

## Part VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

Podczas opracowywania Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego DAMLOC, 5 mg, tabletki podmiot odpowiedzialny S-LAB Sp. z o.o. nie zidentyfikował żadnych istotnych ryzyk, które wymagałyby podjęcia dodatkowych aktywności pharmacovigilance. W związku z powyższym w okresie porejestacyjnym planowane są przez podmiot odpowiedzialny rutynowe aktywności pharmacovigilance, które na etapie wnioskowania o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego DAMLOC, 5 mg, tabletki ocenione zostały za wystarczające. Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy DAMLOC, 5 mg, tabletki jest lekiem generycznym, a w dossier rejestracyjnym udokumentowano jego istotne podobieństwo do leku referencyjnego, dla którego nie zidentyfikowano Streszczenia Planu Zarządzania Ryzykiem, część VI niniejszego RMP oparto wyłącznie na danych literaturowych, dossier rejestracyjnym [moduł 2.5] oraz danych ze stron europejskich agencji rejestracyjnych.

W momencie wykrycia nowych istotnych informacji dla bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego DAMLOC, 5 mg, tabletki odpowiednie rozdziały niniejszego Planu Zarządzania Ryzykiem zostaną zaktualizowane i w razie konieczności podjęte zostaną odpowiednie działania mające na celu minimalizację wykrytego ryzyka.

### **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego DAMLOC, 5 mg, tabletki**

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

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów w Polsce i z polskich danych epidemiologicznych wynika, że częstość występowania nadciśnienia waha się w granicach 29-44%. Najnowsze dane wskazują jednak, że nadciśnienie tętnicze dotyka 32% populacji Polski, a ciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane tylko u około 26% wszystkich pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Nadciśnienie tętnicze jest częstsze u mężczyzn niż u kobiet, a starsze populacja ma znacznie wyższe ciśnienie krwi niż osoby młodsze. Częstsze występowanie nadciśnienia jest obserwowane u osób o niższych dochodach, z niższym wykształceniem, wyższym indeksem masy ciała i u osób z zespołem metabolicznym.

Częstość występowania dławicy piersiowej w badaniach epidemiologicznych wzrasta gwałtownie z wiekiem u obu płci od 0,1-1% u kobiet w wieku 45-54 lata, do 10-15% u kobiet w wieku 65-74 lat oraz od 2-5% u mężczyzn w wieku 45-54 lat, do 10-20% u mężczyzn w wieku 65-74 lat. Oznacza to, że w większości krajów europejskich, 20-40 tysięcy osób na milion cierpi na dusznicę bolesną. Średnia częstość występowania dławicy Prinzmetalą waha się w populacji europejskiej od 4 do 15%.

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

Produkt leczniczy DAMLOC zawiera substancję czynną amlodypinę, która należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia. Lek Damloc jest wskazany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (nadciśnienia tętniczego) lub bólu w klatce piersiowej, zwanego dławicą piersiową, i jej rzadko występującej postaci zwanej dławicą piersiową typu Prinzmetalą. U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym lek rozszerza naczynia krwionośne tak,

że krew ma łatwiejszy przepływ. U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, lek Damloc ułatwia dopływ krwi do mięśnia sercowego zwiększając ilość dostarczanego tlenu, co w rezultacie zapobiega bólowi w klatce piersiowej.

- W badaniu wzięło udział 152 pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem samoistnym, amlodypinę podawano w dawce 5 do 10 mg/dobę przez 24 tygodni. Średnie tętnicze ciśnienie krwi, znacząco spadło z 123,9 +/- 0,6 na początku badania do 102,3 +/- 0,8 mm Hg, na koniec badania. [Kokot F et al, 1995, M.2.5.]
- W celu oceny skuteczności amlodypiny przeprowadzono badanie kliniczne u 20 pacjentów ze stabilną, przewlekłą dławicą piersiową. Amlodypinę podawano w dawce początkowej 5 mg raz na dobę, którą po 2 tygodniach zwiększono do 10 mg raz na dobę, jeśli u pacjenta nadal występował jeden atak dławicowy/tydzień. Po czterech tygodniach leczenia amlodypiną odnotowano znaczne zmniejszenie średniej liczby ataków duszniczy/tydzień. [Petkar S et al, 1994, M.2.5]
- 52 pacjentów z naczynioskurczową dławicą piersiową (typu Prinzmetalą) zostało poddanych badaniu. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej amlodypinę (10 mg) lub placebo codziennie przez 4 tygodnie. 24 pacjentów otrzymywało amlodypinę, a 28 pacjentów placebo. Liczba epizodów dusznicowych znacznie się zmniejszyła w porównaniu z placebo amlodypiny. [Chahine RA et al., 1993, M.2.5]

Amlodypina jest skuteczna i dobrze tolerowana przy stosowaniu pojedynczo lub w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu nadciśnienia i dławicy piersiowej.

