

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Asbima, przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

#### Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze lub wysokie ciśnienie krwi jest przewlekłą chorobą, w której ciśnienie skurczowe wynosi powyżej 140 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe przekracza 90 mmHg.<sup>1</sup>

Określono liczne czynniki ryzyka oraz czynniki rozwoju nadciśnienia tętniczego, takie jak wiek, rasa, dodatni wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego oraz czynniki genetyczne, niski poziom wykształcenia i status socjoekonomiczny, większa masa ciała, niski poziom aktywności fizycznej, psychospołeczne czynniki wywołujące stres, bezdech senny (zaburzenia oddychania podczas snu) oraz czynniki żywieniowe (w tym tłuszcze w diecie, duże spożycie sodu, małe spożycie potasu oraz nadmierne spożywanie alkoholu).<sup>2</sup>

Nadciśnienie tętnicze występuje bardzo często u osób starszych. Częstość jego występowania istotnie różni się w zależności od kraju -w państwach europejskich występuje częściej (44%) niż w Stanach Zjednoczonych (28%). Wśród osób w wieku poniżej 55 lat nadciśnienie tętnicze występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, jednak u kobiet w okresie pomenopauzalnym spotykane jest nieco częściej.<sup>3</sup>

W Wielkiej Brytanii wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze) jest jedną z najważniejszych przyczyn przedwczesnej chorobowości i śmiertelności, którym można zapobiec.<sup>4</sup>

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

#### Nadciśnienie tętnicze

Produkt złożony zawierający *amlodypinę i walsartan* zawiera dwie substancje o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach działania, w celu kontrolowania ciśnienia krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: amlodypina należy do grupy antagonistów wapnia, a walsartan do grupy leków będących antagonistami angiotensyny II (antagonistami receptora angiotensyny).

Leczenie nadciśnienia tętniczego obejmuje farmakoterapię rozpoczętą równocześnie ze zmianą stylu życia, jak i po niepowodzeniu uzyskania obniżenia ciśnienia tętniczego w wyniku samej zmiany stylu życia. Zmiany stylu życia należy wprowadzić u wszystkich pacjentów, u których jest to wskazane, również u tych, którzy wymagają jednoczesnego leczenia farmakologicznego. Zmiany stylu życia obejmują głównie zaprzestanie palenia papierosów, zmniejszenie masy ciała, obniżenie nadmiernego spożycia alkoholu, aktywność fizyczną oraz zmniejszenie ilości spożywanych tłuszczów i soli.

Podczas rozpoczynania i kontynuacji leczenia hipotensyjnego można rozważyć pięć głównych grup leków hipotensyjnych stosowanych w monoterapii lub w połączeniu: **tiazydowe leki moczopędne**,

<sup>1</sup>Yoon SS, Ostchega Y, Louis T. Recent trends in the prevalence of high blood pressure and its treatment and control, 1999--2008. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics; 2010, NCHS Data Brief no. 48.

<sup>2</sup>Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al: Heart Disease and Stroke Statistics--2009 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008

<sup>3</sup>FotoulaBabatsikou , AssiminaZavitsanou: Epidemiology of hypertension in the elderly, Health Science Journal®, Volume4, issue 1 (2010)

<sup>4</sup>Newcastle Guideline Development and Research Unit. National Clinical Guideline Centre. British Hypertension Society. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. August 2011

## **antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE), antagoniści receptora angiotensyny oraz leki beta-adrenolityczne.<sup>5</sup>**

Większość pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wymaga zastosowania połączenia dwóch lub więcej leków przeciwnadciśnieniowych w celu osiągnięcia zalecanych wartości ciśnienia tętniczego krwi, natomiast monoterapia jest skuteczna u stosunkowo małego odsetka pacjentów (20%-30%).

W oparciu o wyniki dwóch dużych przeprowadzonych badań klinicznych, najkorzystniejsze jest stosowanie połączenia **antagonisty receptora angiotensyny II (np. walsartan)** lub inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z **antagonistą wapnia (np. amlodypina)**, bądź antagonisty receptora angiotensyny II lub inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z lekiem moczopędnym.<sup>6</sup>

Aktualne wytyczne zalecają stosowanie połączenia dwóch leków hipotensyjnych o ustalonych dawkach, w postaci pojedynczej tabletki, ze względu na zmniejszenie liczby przyjmowanych dziennie tabletek, co korzystnie wpływa na przestrzeganie prawidłowego stosowania, które w przypadku chorych na nadciśnienie jest słabo przestrzegane, a także sprzyja szybszemu osiągnięciu odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego krwi.<sup>5</sup>

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

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan **u dzieci w wieku poniżej 18 lat** oraz we wskazaniu **–leczenie przelomu nadciśnieniowego**. W związku z tym nie wiadomo czy stosowanie takiego leczenia polegającego na podaniu obu leków będzie korzystne i bezpieczne w tych grupach pacjentów.

Brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan **u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepie nerki**.

Dostępne są bardzo ograniczone, ogólne dane kliniczne dotyczące **podawania** produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan **w pierwszym trymestrze ciąży**. Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i walsartan **w okresie karmienia piersią**.

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

#### **Ważne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwości zapobiegania</b>
Niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie tętnicze)	Niedociśnienie tętnicze może wystąpić najczęściej u pacjentów odwodnionych i (lub) z niedoborem soli lub w sytuacji, gdy stosowany jest jednocześnie inny lek przeciwnadciśnieniowy lub w przypadku przedawkowania.	Zaleca się wyrównanie tego typu zaburzeń przed rozpoczęciem leczenia oraz ścisły nadzór lekarski podczas rozpoczynania leczenia. W przypadku wystąpienia reakcji tego typu należy skonsultować się z lekarzem.

<sup>5</sup>Giuseppe Mancia, Guy De Backer. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypert 2007; 25:1751–1762.

<sup>6</sup>Samir G Mallat, Houssam S Itani, and Bassem Y Tanios: Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. Integr Blood Press Control. 2013; 6: 69–78.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
<p>Szkodliwe działanie na dziecko podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży (fetotoksyczność oraz toksyczne działanie na noworodka podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży)</p>	<p>Lek ten może wywierać szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko, jeżeli jest stosowany w ciąży.</p>	<p>Lek ten nie powinien być stosowany w ciąży oraz jest przeciwwskazany w drugim i trzecim trymestrze ciąży.</p>
<p>Zaburzenia serca i zgon u pacjentów, u których mięsień sercowy nie zapewnia prawidłowego przepływu krwi (zdarzenia sercowo-naczyniowe i zgon u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca)</p>	<p>W tej grupie pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń serca.</p>	<p>Nie należy stosować leku w tej grupie pacjentów.</p>
<p>Zaburzenia nerek u pacjentów ze zwężonym co najmniej jednym naczyniem krwionośnym doprowadzającym krew do nerek oraz wcześniej występującymi zaburzeniami nerek u pacjentów, u których mięsień sercowy nie zapewnia prawidłowego przepływu krwi, u pacjentów z zespołem, który może wystąpić w następstwie zawału serca oraz u pacjentów z podwójną blokadą układu hormonalnego, który reguluje ciśnienie krwi (zaburzenia czynności nerek u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, po przebytych zawałach mięśnia sercowego oraz podwójną blokadą układu renina-angiotensyna-aldosteron(RAA))</p>	<p>W tej grupie pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń nerek.</p>	<p>Nie należy stosować leku w tej grupie pacjentów.</p>

