

## **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Co-Amlessa**

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

Ten lek o ustalonej dawce stosuje się w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (nadciśnienia). Wszystkie trzy substancje czynne pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie). Lek ten jest przeznaczony do stosowania, u pacjentów przyjmujących już te substancje czynne w dwóch lub więcej oddzielnych tabletkach.

Nadciśnienie lub wysokie ciśnienie tętnicze krwi to choroba, występująca u około 1 miliarda osób na całym świecie. Częstość występowania nadciśnienia w populacji wzrasta wraz ze starzeniem się ludności. W świecie uprzemysłowionym u około 25% ludzi występuje nadciśnienie. Choroba ta wraz z jej konsekwencjami jest uznawana za główną przyczynę śmierci.

Czynniki zwiększające ryzyko wysokiego ciśnienia tętniczego krwi to palenie, nadwaga, nawyki żywieniowe, takie jak zwiększona zawartość soli, tłuszczu i alkoholu w diecie, oraz występowanie u członków rodziny problemów związanych z wysokim ciśnieniem tętniczym, problemów sercowo-naczyniowych, cukrzycy lub podwyższonego stężenia lipidów we krwi.

Główne sposoby leczenia pozafarmakologicznego to rzucenie palenia, zmniejszenie masy ciała (oraz jej stabilizacja), ograniczenie nadmiernego spożywania alkoholu, ograniczenie spożywania soli, aktywność fizyczna, zwiększenie spożycia owoców i warzyw oraz ograniczenie przyjmowania tłuszczu nasyconych i tłuszczu w ogóle.

W przypadku leczenia farmakologicznego istnieje 5 głównych klas leków: leki moczopędne, antagoniści wapnia, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny i leki beta-adrenolityczne.

U osób z wysokim ciśnieniem krwi mogą również występować: cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, choroba serca lub naczyń krwionośnych, podwyższone stężenie lipidów we krwi oraz nadwaga. Osoby te mogą przyjmować leki na te choroby razem z lekami na wysokie ciśnienie tętnicze krwi.

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

Lek złożony o ustalonej dawce zawierający peryndopryl/indapamid/amlodypinę jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego pierwotnego u pacjentów, którzy już wcześniej byli leczeni peryndoprylem, indapamidem oraz amlodypiną w tych samych dawkach co w leku złożonym.

Od lat osiemdziesiątych XX wieku wiadomo, że leczenie przy zastosowaniu tylko jednego leku nie umożliwia uzyskania pożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi u większości pacjentów z nadciśnieniem, w szczególności u osób, u których występuje jego cięższą postać oraz tych, u których występują również inne choroby, jak cukrzyca lub niewydolność nerek. Aby unormować ciśnienie krwi, większość pacjentów wymaga przyjmowania więcej niż 2 leków przeciwnadciśnieniowych z uzupełniających się klas leków, a w niektórych badaniach średnia liczba leków niezbędnych do uzyskania docelowego ciśnienia tętniczego przekraczała 3.

Podawane w monoterapii peryndopryl, indapamid i amlodypina to leki dobrze tolerowane. W wielu przypadkach skojarzenie leków o uzupełniających się mechanizmach działania poprawia tolerancję poszczególnych leków. Być może najistotniejszą korzyścią wynikającą z kojarzenia leków, jeśli chodzi o bezpieczeństwo stosowania, jest możliwość ograniczenia występowania obrzęków obwodowych wskutek działania antagonistów kanałów wapniowych. Inhibitory konwertazy angiotensyny zmniejszają obrzęk nóg wywołany przez antagonistów kanałów wapniowych. Z kolei antagoniści kanałów wapniowych, w tym amlodypina, umożliwiają zmniejszenie częstości kaszlu związanego z leczeniem inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Terapia skojarzona z udziałem leków o uzupełniających się mechanizmach działania sprawia, że lek jest lepiej tolerowany przez pacjentów, którzy dzięki temu prawdopodobnie będą bardziej skłonni do stosowania zalecanych dawek. Stosowanie raz na dobę leków złożonych w postaci pojedynczej tabletki jest dla pacjentów łatwiejsze, ponieważ nie wymaga pamiętania o częstym przyjmowaniu większej ilości leków.