### VI.2.3 Nieznane informacje dotyczące korzyści z leczenia

- *Ciąża:* Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, po zastosowaniu dużych dawek produktu. Stosowanie amlodypiny w ciąży jest możliwe tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.
- *Karmienie piersią:* Nie wiadomo, czy amlodypina jest wydzielana do mleka matki. Decyzję o kontynuowaniu/zaprzestaniu karmienia piersią lub kontynuowaniu/zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz leczenia amlodypiną dla matki.
- *Populacja pediatryczna:* Wpływ amlodypiny na ciśnienie krwi u pacjentów poniżej 6. roku życia nie jest znany.

### VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

- **Istotne zidentyfikowane ryzyka**

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
1. Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (znaczące zmniejszenie stężenia białych krwinek - leukocytopenia, mała liczba płytek krwi - małopłytkowość)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w stężeniu białych krwinek są bardzo rzadkie (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów).	Monitorowanie wczesnych objawów, takich jak: większa podatność na zakażenia objawiająca się bólem gardła i gorączką oraz krwawienia do tkanek, siniaki i spowolnione krzepnięcie

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		<p>krwi po zranieniu, co może sugerować wczesny rozwój zaburzeń krwi.</p> <p>Jeżeli pacjent ma takie objawy podczas stosowania DAMLOC, powinien on poinformować lekarza, który zadecyduje czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi oraz czy skierować pacjenta na badania krwi i na podstawie uzyskanych wyników, podejmie decyzję o ewentualnym przerwaniu stosowania leku.</p>
<p>2. Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)</p>	<p>To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenie nerwów może mieć różny stopień nasilenia od łagodnego uczucia mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnego uszkodzenia w najcięższych przypadkach. Wczesne objawy zwykle ustępują lub zmniejszają się po dostosowaniu dawki lub przerwaniu leczenia.</p>	<p>Monitorowanie wczesnych objawów, takich jak mrowienie i zaburzenia czucia.</p>
<p>3. Ciężkie zaburzenia serca, w tym zawał serca</p>	<p>Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów. Obejmują one ciężkie stany związane z nieregularnym biciem serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawału mięśnia sercowego.</p>	<p>U pacjentów z grupy ryzyka, np. po zawale mięśnia sercowego, lekarz może podjąć decyzję o nie przepisaniu produktu leczniczego DAMLOC, w związku z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony serca.</p>
<p>4. Zapalenie trzustki</p>	<p>Może dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból brzucha, który może promieniować do pleców. W ciężkich przypadkach, zapalenie trzustki może prowadzić do zgonu.</p>	<p>Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że ból brzucha występujący podczas leczenia produktem leczniczym DAMLOC może być związany z zapaleniem trzustki</p>

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		i powinien poinformować lekarza jeżeli wystąpi, aby zapobiec poważnym komplikacjom.
5. Ciężkie reakcje skórne jak obrzęk (obrzęk naczyńnioruchowy), rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona.	Może to być reakcja alergiczna i może dotyczyć mniej niż 1 na 10 000 pacjentów. Obrzęk zazwyczaj pojawia się wokół oczu i ust. Czasami obejmuje dłonie, stopy i gardło (w następstwie może on powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu). Mogą również wystąpić zmiany skórne takie jak pokrzywka lub zaczerwienie, które mogą być bolesne i swędzące. Zagrożająca życiu niedrożność dróg oddechowych może wystąpić w przypadku obrzęku gardła. Obrzęk może również wystąpić w jelitach, w takim przypadku, pacjenci mogą zgłaszać ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów). Ciężki obrzęk może ograniczyć światło jelit.	Pacjent powinien poinformować lekarza o trudnościach w oddychaniu lub przełykaniu, jak również o bólu brzucha, nudnościach i wymiotach w celu zapobiegania poważnym komplikacjom.
6. Depresja	Depresja może dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.	Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że taki objaw może wystąpić, natomiast pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli depresja wystąpi, aby zapobiec poważnym powikłaniom.
7. Zaburzenia widzenia (włączając podwójne widzenie)	Zaburzenia widzenia, włączając podwójne widzenie, mogą dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.	Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że takie objawy mogą wystąpić, natomiast pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli takie objawy wystąpią, aby zapobiec poważnym powikłaniom.
8. Duszność	Duszność może dotyczyć więcej niż 1 na 1000 pacjentów, ale nie więcej niż 1 na 100 pacjentów.	Pacjent powinien zostać poinformowany przez lekarza, że taki objaw może wystąpić, natomiast pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
		wystąpi duszność, aby zapobiec poważnym powikłaniom.