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwości zapobiegania</b>
Obrzęk tkanek płucnych u pacjentów z zaburzeniami czynności serca Obrzęk płuc u pacjentów z istniejącą wcześniej niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA	W tej grupie pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku tkanek płucnych.	Nie należy stosować leku w tej grupie pacjentów.
Duże stężenie potasu we krwi (hiperkaliemia)	U pacjentów przyjmujących lek może wystąpić zwiększone ryzyko dużego stężenia potasu we krwi w szczególności w sytuacji gdy jednocześnie przyjmowane są produkty mogące zwiększać stężenia potasu.	Należy wykonywać oznaczenie stężenia jonów we krwi w odpowiednich odstępach czasu.
Wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem litu (leku stosowanego w zaburzeniach psychicznych) (toksyczne działanie litu podczas jednoczesnego stosowania)	Istnieje zwiększone ryzyko toksycznego działania litu w wyniku zwiększenia stężenia litu we krwi w przypadku jednoczesnego stosowania Zagrożenia wynikające z toksyczności litu mogą objawiać się jako drżenie, drgawki lub śpiączka.	W przypadku konieczności jednoczesnego stosowania, należy uważnie monitorować stężenie litu we krwi.
Zaburzenia rytmu serca po jednoczesnym zastosowaniu dantrolenu (leku zwiotczającego mięśnie szkieletowe) (migotanie komór na skutek interakcji z dantrolenem)	Istnieje zwiększone ryzyko choroby serca u pacjentów stosujących oba leki. Pacjenci, u których występuje ryzyko migotania komór mogą doświadczyć objawów, takich jak ból w klatce piersiowej, zmęczenie, kołatanie serca oraz innych niespecyficznych dolegliwości lub mogą u nich nie wystąpić żadne objawy.	Nie zaleca się stosowania tego leku jednocześnie z dantrolenem.
Podwójna blokada hormonalnego układu regulującego ciśnienie tętnicze krwi (podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA))	Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hipotensji, zaburzeń czynności nerek lub dużego stężenia potasu we krwi podczas jednoczesnego stosowania z lekami mającymi wpływ na działanie tego układu hormonalnego.	Należy uważnie monitorować pacjenta podczas rozpoczynania leczenia oraz dokonać ponownej oceny leczenia po przeprowadzeniu badań u pacjenta.
Nietolerancja leku w tym nagły obrzęk tkanek skórnych (reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy)	Reakcja ta może wystąpić jako działanie niepożądane leku.	Należy rozważyć leczenie tym lekiem u pacjentów, u których w przeszłości miała miejsce taka reakcja. W przypadku wystąpienia tej reakcji należy zgłosić się po pomoc medyczną.

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwości zapobiegania</b>
Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwbólowymi i przeciwzapalnymi (interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ))	Jednoczesne stosowanie z NLPZ może zwiększać ryzyko zaburzeń czynności nerek, a także zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe (działanie zmniejszające ciśnienie krwi) leku, prowadząc do zmniejszenia skuteczności leczenia.	Jeżeli to możliwe należy unikać jednoczesnego stosowania. Jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie, należy monitorować czynność nerek podczas rozpoczynania leczenia oraz odpowiednie nawodnienie pacjenta.
Jednoczesne stosowanie z symwastatyną (lek stosowany w celu obniżenia stężenia tłuszczów w organizmie) (interakcja z symwastatyną)	Istnieje ryzyko zwiększenia narażenia na symwastatynę podczas jednoczesnego, wielokrotnego podawania dawek amlodypiny (leku obniżającego ciśnienie krwi)	Nie zaleca się stosowania u pacjentów przyjmujących wielokrotne dawki amlodypiny jednocześnie z symwastatyną w dawce większej niż 20 mg/dobę.
Jednoczesne stosowanie z innymi lekami, które mogą obniżać ciśnienie krwi (interakcja z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi)	Istnieje ryzyko nasilenia działania leku w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami obniżającymi ciśnienie krwi.	Należy wziąć pod uwagę inne leki mogące obniżać ciśnienie krwi.
Jednoczesne stosowanie innych leków mogących wpływać na metabolizm wątrobowy (interakcja z lekami mogącymi wpływać na działanie izoenzymu CYP3A4)	Istnieje ryzyko podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny (leku obniżającego ciśnienie krwi) z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy. Połączenie to może prowadzić do zmiany narażenia na amlodypinę.	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny z lekami wpływającymi na metabolizm wątrobowy. Może być wymagane monitorowanie stanu klinicznego oraz modyfikacja dawkowania.
Jednoczesne spożywanie soku grejpfrutowego (Interakcja z sokiem grejpfrutowym)	Jednoczesne podawanie amlodypiny (leku obniżającego ciśnienie krwi) oraz spożywanie grejpfruta lub soku grejpfrutowego nie jest zalecane z uwagi na nasilenie działania obniżającego ciśnienie krwi.	Nie zaleca się stosowania tego leku i jednoczesnego spożywania grejpfruta lub soku grejpfrutowego.

## Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Negatywny wpływ na płód (na jeden z etapów rozwoju dziecka przed urodzeniem) w wyniku stosowania leku w pierwszym trymestrze ciąży Działanie teratogenne (w wyniku stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży)	Istnieje potencjalne ryzyko szkodliwego wpływu na dziecko w wyniku stosowania antagonistów receptora angiotensyny II (leków stosowanych w celu obniżenia ciśnienia krwi) podczas ciąży. Ich stosowanie nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży i jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Brak jednoznacznych dowodów potwierdzających to działanie, jednakże nie można wykluczyć małego wzrostu ryzyka.
Negatywny wpływ na płodność (Toksyczność reprodukcyjna)	W oparciu o wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach istnieje ryzyko negatywnego wpływu na płodność w przypadku stosowania dużych dawek leku.

## Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 18 lat (bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 18 lat)	Lek nie jest wskazany do stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki (bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki)	Aktualnie nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepie nerki.
Ograniczone informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi i ostrymi zaburzeniami czynności jednego lub więcej układów lub narządów (bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w przełomie nadciśnieniowym)	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tego typu przypadkach.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania w okresie karmienia piersią (stosowanie w okresie karmienia piersią)	Brak dostępnych informacji dotyczących stosowania amlodypiny i walsartanu w okresie karmienia piersią. Jednakże, lek nie jest zalecany i wskazane jest zastosowanie leczenia zastępczego o lepiej poznanym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie karmienia piersią, w szczególności podczas karmienia piersią noworodków i wcześniaków.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym fachowym pracownikom służby zdrowia szczegółowych informacji na temat stosowania leku oraz ryzyka i zaleceń pozwalających je minimalizować. Skrócona wersja tych informacji, przedstawiona w sposób łatwy do zrozumienia, jest dostępna w postaci ulotki dla pacjenta. Działania opisane w tych dokumentach znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

Ten produkt leczniczy nie posiada dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

## VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy.

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

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku	Komentarze
1.0	08/12/2014	<b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Niedociśnienie tętnicze</li><li>• Fetotoksyczność oraz toksyczne działanie na noworodka podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży</li><li>• Zdarzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia czynności nerek i obrzęk płuc u pacjentów z niewydolnością serca</li><li>• Hiperkaliemia</li><li>• Toksyczne działanie litu podczas jednoczesnego stosowania</li><li>• Migotanie komór na skutek interakcji z dantrolenem</li><li>• Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)</li><li>• Obrzęk naczynioruchowy</li><li>• Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)</li></ul> <b>Istotne potencjalne ryzyko</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Toksyczność reprodukcyjna</li></ul>	Początkowa wersja planu zarządzania ryzykiem.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku	Komentarze
		<p><b>Brakujące informacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 18 lat</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepie nerki</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w przełomie nadciśnieniowym</li> <li>• Stosowanie w pierwszym trymestrze ciąży i w okresie karmienia piersią</li> </ul>	
1.1	23/10/2015	<p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niedociśnienie tętnicze</li> <li>• Fetotoksyczność oraz toksyczne działanie na noworodka podczas stosowania w drugim i trzecim trymestrze ciąży</li> <li>• Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zgon u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca</li> <li>• Zaburzenia czynności nerek u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, wcześniej występującymi zaburzeniami czynności nerek, niewydolnością serca, po przeżytym zawale mięśnia sercowego oraz podwójną blokadą układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)</li> <li>• Obrzęk płuc u pacjentów z istniejącą wcześniej niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA</li> <li>• Hiperkaliemia</li> <li>• Toksyczne działanie litu podczas jednoczesnego stosowania</li> <li>• Migotanie komór na skutek</li> </ul>	<p>Na podstawie wniosku odpowiednich władz rejestracyjnych Wielkiej Brytanii i Węgier proponowane zmiany dotyczące kwestii bezpieczeństwa zostały wzięte pod uwagę i odpowiednio zharmonizowane.</p>



Wersja dokumentu	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku	Komentarze
		<p>interakcji z dantrolenem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)</li> <li>• Reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy</li> <li>• Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)</li> <li>• Interakcja z symwastatyna</li> <li>• Interakcja z lekami przeciwnadciśnieniowymi</li> <li>• Interakcja z lekami mogącymi wpływać na działanie izoenzymu CYP3A4</li> <li>• Interakcja z sokiem grejpfrutowym</li> </ul> <p><b>Istotne potencjalne ryzyko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działanie teratogenne (w wyniku stosowania podczas pierwszego trymestru ciąży)</li> <li>• Toksyczność reprodukcyjna</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u dzieci w wieku poniżej 18 lat</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepie nerki</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w przełomie nadciśnieniowym</li> <li>• Stosowanie w okresie karmienia piersią</li> </ul>	