### ***VI 2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści z leczenia***

Peryndopryl, indapamid i amlodypina to substancje stosowane od lat. Przeprowadzono na ich temat liczne badania oraz uzyskano wiele informacji od pacjentów przyjmujących te leki. Zmiana terapii u

pacjentów przyjmujących te trzy leki w postaci dwóch lub trzech tabletek na terapię obejmującą wszystkie trzy substancje w jednej tabletkie nie powinna prowadzić do zmian w zakresie oczekiwanych korzyści oraz bezpieczeństwa. Dobrze zbadano pacjentów ze szczególnymi schorzeniami, jak choroba nerek, serca, wątroby, oraz pacjentów w podeszłym wieku i kobiety w ciąży. Brak badań dotyczących dzieci i młodzieży, jednakże ten lek nie jest przeznaczony dla tej grupy wiekowej, dlatego też nie należy go stosować u dzieci i młodzieży.

#### VI 2.4 Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

##### Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza	Możliwość zapobiegania
<b>Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie)</b>	U pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi peryndopryl i amlodypina powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych, dzięki czemu krew łatwiej przez nie przepływa. Indapamid zwiększa ilość moczu produkowaną przez nerki. Każda z substancji czynnych obniża ciśnienie krwi, a razem skutecznie kontrolują one jego poziom.	Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów. W razie znacznego spadku ciśnienia krwi należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Należy poinformować lekarza o jednoczesnym przyjmowaniu innych leków przeciwnadciśnieniowych.
<b>Kaszel</b>	Suchy kaszel pojawia się przy stosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (peryndoprylu) i ustępuje po przerwaniu leczenia. Leczenie można kontynuować, nawet jeżeli pacjent ma kaszel.	W razie wystąpienia suchego kaszlu należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jeżeli Co-Amlosa jest lekiem z wyboru, można go nadal podawać pomimo kaszlu.
<b>Problemy z wątrobą (niewydolność wątroby)</b>	W badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny, w tym peryndopryl, rzadko powodowały niewydolność wątroby. W przypadku niewydolności wątroby (problemów z wątrobą) istnieje ryzyko encefalopatii wątrobowej (choroby mózgu).	Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów. Lekarz może zalecić wykonywanie badań krwi w celu monitorowania stanu pacjenta (zaburzeń czynności wątroby). Należy zasięgnąć porady lekarza natychmiast po zaobserwowaniu takich objawów, jak nudności, zmęczenie, nadmierna senność, świąd lub żółte zabarwienie skóry, ból w okolicach jamy brzusznej albo objawów grypopodobnych.
<b>Zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek)</b>	Leki te mogą powodować pogorszenie czynności nerek, w szczególności u osób w podeszłym wieku, z chorobą nerek, ciężką postacią zastoinowej niewydolności serca (CHF) lub przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) albo diuretyki (leki moczopędne).	Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów. Należy poinformować lekarza o występowaniu innych problemów z sercem lub nerkami. Lekarz może zalecić wykonywanie badań moczu w celu monitorowania stanu pacjenta (niewydolności nerek).
<b>Reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, szyi, warg,</b>	Leki mogą powodować obrzęk naczyńioruchowy) głowy i	Tak, poprzez wczesne zaobserwowanie objawów.