- Istotne potencjalne ryzyka**

Ryzyko	Co wiadomo (z uwzględnieniem przyczyny rozpatrywania ryzyka jako potencjalne)
9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych takie jak zapalenie wątroby, żółtaczkę, zwiększeni aktywności enzymów wątrobowych	Odnotowano rzadkie przypadki zapalenia wątroby i pojedyncze przypadki ostrej niewydolności wątroby, niektóre z nich śmiertelne, u pacjentów otrzymujących amlodypinę. Mechanizm nie został wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących amlodypinę, u których wystąpi żółtaczkę lub podwyższony poziom enzymów wątrobowych, leczenie powinno zostać przerwane i powinni oni pozostawać pod nadzorem lekarskim. Zalecenia dotyczące dawkowania nie zostały ustalone dla pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby; z tego względu u takich pacjentów należy zachować ostrożność przy doborze dawki, a leczenie powinno rozpocząć się od stosowania najniższych zalecanych dawek.
10. Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia amlodypiny we krwi	Niektóre leki (np. erytromycyna, która jest antybiotykiem lub ketokonazol stosowany w zakażeniach grzybiczych) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może nasilać jej działanie i działania niepożądane związane z jej stosowaniem. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.
11. Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego obniżenia stężenia amlodypiny we krwi	Brak danych na temat działania leków, które mogą nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca zwyczajnego - stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Z uwagi na możliwość osłabienia działania obniżającego ciśnienie krwi, amlodypina powinna być ostrożnie stosowana z tymi lekami.

- Brakujące informacje**

Ryzyko	Co wiadomo
12. Stosowanie amlodypiny podczas ciąży	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, po zastosowaniu dużych dawek produktu. Stosowanie amlodypiny w ciąży jest zalecane tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

<b>Ryzyko</b>	<b>Co wiadomo</b>
13. Stosowanie amlodypiny u dzieci poniżej 6. roku życia	Brak dostępnych danych. Lek DAMLOC należy stosować w nadciśnieniu tętniczym u dzieci i młodzieży w wieku od 6. do 17. roku życia.
14. Wpływ na płodność u mężczyzn	U niektórych pacjentów, leczonych antagonistami kanałów wapniowych, zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w plemnikach. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym z badań z udziałem szczurów nie wykazano wpływu amlodypiny na ich płodność. W innym badaniu na szczurach, którym podawano amlodypinę przez 30 dni w dawkach porównywalnych z człowiekiem w przeliczeniu na kg masy ciała, zaobserwowano spadek stężenia w niektórych hormonów, w tym testosteronu w osoczu krwi oraz obniżenie gęstości spermy i spadek liczby dojrzałych komórek rozrodczych.

#### **VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka**

Produkt leczniczy DAMLOC, 5 mg, tabletki zawiera Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL), która zapewnia lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom służby zdrowia szczegółowe informacje dotyczące stosowania leku, przedstawia ryzyka i zalecenia dotyczące ich minimalizacji. Skrócona wersja tej informacji jest przedstawiona prostszym językiem w formie ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania. Odpowiednie opracowanie, utrzymanie w stanie aktualnym niniejszych dokumentów oraz udostępnianie ich pacjentom z każdym opakowaniem leku, jak również fachowym pracownikom służby zdrowia, stanowi rutynowe narzędzie minimalizacji ryzyka.

Dla produktu leczniczego DAMLOC, 5 mg, tabletki w wersji 001.2014 RMP nie przewidziano żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia**

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny S-LAB Sp. zo.o. planuje uważnie monitorować wszystkie dostępne informacje na temat bezpieczeństwa stosowania amlodypiny za pomocą rutynowych narzędzi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

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

Wersja	Data	Zagrożenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
001.2014	11.04.2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyka:</u> 1. Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (znaczne zmniejszenie stężenia białych krwinek - leukocytopenia, mała liczba płytek krwi - małopłytkowość); 2. Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa); 3. Ciężkie zaburzenia serca, w tym zawał serca; 4. Zapalenie trzustki; 5. Ciężkie reakcje skórne jak obrzęk (obrzęk naczynioruchowy), rumień wielopostaciowy i zespół Stevena-Johnsona; 6. Depresja; 7. Zaburzenia widzenia (włączając podwójne widzenie); 8. Dusznność.</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyka:</u> 9. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych takie jak zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększeni aktywności enzymów wątrobowych; 10. Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia amlodypiny we krwi; 11. Potencjalne interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą prowadzić do znacznego obniżenia stężenia amlodypiny we krwi.</p> <p><u>Brakujące informacje:</u> 12. Stosowanie amlodypiny podczas ciąży; 13. Stosowanie amlodypiny u dzieci poniżej 6. roku życia; 14. Wpływ na płodność u mężczyzn.</p>	Brak