objawów alergii na ukąszenia owadów, pacjentom dializowanym lub poddawany aferezie LDL (z ang. low-density lipoprotein) (mechaniczne usuwanie niektórych toksyn z krwi), mogą wystąpić inne ciężkie reakcje alergiczne.</p>	Ciężkim reakcjom alergicznym można zapobiec poprzez unikanie stosowania leku złożonego z enalaprylu i lerkanidypiny u pacjentów z grupy ryzyka (informacja o leku zawiera opis poszczególnych czynników ryzyka). Stosowanie leku jest przeciwwskazane u pacjentów, u których w przeszłości wystąpił obrzęk naczynioworuchowy lub nadwrażliwość na substancje czynne zawarte w leku.
Choroba nerek (ostra niewydolność nerek)	<p>Istnieją doniesienia dotyczące pacjentów, u których podczas leczenia inhibitorami ACE, w tym enalaprylem, wystąpiła niewydolność nerek. Taka sytuacja może się zdarzyć zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka, do których należy ciężka niewydolność serca (serce nie jest w stanie tłoczyć odpowiedniej ilości krwi), stenoza tętnicy nerkowej (zwężenie światła tętnicy dostarczającej krew do nerki) lub jednoczesne leczenie diuretykami (lekami moczopędnymi).</p> <p>W rzadkich przypadkach niewydolność nerek obserwowano wówczas, gdy leki podobne do enalaprylu (inhibitory ACE) podawano w połączeniu z lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (leki</p>	W przypadku gdy czynność nerek jest kontrolowana, a ich niewydolność szybko zdiagnozowana i leczona, jest ona na ogół odwracalna.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	przeciwbólowe, np. ibuprofen). Prawidłowa czynność nerek warunkuje eliminację enalaprylu.	
Silne obniżenie ciśnienia tętniczego (objawowe niedociśnienie)	U niektórych pacjentów może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Do tej grupy należą pacjenci z hipowolemią, niewydolnością serca lub pacjenci przyjmujący kilka leków hipotensyjnych jednocześnie. Wskutek zbyt gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego u pacjentów cierpiących na chorobę niedokrwinną serca lub chorobę naczyń mózgowych (nagromadzenie się blaszki na wewnętrznych ścianach naczyń, które dostarczają krew do serca lub mózgu) może wystąpić zawał serca lub udar.	Ciśnienie należy kontrolować zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka, ponieważ umożliwia to odpowiednie dostosowanie dawki i uniknięcie nadmiernego spadku ciśnienia. Produkt leczniczy złożony zawierający enalapryl i lerkandypinę jest przeciwwskazany także u pacjentów z nieleczoną niewydolnością serca lub niestabilną dusznicą (ból lub ucisk w klatce piersiowej, który jest skutkiem choroby niedokrwiennej serca i może wystąpić nawet gdy pacjent pozostaje w spoczynku).

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zbyt wysoki poziom potasu we krwi (hiperkaliemia)	U niektórych pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano zwiększenie stężenia potasu we krwi. Większe ryzyko wystąpienia tego zjawiska występuje u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, chorych na cukrzycę lub pacjentów przyjmujących leki lub posiłki mogące powodować wzrost stężenia potasu we krwi (niektóre leki moczopędne, substytuty soli itp.). Zwiększenie stężenia potasu we krwi obserwowano także u niektórych pacjentów leczonych połączeniem dwóch lub większej liczby leków hipotensyjnych o zbliżonym mechanizmie działania, tj. inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (jednym z nich jest enalapryl).
Toksyczne działanie na wątrobę (hepatotoksyczność)	Zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia ciężkiej choroby wątroby wskutek stosowania inhibitorów ACE (w tym enalaprylu). Do pierwszych objawów należy żółtaczką (żółte zabarwienie skóry i białkówki oczu); choroba ta rozwija się szybko w miarę obumierania komórek wątroby, a w ciężkich przypadkach powoduje zgon.
Zmiana liczby komórek krwi (dyskrazje krwi)	Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano przypadki zmniejszenia liczby niektórych komórek krwi. Komórki te są odpowiedzialne za ochronę organizmu przed infekcjami, krzepnięcie i transport tlenu do tkanek. W niektórych przypadkach ryzyko wystąpienia tego zjawiska może być zwiększone. Należą do nich: stosowanie niektórych leków (leki hamujące czynność układu odpornościowego, lek stosowany w zaburzeniach rytmu serca o nazwie prokainamid itp.), zaburzenia czynności nerek lub niektóre choroby, w których układ odpornościowy atakuje inne komórki organizmu (tzw. choroby autoimmunologiczne).

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b>
Interakcje z innymi lekami, które mogą wpływać na eliminację enalaprylu/lerkanidypiny z organizmu (interakcje międzylekowe)	Doustne leki przeciwgrzybicze, niektóre antybiotyki (makrolidy) i leki przeciwwirusowe mogą zmniejszać tempo, w jakim organizm przetwarza i eliminuje lerkanidypinę, a tym samym zwiększać jej ilość w organizmie i wywoływać toksyczność. Lerkanidypina stosowana jednocześnie z cyklosporyną (lek stosowany w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu) może powodować zwiększenie jej stężenia w organizmie, a cyklosporyna może zwiększać ilość lerkanidypiny. Z kolei inne leki (np. leki przeciwdrgawkowe) mogą nasilać eliminację lerkanidypiny i osłabiać jej działanie.
Stosowanie podczas ciąży	Dane z badań, w tym informacje dotyczące kobiet w ciąży, które przyjmowały inhibitory ACE (leki z tej samej grupy co enalapryl) w okresie pierwszych 3 miesięcy ciąży są nierozstrzygające. Nie można jednak całkowicie wykluczyć szkodliwego działania produktu. Dowiedziano, że stosowanie inhibitorów ACE (leki z tej samej grupy co enalapryl) przez kobiety w ciąży po 3 miesiącu ciąży powoduje szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko (płód). Wpływ ten objawia się pogorszeniem czynności nerek, zmniejszeniem ilości płynu owodniowego (płyn, w którym znajduje się nienarodzone dziecko, sprzyjający jego rozwojowi), problemami z ukształtowaniem czaszki. Toksyczność może ujawnić się także w późniejszym okresie życia noworodka w postaci niewydolności nerek, niskiego ciśnienia tętniczego lub podwyższonego stężenia potasu w osoczu.
Zwiększone ryzyko zawału mięśnia sercowego u pacjentów, u których występuje choroba serca polegająca na zakłóceniu dopływu krwi do serca (zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z niedokrwioną chorobą serca)	U pacjentów, u których występuje choroba serca polegająca na zakłóceniu dopływu krwi do serca, nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może spowodować wystąpienie zawału serca. Działania te obserwowano podczas stosowania enalaprylu, dlatego można się ich spodziewać także podczas stosowania produktu złożonego zawierającego enalapryl i lerkanidypinę.

#### **Brakujące informacje**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
Stosowanie leku podczas karmienia piersią	Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na istnienie bardzo niskich stężeń enalaprylu i enalaprylatu w mleku kobiecym. Ich poziom wydaje się pozbawiony znaczenia klinicznego. Nie wiadomo, czy lerkanidypina przenika do mleka kobiecego.

#### **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 oraz 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 narzędzia minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych narzędzi minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Brak trwających i planowanych badań rejestracyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania enalaprylu i lerkanidypiny.

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

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
1.0	16-12-2014	<p><u>Zidentyfikowane</u>            Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaksja lub reakcje rzekomoanafilaktyczne) i obrzęk naczynioworuchowy            Ostra niewydolność nerek            Hiperkaliemia            Dyskrazje krwi            Objawowe niedociśnienie            Hepatotoksyczność            Zagrożenia związane ze stosowaniem produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży</p> <p><u>Potencjalne</u>            Zagrożenia związane ze stosowaniem produktu w pierwszym trymestrze ciąży</p> <p><u>Brakujące informacje</u>            Stosowanie u dzieci            Stosowanie leku podczas karmienia piersią</p>	Wersja pierwsza
2.0	15-05-2015	<p><u>Zidentyfikowane</u>            Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaksja lub reakcje rzekomoanafilaktyczne) i obrzęk naczynioworuchowy            Ostra niewydolność nerek            Hiperkaliemia            Dyskrazje krwi            Objawowe niedociśnienie            Hepatotoksyczność            Toksyczny wpływ na płód i noworodka związany ze stosowaniem produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży            Interakcje międzylekowe z induktorami i inhibitorami CYP3A4 oraz cyklosporyną</p> <p><u>Potencjalne</u>            Teratogenność związana ze</p>	<p>Wersja zaktualizowana po otrzymaniu Raportu Oceniającego (Dzień 70) w ramach procedury DK/H/2472/001-002/DC.            Zagrożenie dla bezpieczeństwa: „zagrożenia związane ze stosowaniem produktu w drugim i trzecim trymestrze ciąży” zmieniono na „toksyczny wpływ na płód i noworodka”.            Zagrożenie dla bezpieczeństwa: „zagrożenia związane ze stosowaniem produktu w pierwszym trymestrze ciąży” zmieniono na „teratogenność”.            Dodano zidentyfikowane istotne zagrożenie dla bezpieczeństwa „interakcje międzylekowe z induktorami i inhibitorami</p>

Wersja	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p>stosowaniem produktu w pierwszym trymestrze ciąży Zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z niedokrwioną chorobą serca</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Stosowanie leku podczas karmienia piersią</p>	<p>CYP3A4 oraz cyklosporyną”. Dodano potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa „zwiększone ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z niedokrwioną chorobą serca”. Usunięto brakujące informacje dotyczące stosowania enalaprylu i lerkandypiny u dzieci, ponieważ stosowanie produktu w tej populacji w związku z leczeniem nadciśnienia uznano za nieistotne.</p>
3.0	21-10-2015	<p><u>Zidentyfikowane</u> Ciężkie reakcje nadwrażliwości (anafilaksja lub reakcje rzekomoanafilaktyczne) i obrzęk naczynioruchowy Ostra niewydolność nerek Objawowe niedociśnienie</p> <p><u>Potencjalne</u> Hiperkaliemia Hepatotoksyczność Dyskrazje krwi Interakcje międzylekowe Stosowanie podczas ciąży Nasilone toksyczne działanie na układ krążenia u pacjentów z niedokrwioną chorobą serca</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Stosowanie leku podczas karmienia piersią</p>	<p>Streszczenie zagrożeń dla bezpieczeństwa zaktualizowano zgodnie z Raportem Oceniającym (Dzień 120) przesłanym przez RMS (DK/H/2472/001-002/DC).</p>