<b>Ryzyko</b>	<b>Aktualna wiedza</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
<b>gardła (reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne)</b>	szyi, w tym języka, warg, oczu lub gardła. W przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny zachodzi większe niż w przypadku innych leków prawdopodobieństwo reakcji alergicznych. Na przykład znane są doniesienia dotyczące poważnych reakcji alergicznych u osób przyjmujących peryndopryl podczas dializy. Odnotowano również przypadki poważnych reakcji u pacjentów poddawanych odczulaniu w celu zmniejszenia odczynu alergicznego w razie użądlenia pszczoł i os	Należy zachować ostrożność, a jeżeli zaobserwowano objawy, takie jak świszczący oddech, obrzęk twarzy lub języka, intensywny świąd lub ostrą wysypkę przy wcześniejszej terapii inhibitorami konwertazy angiotensyny lub jeżeli którykolwiek z członków rodziny miał podobne objawy w innych okolicznościach (reakcja zwana obrzękiem naczynioruchowym), należy poinformować o tym lekarza.
<b>Zaburzenia równowagi jonów, takich jak sód, potas lub chlor (zaburzenia równowagi elektrolitowej)</b>	Praca organizmu wymaga odpowiednich ilości składników mineralnych. Zazwyczaj organizm reguluje tę równowagę samodzielnie, jednak przyjmowanie niektórych leków może wpływać na usuwanie tych składników, co może z kolei prowadzić do poważnych stanów.	Jeśli pacjent stosuje dietę z ograniczeniem soli lub substytutu soli zawierające potas, należy poinformować tym lekarza.
<b>Toksyczne działanie na płód po trzecim miesiącu ciąży lub podczas karmienia piersią (fetotoksyczność / stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży oraz toksyczne działanie podczas karmienia piersią)</b>	Nie zaleca się stosowania leku Co-Amlessa po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.	Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Lekarz zazwyczaj zaleci przerwanie stosowania leku Co-Amlessa przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci przyjmowanie innego leku.  Należy powiadomić lekarza o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Co-Amlessa jest przeciwwskazany u kobiet karmiących piersią. Lekarz może zalecić inny lek, jeśli pacjentka chce kontynuować karmienie piersią, zwłaszcza jeśli dziecko jest noworodkiem lub wcześniakiem. Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.
<b>Interakcje z substancjami wpływającymi na stężenie potasu i innych składników mineralnych we krwi</b>	Praca organizmu wymaga odpowiednich ilości składników mineralnych. Zazwyczaj organizm reguluje tę równowagę samodzielnie,	Podczas przyjmowania peryndoprylu wraz z lekiem moczopędnym ciśnienie tętnicze krwi może ulec nadmiernemu obniżeniu. Większe

Ryzyko	Aktualna wiedza	Możliwość zapobiegania
	jednak przyjmowanie niektórych leków może wpływać na usuwanie minerałów, co może z kolei prowadzić do poważnych schorzeń. Większe ryzyko zaburzeń równowagi elektrolitowej może również występować, gdy obok leków przyjmujemy suplementy składników mineralnych, które zmieniają równowagę elektrolitową.	prawdopodobieństwo takiej sytuacji występuje po rozpoczęciu przyjmowania peryndoprylu po raz pierwszy. Aby zmniejszyć ryzyko omawianej interakcji, lekarz może zalecić zmianę dawki leku, przepisać mniejszą dawkę peryndoprylu oraz (lub) uważnie monitorować stan pacjenta. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli ma małe lub wysokie stężenie potasu we krwi, jeśli przyjmuje lit lub diuretyki oszczędzające potas (spironolakton, triamteren), ponieważ ich przyjmowanie z lekiem Co-Amlessa jest niewskazane.
<b>Interakcje z niesteroidowymi lekami przeciwreumatycznymi (NLPZ) oraz lekami o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym</b>	W przypadku jednoczesnego przyjmowania niektórych leków istnieje ryzyko interakcji między nimi. Interakcje leków z NLPZ mogą osłabiać działanie obniżające ciśnienie tętnicze, a ponadto istnieje podwyższone ryzyko pogorszenia czynności nerek.	Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu innych leków. W przypadku jednoczesnego przyjmowania tych leków pacjent wraz z lekarzem muszą zwrócić większą uwagę na czynność nerek.
<b>Interakcje z lekami, które osłabiają pracę pewnych enzymów (CYP3A4) w wątrobie, w tym również z sokiem grejpfrutowym</b>	Interakcje te związane są przede wszystkim z obecnością amlodypiny w tym leku. Mogą one sprawiać, że metabolizm leków w organizmie będzie różnił się od zakładanego oraz zwiększać stężenie amlodypiny we krwi, w skutek czego może dochodzić do bardziej drastycznych spadków ciśnienia krwi lub innych działań niepożądanych.	Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich innych przyjmowanych obecnie lekach. Inne leki, a nawet sok grejpfrutowy, mogą mieć wpływ na działanie leku Co-Amlessa.
<b>Interakcje z lekami powodującymi nieregularne bicie serca lub arytmie (leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>)</b>	Zaburzenia równowagi elektrolitowej mogą same w sobie powodować nieregularne bicie serca. Przy jednoczesnym stosowaniu leków, które również powodują arytmie, istnieje podwyższone ryzyko poważnych arytmii.	Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich innych przyjmowanych obecnie lekach. Inne leki mogą mieć wpływ na działanie leku Co-Amlessa.
<b>Interakcja z litem</b>	Przy jednoczesnym przyjmowaniu litu oraz omawianego leku złożonego istnieje możliwość wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem litu ze względu na różny metabolizm leków.	Należy unikać stosowania leku Co-Amlessa z litem (przyjmowanym w leczeniu depresji).

## Istotne ryzyka potencjalne

Ryzyko	Aktualna wiedza
<b>Powodowanie wad płodu (teratogenność)</b>	Leku nie zaleca się we wczesnej ciąży i nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, gdyż może on poważnie zaszkodzić dziecku, jeżeli zostanie podany w tym okresie.
<b>Toksyczne działanie na płód w pierwszych trzech miesiącach ciąży (stosowanie w pierwszym trymestrze ciąży)</b>	Leku nie zaleca się we wczesnej ciąży, w okresie trzech pierwszych miesięcy ciąży.
<b>Objawy choroby Parkinsona, takie jak drżenie palców lub dłoni, nieprawidłowa postawa ciała, napięcie mięśni (parkinsonizm i choroba Parkinsona)</b>	U pacjentów leczonych tym lekiem może występować podwyższone ryzyko rozwoju choroby Parkinsona lub objawów podobnych do objawów tej choroby. Niektóre badania wykazały, że antagoniści kanałów wapniowych (leku również zawartego w omawianym produkcie) mogą sprzyjać rozwojowi choroby Parkinsona, natomiast inne badania wykazały, że mogą one nawet zapobiegać rozwojowi tej choroby.
<b>Odbiór wzrokowy rzeczy nieistniejących (omamy)</b>	U pacjentów leczonych peryndoprylem może występować podwyższone ryzyko wystąpienia omamów. Opisano kilka studiów przypadków z wykorzystaniem grupy leków na nadciśnienie o nazwie inhibitory konwertazy angiotensyny. Jednak omamy mogą również występować u osób nieprzyjmujących leków, dlatego też ich związek z inhibitorami konwertazy angiotensyny nie został na razie udowodniony.
<b>Nieprawidłowe lub nieuprawnione podanie leku (błędy w dawkowaniu)</b>	Ponieważ jest to nowy lek, istnieje ryzyko wystąpienia błędów w dawkowaniu. Należy uważnie stosować się do zaleceń lekarza oraz zawartych w ulotce informacyjnej. Lek należy stosować wyłącznie jako zamiennik w sytuacji, gdy pacjent jest już leczony peryndoprylem, indapamidem i amlodypiną. Po przejściu na tę jedno-tabletkową terapię nie należy jednocześnie przyjmować wcześniej stosowanych leków zawierających jako pojedyncze składniki (osobno) peryndopryl, indapamid i amlodypinę. Są one już zawarte w tej jednej tabletkie.
<b>Stosowanie leku różni się od sytuacji opisanej w ulotce informacyjnej (stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami)</b>	Istnieje niewielka możliwość przyjmowania leku w sposób inny niż opisany w ulotce informacyjnej (przyjmowanie leku w sytuacji, gdy pacjent nie jest wcześniej leczony peryndoprylem, indapamidem i amlodypiną w postaci oddzielnych tabletek). Należy uważnie stosować się do zaleceń lekarza oraz zawartych w ulotce informacyjnej. Lek należy stosować tylko jako zamiennik w sytuacji, gdy pacjent jest już leczony peryndoprylem, indapamidem i amlodypiną w postaci oddzielnych tabletek.

## Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Aktualna wiedza
<b>Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)</b>	Nie ustalono dotąd bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat), dlatego nie zaleca się jego stosowania u pacjentów w tej grupie wiekowej.
<b>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat)</b>	Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić czynność nerek, a podczas przyjmowania leku należy ją często kontrolować.

<b>Stosowanie u pacjentów z dużym stężeniem cukru (cukrzycą)</b>	Konieczne jest kontrolowanie stężenia cukru, w szczególności na początku leczenia. Należy zachować ostrożność, jeżeli pacjent przyjmuje metforminę (lek stosowany w leczeniu cukrzycy), ponieważ odnotowywano przypadki kwasicy mleczanowej (objawy takie, jak głęboki, przyspieszony oddech, ból w okolicach jamy brzusznej, osłabienie, nudności i wymioty).
<b>Stosowanie u osób z chorobami serca i naczyń krwionośnych</b>	Leku nie powinno się stosować u pacjentów ze zwężeniem aorty (zmniejszenie przepływu krwi z serca), niestabilną niewydolnością serca, po zawale serca oraz w szoku (zbyt niskie ciśnienie krwi oraz niedocieranie wystarczającej ilości krwi i tlenu do organów i tkanek). Stosując lek przy innych problemach z sercem, należy również zachować ostrożność.
<b>Stosowanie u pacjentów z różnych grup rasowych i (lub) etnicznych</b>	U pacjentów rasy czarnej przyjmujących peryndopryl (jedna z substancji zawartych w leku) ryzyko obrzęku naczynioruchowego (obrzęk twarzy, szyi, warg, gardła) jest większe niż u pozostałych pacjentów. Peryndopryl może wykazywać słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej.
<b>Brak danych dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania omawianego leku złożonego</b>	Indapamid (jedna z substancji w zawartych w leku) nie ma wpływu na metabolizm lipidów (cholesterolu) i węglowodanów. Badaniom nie poddano innych aspektów skuteczności długoterminowej.

#### ***VI 2.5 Streszczenie dotyczące dodatkowych środków minimalizacji ryzyka***

Omawiany środek minimalizacji ryzyka dotyczy następującego ryzyka:

<b>Środek minimalizacji ryzyka: edukacja fachowego personelu medycznego</b>
Cel i uzasadnienie: Poinformowanie przed wprowadzeniem leku do obrotu wszystkich lekarzy, którzy prawdopodobnie będą przepisywać / stosować lek złożony o ustalonej dawce peryndoprylu (2mg) / indapamidu (0,625 mg) / amlodypiny (5 mg) o potencjalnym występowaniu ryzyka oraz przekazanie im zaleceń / ograniczeń dotyczących przepisywania leku.
Główne środki minimalizacji ryzyka: Zapewnienie wszystkim lekarzom, którzy prawdopodobnie będą przepisywać / stosować lek złożony o ustalonej dawce peryndoprylu (2mg) / indapamidu (0,625 mg) / amlodypiny (5 mg) materiałów edukacyjnych dla fachowego personelu medycznego (instrukcji przepisywania leku).

#### ***VI 2.6 Planowany program badań po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu***

Nie planuje się badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

#### ***VI 2.7 Streszczenie zmian wprowadzonych w Planie Zarządzania Ryzykiem***

Nie dotyczy, jest to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem.