

CZĘŚĆ VI: Podsumowanie działań związanych z planem zarządzania ryzykiem produktu leczniczego

DuoRamix, Amlodypina+Ramipryl, (5 mg+5 mg), kapsułki, twarde

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego DuoRamix, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekłe wysokie ciśnienie tętnicze jest poważnym schorzeniem, występującym u 20% do 50% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dąbrowa 2011). Znacznie częstsze występowanie nadciśnienia odnotowano w Europie Wschodniej (około 65%) w porównaniu z Europą Zachodnią. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż kobiet oraz u osób w podeszłym wieku, występując u ponad 60% osób w wieku powyżej 65 lat (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na ciśnienie tętnicze wpływają czynniki genetyczne (wiek, rasa, płeć, uwarunkowania rodzinne) oraz czynniki behawioralne (palenie, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, nadmierne spożycie soli) (Lyra 2012). Samo wysokie ciśnienie nie powoduje występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jednakże, jeśli ciśnienie tętnicze jest wysokie przez dłuższy czas, może w różny sposób wywierać szkodliwy wpływ na organizm. Ogólnie, wysokie ciśnienie może prowadzić do uszkodzeń serca i naczyń krwionośnych, powodując wystąpienie ciężkich zaburzeń serca i naczyń, jak zawał serca, udar lub nawet śmierć (Bielecka-Dąbrowa 2011). Inne problemy związane z przewlekłym nadciśnieniem to uszkodzenie nerek prowadzące do ich niewydolności. Uważa się, że nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka śmierci na świecie, przyczyniając się szacunkowo do 7,5 miliona przypadków śmierci rocznie (13% wszystkich przypadków śmierci) (Reklaitiene 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- Aktualne (złote) standardy leczenia

Leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego jest procesem złożonym i dostosowanym indywidualnie do każdego pacjenta. Leczeniem pierwszego wyboru pacjentów z granicznymi prawidłowymi wartościami ciśnienia powinna być zmiana trybu życia, a ciśnienie tętnicze powinno być dokładnie monitorowane w celu oceny skuteczności zmiany trybu życia w obniżaniu ciśnienia (Ng 2012).

Wspólna Narodowa Komisja Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Wysokiego Ciśnienia Tętniczego Krwi (*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) zaleca osobom z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi zmianę trybu życia, w tym zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli i palenia tytoniu, spożywanie owoców i warzyw (JNC 2004). Farmakoterapia jest ogólnie zarezerwowana dla pacjentów, którzy reagują na zmianę trybu życia w stopniu niewystarczającym oraz pacjentów, u których konieczne jest niezwłoczne zastosowanie leków. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension- ESH*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology - ESC*) grupami terapeutycznymi produktów leczniczych, odpowiednimi do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego są leki znane jako moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, inhibitory ACE), antagoniści wapnia (antagoniści kanału wapniowego) oraz beta-adrenolityki. Zazwyczaj nie przepisuje się pojedynczego leku, lecz każdy produkt leczniczy może okazać się najlepszy w określonych warunkach (Fagard 2010). U znacznej większości pacjentów skuteczną kontrolę ciśnienia udaje się uzyskać jedynie za pomocą łącznego podawania co najmniej dwóch leków. Ponadto wykazano, że połączenie leków należących do którejkolwiek z dwóch grup terapeutycznych zwiększa zmniejszenie ciśnienia znacznie skuteczniej, niż podwojenie dawki

pojedynczego leku. Zalecane połączenia do leczenia pierwszego wyboru to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny, lub też antagonistą wapnia. U nie mniej niż 15% do 20% pacjentów do uzyskania kontroli ciśnienia krwi konieczne jest zastosowanie więcej niż dwóch leków. Jeśli konieczne jest zastosowanie trzech leków, zaleca się skojarzenie antagonisty układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i leku moczopędnego tiazydowego. Jednakże przy wyborze terapii zawsze konieczne jest rozważenie indywidualnych potrzeb pacjenta, jak też czynników ryzyka.

- Gdy produkt leczniczy jest zgodny z arsenałem terapeutycznym

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC zalecane połączenie leków przeznaczonych do leczenia w pierwszej kolejności pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny lub też antagonistą wapnia (Fagard 2010). Skuteczność i bezpieczeństwo różnych połączeń inhibitora ACE z antagonistą wapnia została potwierdzona w licznych badaniach. Komplementarne mechanizmy działania amlodypiny i ramiprylu przyczyniają się do uzyskania lepszej skuteczności w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi lekami, jak również bardziej korzystnego profilu bezpieczeństwa.

- Standard zastosowany do oceny leku: liczba pacjentów w badaniach kluczowych oraz schematy leczenia

W badaniu kluczowym porównywano łączne podawania amlodypiny i ramiprylu z monoterapią amlodypiną (Miranda 2008). Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym otrzymywali amlodypinę z ramiprylem 2,5 mg +2,5 mg lub amlodypinę 2,5 mg, po czym dawkę zwiększano na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi do 5 mg+5 mg, następnie 10 mg+10 mg (amlodypina i ramipryl) oraz 5 mg i następnie 10 mg (amlodypina). Z całkowitej liczby 222 pacjentów, którzy ukończyli badanie 117 pacjentów otrzymywało lek złożony o ustalonym składzie (*fixed dose combination* – FDC) [średnia dawka 7,60 mg+7,60 mg], a 105 pacjentów – monoterapię [średnia dawka 7,97 mg].

Niektóre inne badania porównywały amlodypinę i ramipryl stosowane w monoterapii do placebo lub innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi. Inne oceniały korzyści wynikające z połączenia amlodypiny i ramiprylu w stosunku do terapii pojedynczym lekiem.

W badaniu prowadzonym przez 4,9 roku, z udziałem 33 357 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, porównywano amlodypinę w dawkach 2,5 mg-10 mg/dobę lub lizynopryl w dawkach 10 mg-40 mg/dobę (inhibitor ACE) zastosowane w terapii pierwszego wyboru ze środkiem moczopędnym – chlortalidonem w dawkach 12,5 mg-25 mg/dobę (ALLHAT 2002).

W innym badaniu oceniano działanie amlodypiny u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą (w wieku 60-75 lat) (Kloner 2008). Przez 4 tygodnie pacjenci otrzymywali kwinapryl w dawce 20 mg/dobę oraz placebo lub losartan 50 mg/dobę oraz placebo, po czym (jeśli było to konieczne) dawki były zwiększane odpowiednio do 40 mg lub 100 mg. W 8 tygodniu dodano albo amlodypinę 5 mg/dobę albo placebo przez kolejne 12 tygodni, zwiększając dawkę do 10 mg/dobę w tygodniu 14, w przypadkach, gdy nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczność tej terapii oceniano u 411 pacjentów (amlodypina 211, placebo 200).

Jedno z badań, których przedmiotem był ramipryl objęło 642 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, którym podawano raz na dobę przez 12 tygodni felodypinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*extended release ER*; 2,5 mg), ramipryl (2,5 mg) lub felodypinę ER z ramiprylem (2,5 mg+2,5 mg) (Poisson 1996). Inne badanie wykonano z udziałem 9 297 pacjentów w wieku ponad 55 lat, ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, włączając wysokie ciśnienie tętnicze krwi (Yusuf 2000). Do standardowego leczenia trwającego pięć lat dodano ramipryl w dawce 10 mg/dobę lub placebo.

- Wyniki

Wyniki badania kluczowego wykazały, że poprawa ciśnienia tętniczego krwi była znacząco lepsza w przypadku produktu złożonego o ustalonym składzie, zawierającego amlodypinę i ramipryl, niż w przypadku monoterapii amlodypiną (Miranda 2008). Obydwa schematy leczenia były dobrze tolerowane.

Brak było istotnej różnicy w częstości zgonów ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu (ALLHAT 2002). Ponadto w badaniu, którego przedmiotem była amlodypina przeprowadzonym z udziałem pacjentów z wysokim ciśnieniem i cukrzycą, docelowe ciśnienie tętnicze osiągnięto u 27,5% pacjentów, kiedy amlodypinę dodano do monoterapii kwinaprylem lub losartanem, w porównaniu z 12,5%, kiedy dodano placebo (Kloner 2008).

W przypadku jednoczesnego stosowania ramiprylu i felodypiny zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było istotnie większe niż po zastosowaniu monoterapii felodypiną ER lub monoterapii ramiprylem (Poisson 1996). Także liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa w przypadku leczenia dwoma lekami niż monoterapii felodypiną ER lub ramiprylem. Ponadto w porównaniu z placebo ramipryl istotnie zmniejszał częstość incydentów zawału serca, udaru i śmierci, w przypadku dodania ich do terapii standardowej (Yusuf 2000).

- Dane postmarketingowe mające znaczenie dla skuteczności

Przegląd stron internetowych Agencji Rejestracyjnych i Europejskiej Agencji Leków, podobnie, jak aktualnych publikacji w literaturze naukowej nie doprowadziły do zidentyfikowania informacji na temat danych postmarketingowych, które mogłyby mieć znaczenie dla oceny skuteczności.

VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Brak wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa amlodypiny i ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę te informacje, nie należy stosować produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych, dotyczących amlodypiny liczba uczestniczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by można było ocenić, czy reagują oni na leczenie inaczej, niż pacjenci młodszy. Inne publikowane doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi. Zwykle należy zachować ostrożność wybierając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, zaczynając od najmniejszej dawki zalecanej z uwagi na większą częstość występowania przypadków zaburzenia czynności wątroby, nerek i serca oraz chorób współistniejących lub równoczesne stosowanie innych leków.

Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze szkodliwym wpływem na ciążę u zwierząt i ludzi, produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka ludzkiego, a dane na temat ramiprylu nie są jednoznaczne. Dlatego też produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u ludzi rasy czarnej, niż u innych ras.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (istotne zmniejszenie liczby krwinek białych)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w liczbie białych krwinek występują rzadko (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów).	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów oraz zwrócenie uwagi na częstsze niż zazwyczaj występowanie infekcji, bólu gardła i gorączki, które mogą wskazywać na wczesną fazę rozwoju zaburzeń krwi. Jeśli takie objawy wystąpią w okresie stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl, pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję, czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi. Lekarz może skierować pacjenta na badania krwi i na podstawie otrzymanych wyników przerwać stosowanie leku.
Wysokie stężenie potasu we krwi	Zwiększone stężenie potasu we krwi występuje często (może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jeśli stężenie potasu jest bardzo duże, mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, a w ciężkich przypadkach może to prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci.	Tak, poprzez monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Uszkodzenia nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenia nerwów mogą być różnorodne, od łagodnego mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnych zaburzeń, prowadzących do kalectwa występujących w najcięższych przypadkach. Objawy wczesne ustępują lub ulegają poprawie w następstwie dostosowania dawki lub przerwania leczenia.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów, jak mrowienie i zaburzenia czucia.
Ciężkie zaburzenia serca	Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Dotyczą ciężkich stanów związanych z zaburzeniami rytmu serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawałów serca.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie takich działań niepożądanych u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów z grupy ryzyka, na przykład po zawale serca, lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony serca.
Zapalenie trzustki	Może dotyczyć więcej niż 1 na 1 000	Nie zawsze można przewidzieć

	pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból żołądka, który może promieniować do pleców. W ciężkich przypadkach zapalenie trzustki może kończyć się śmiercią.	wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, pacjent powinien być świadomy, że ból żołądka w okresie leczenia produktem zawierającym amlodypinę i ramipryl może być związany z zapaleniem trzustki i w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom powinien poinformować lekarza o jego wystąpieniu.
Obrzęk (naczynioruchowy)	Może to być reakcja nadwrażliwości i może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Obrzęk występuje zwykle wokół oczu i warg. Może dotyczyć również dłoni, stóp i gardła (ten ostatni może utrudniać połykanie i oddychanie). Mogą również wystąpić zmiany skórne, jak pokrzywka i wyniosłe zmiany skórne otoczone rumieniową obwódką (bąble), które mogą być bolesne i swędzące. Jeśli obrzęk dotyczy gardła, może nastąpić zagrażająca życiu niedrożność dróg oddechowych. Obrzęk może również dotyczyć jelit, w takim przypadku u pacjentów może wystąpić ból w jamie brzusznej (z nudnościami albo wymiotami lub bez). Ciężki obrzęk może prowadzić do zwężenia światła jelita.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl, szczególnie, jeśli pacjent nie wie, że jest uczulony na amlodypinę lub ramipryl. Jednakże, pacjent powinien poinformować lekarza o problemach z oddychaniem lub połykaniem, podobnie jak o wystąpieniu bólu w jamie brzusznej, nudności i wymiotów, w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom.
Ostra niewydolność nerek	Może wystąpić częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów. Zazwyczaj może wystąpić u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) u pacjentów z innymi współistniejącymi schorzeniami, np. ze strony serca lub po przeszczepie nerki, którzy jednocześnie stosują amlodypinę i ramipryl.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów w grupie ryzyka lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony nerek.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi).	U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich nieprawidłowości dotyczących komórek krwi. Zaburzenia te to niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi. Częstość występowania tych wszystkich działań jest nieznana.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości.	Podobnie jak każdy lek amlodypina z ramiprylem mogą indukować wystąpienie reakcji nadwrażliwości u pacjentów wrażliwych. Zwykle reakcje te mają łagodny charakter, np. reakcje skórne (pokrzywka, wysypka, świąd), czasem jednak mogą one mieć ciężki przebieg, jak objawy ogólnoustrojowe, trudności w oddychaniu, obrzęk, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz niżej – Ciężkie zaburzenia skóry). Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości nie jest znana.
Zmniejszenie przepływu krwi w mózgu, mogące prowadzić do udaru.	U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju stanów związanych ze zmniejszonym przepływem krwi w mózgu, które mogą prowadzić do udaru. Częstość występowania tego działania nie jest znana.
Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby związane z zaburzeniami przepływu żółci lub śmiercią komórek wątroby.	Można przyjąć, że ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby mogą wystąpić przede wszystkim u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie amlodypiną i ramiprylem. Wczesne objawy mogą manifestować się zaczerwienieniem skóry lub białówek oczu, gorączką, dreszczami, uczuciem zmęczenia, utratą łaknienia, bólem żołądka, złym samopoczuciem. Częstość występowania ciężkich działań ze strony wątroby nie jest znana.
Ciężkie zaburzenia skóry (znane jako zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca).	U wrażliwych pacjentów może dojść do rozwoju ciężkich skórnych reakcji nadwrażliwości. Są one znane jako zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub pęcherzyca i mogą przejawiać się pokrywaniem się pęcherzami skóry, warg, oczu i narządów płciowych. Wczesne objawy to gorączka, objawy oczne oraz czerwone i sine plamy na skórze. W bardzo ciężkich przypadkach te działania niepożądane mogą prowadzić do śmierci. Częstość występowania ciężkich reakcji skórnych nie jest znana.
Możliwa interakcja amlodypiny z dantrolenem (wlew), mogąca prowadzić do wysokiego stężenia potasu we krwi.	Interakcję tę obserwowano po podaniu podobnych leków i wymaga ona dalszego potwierdzenia dla skojarzenia amlodypiny z ramiprylem. Jednakże, z uwagi na możliwe ryzyko wysokiego stężenia potasu we krwi mogące prowadzić do ciężkich zaburzeń serca, nie zaleca się stosowania amlodypiny równocześnie z dantrolenem.
Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi.	Niektóre leki (np. erytromycyna, będąca antybiotykiem, czy ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybami) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może prowadzić do nasilenia działania amlodypiny i zwiększenia działań niepożądanych tego leku. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.
Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia amlodypiny we krwi.	Brak jest danych na temat wpływu leków, które potencjalnie mogłyby nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, będąca antybiotykiem stosowanym w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca – stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Jednakże, z uwagi na możliwość osłabiania działania obniżającego ciśnienie krwi, stosowanie amlodypiny z tymi lekami wymaga zachowania ostrożności.
Możliwe ryzyko szkodliwego wpływu na ciążę w przypadku stosowania w okresie pierwszego	Istnieje ryzyko, że amlodypina z ramiprylem może mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko, jeśli są stosowane w pierwszym tryestrze ciąży. Jednakże wymaga

trymestru ciąży.	to dalszego potwierdzenia. Nie zaleca się stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl w okresie ciąży.
Błąd medyczny: pomylenie różnych mocy/ podanie niewłaściwej dawki.	Ryzyko pomylenia różnych mocy i podania niewłaściwej dawki jest niewielkie i może wystąpić raczej podczas przepisywania lub wydawania leku niż na etapie stosowania. Niemniej jednak jest ono do uniknięcia dzięki odpowiedniej wiedzy i dokładności personelu medycznego i farmaceuty. Podaniu niewłaściwej dawki zapobiega się poprzez odpowiednie oznakowanie, które umożliwia rozróżnienie mocy leku.

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

Nie dotyczy, ponieważ nie ustalono żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko dla produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (5 mg+5 mg), kapsułki twarde.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy, ponieważ nie zidentyfikowano konieczności badań rozwojowych odnośnie nadzoru bezpieczeństwa stosowania po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (5 mg+5 mg), kapsułki twarde.

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu Amlodypina+Ramipryl, (5 mg+5 mg), kapsułki twarde i nie dokonywano żadnych zmian w RMP.

DuoRamix, Amlodypina+Ramipryl, (5 mg+10 mg), kapsułki, twarde

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego DuoRamix, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekłe wysokie ciśnienie tętnicze jest poważnym schorzeniem, występującym u około 20% do 50% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dabrowa 2011). Znacznie częstsze występowanie nadciśnienia odnotowano w Europie Wschodniej (około 65%) w porównaniu z Europą Zachodnią. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż kobiet oraz u osób w podeszłym wieku, występując u ponad 60% osób w wieku powyżej 65 lat (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na ciśnienie tętnicze wpływają czynniki genetyczne (wiek, rasa, płeć, uwarunkowania rodzinne) oraz czynniki behawioralne (palenie, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, nadmierne spożycie soli) (Lyra 2012). Samo wysokie ciśnienie nie powoduje występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jednakże, jeśli ciśnienie tętnicze jest wysokie przez dłuższy czas, może w różny sposób wywierać szkodliwy wpływ na organizm. Ogólnie, wysokie ciśnienie może prowadzić do uszkodzeń serca i naczyń krwionośnych, powodując wystąpienie ciężkich zaburzeń serca i naczyń, jak zawał serca, udar lub nawet śmierć (Bielecka-Dabrowa 2011). Inne problemy związane z przewlekłym nadciśnieniem obejmują uszkodzenie nerek prowadzące do ich niewydolności. Uważa się, że nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka śmierci na świecie, przyczyniając się szacunkowo do 7,5 miliona przypadków śmierci rocznie (13% wszystkich przypadków śmierci) (Reklaitiene 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- Aktualne (złote) standardy leczenia

Leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego jest procesem złożonym i dostosowanym indywidualnie do każdego pacjenta. Leczeniem pierwszego wyboru pacjentów z granicznymi prawidłowymi wartościami ciśnienia powinna być zmiana trybu życia, a ciśnienie tętnicze powinno być dokładnie monitorowane w celu oceny skuteczności zmiany trybu życia w obniżaniu ciśnienia (Ng 2012).

Wspólna Narodowa Komisja Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Wysokiego Ciśnienia Tętniczego Krwi (*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) zaleca osobom z granicznymi wartościami ciśnienia krwi zmianę trybu życia, w tym zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli i palenia tytoniu, spożywanie owoców i warzyw (JNC 2004). Farmakoterapia jest ogólnie zarezerwowana dla pacjentów, którzy reagują na zmianę trybu życia w stopniu niewystarczającym oraz pacjentów, u których konieczne jest niezwłoczne zastosowanie leków. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension- ESH*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology - ESC*) grupami terapeutycznymi produktów leczniczych odpowiednimi do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego są leki znane jako moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, inhibitory ACE), antagoniści wapnia (antagoniści kanału wapniowego) oraz beta-adrenolityki. Zazwyczaj nie przepisuje się pojedynczego leku, lecz każdy produkt leczniczy może okazać się najlepszy w określonych warunkach (Fagard 2010). U znacznej większości pacjentów skuteczną kontrolę ciśnienia udaje się uzyskać jedynie za pomocą łącznego podawania co najmniej dwóch leków. Ponadto wykazano, że połączenie leków należących do którejkolwiek z dwóch grup terapeutycznych zwiększa zmniejszenie ciśnienia znacznie skuteczniej, niż podwojenie dawki pojedynczego leku. Zalecane połączenia do leczenia pierwszego wyboru to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo środek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny, lub też antagonistą wapnia. U nie mniej niż 15% do 20% pacjentów do uzyskania kontroli ciśnienia krwi konieczne jest zastosowanie więcej niż dwóch leków. Jeśli konieczne jest

zastosowanie trzech leków, zaleca się skojarzenie antagonisty układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i leku moczopędnego tiazydowego. Jednakże przy wyborze terapii zawsze konieczne jest rozważenie indywidualnych potrzeb pacjenta, jak też czynników ryzyka.

- Gdy produkt leczniczy jest zgodny z arsenałem terapeutycznym

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC zalecane połączenie leków przeznaczonych do leczenia w pierwszej kolejności u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny lub też antagonistą wapnia (Fagard 2010). Skuteczność i bezpieczeństwo różnych połączeń inhibitora ACE z antagonistą wapnia została potwierdzona w licznych badaniach. Komplementarne mechanizmy działania amlodypiny i ramiprylu przyczyniają się do uzyskania lepszej skuteczności w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi lekami, jak również bardziej korzystnego profilu bezpieczeństwa.

- Standard zastosowany do oceny leku: liczba pacjentów w badaniach kluczowych oraz schematy leczenia

W badaniu kluczowym porównywano łączne podawania amlodypiny i ramiprylu z monoterapią amlodypiną (Miranda 2008). Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym otrzymywali amlodypinę z ramiprylem 2,5 mg+2,5 mg lub amlodypinę 2,5 mg, po czym dawkę zwiększano na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi do 5 mg+5 mg, następnie 10 mg+10 mg (amlodypina/ramipryl) oraz 5 mg i następnie 10 mg (amlodypina). Z całkowitej liczby 222 pacjentów, którzy ukończyli badanie 117 pacjentów otrzymywało lek złożony o ustalonym składzie (*fixed dose combination* – FDC) [średnia dawka 7,60 mg+7,60 mg], a 105 pacjentów – monoterapię [średnia dawka 7,97 mg].

Niektóre inne badania porównywały amlodypinę i ramipryl stosowane w monoterapii do placebo lub innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi. Inne oceniały korzyści wynikające z połączenia amlodypiny i ramiprylu w stosunku do terapii pojedynczym lekiem.

W badaniu prowadzonym przez 4,9 roku, z udziałem 33 357 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, porównywano amlodypinę w dawkach 2,5 mg-10 mg/dobę lub lizynopryl w dawkach 10 mg-40 mg/dobę (inhibitor ACE) zastosowane w terapii pierwszego wyboru ze środkiem moczopędnym – chlortalidonem w dawkach 12,5mg -25 mg/dobę (ALLHAT 2002).

W innym badaniu oceniano działanie amlodypiny u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą (w wieku 60-75 lat) (Kloner 2008). Przez 4 tygodnie pacjenci otrzymywali kwinapryl w dawce 20 mg/dobę oraz placebo lub losartan 50 mg/dobę oraz placebo, po czym (jeśli było to konieczne) dawki były zwiększane odpowiednio do 40 mg lub 100 mg. Od 8 tygodnia dodano albo amlodypinę 5 mg/dobę albo placebo przez kolejne 12 tygodni, zwiększając dawkę do 10 mg/dobę w tygodniu 14, w przypadkach, gdy nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczność tej terapii oceniano u 411 pacjentów (amlodypina 211, placebo 200).

Jedno z badań, których przedmiotem był ramipryl objęło 642 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, którym podawano raz na dobę przez 12 tygodni felodypinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*extended release ER*; 2,5 mg), ramipryl (2,5 mg) lub felodypinę ER z ramiprylem (2,5 mg+2,5 mg) (Poisson 1996). Inne badanie wykonano z udziałem 9 297 pacjentów w wieku ponad 55 lat, ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, włączając wysokie ciśnienie tętnicze krwi (Yusuf 2000). Do standardowego leczenia trwającego pięć lat dodano ramipryl w dawce 10 mg/ dobę lub placebo.

- Wyniki

Wyniki badania kluczowego wykazały, że poprawa ciśnienia tętniczego krwi była znacząco lepsza w przypadku produktu złożonego o ustalonym składzie, zawierającego amlodypinę i ramipryl niż w

przypadku monoterapii amlodypiną (Miranda 2008). Obydwa schematy leczenia były dobrze tolerowane.

Brak było istotnej różnicy w częstości zgonów ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu (ALLHAT 2002). Ponadto w badaniu, którego przedmiotem była amlodypina przeprowadzonym z udziałem pacjentów z wysokim ciśnieniem i cukrzycą, docelowe ciśnienie tętnicze zostało osiągnięte u 27,5% pacjentów, kiedy amlodypinę dodano do monoterapii kwinaprylem lub losartanem, w porównaniu z 12,5%, kiedy dodano placebo (Kloner 2008).

W przypadku jednoczesnego stosowania ramiprylu i felodypiny zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było istotnie większe niż po zastosowaniu monoterapii felodypiną ER lub monoterapii ramiprylem (Poisson 1996). Także liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa w przypadku leczenia dwoma lekami niż monoterapii felodypiną ER lub ramiprylem. Ponadto w porównaniu z placebo ramipryl istotnie zmniejszał częstość incydentów zawału serca, udaru i śmierci, w przypadku dodania ich do terapii standardowej (Yusuf 2000).

- Dane postmarketingowe mające znaczenie dla skuteczności

Przegląd stron internetowych Agencji Rejestracyjnych i Europejskiej Agencji Leków, podobnie, jak aktualnych publikacji w literaturze naukowej nie doprowadziły do zidentyfikowania informacji na temat danych postmarketingowych, które mogłyby mieć znaczenie dla oceny skuteczności.

VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Brak wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa amlodypiny i ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę te informacje, nie należy stosować produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18.

W badaniach klinicznych, dotyczących amlodypiny liczba uczestniczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by można było ocenić, czy reagują oni na leczenie inaczej, niż pacjenci młodszy. Inne publikowane doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi. Zwykle należy zachować ostrożność wybierając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, zaczynając od najmniejszej dawki zalecanej z uwagi na większą częstość występowania przypadków zaburzenia czynności wątroby, nerek i serca oraz chorób współistniejących lub równoczesne stosowanie innych leków.

Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze szkodliwym wpływem na ciążę u zwierząt i ludzi, produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka ludzkiego, a dane na temat ramiprylu nie są jednoznaczne. Dlatego też produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u ludzi rasy czarnej, niż u innych ras.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (istotne zmniejszenie liczby krwinek białych)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w liczbie białych krwinek występują rzadko (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów).	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów oraz zwrócenie uwagi na częstsze niż zazwyczaj występowanie infekcji, bólu gardła i gorączki, które mogą wskazywać na wczesną fazę rozwoju zaburzeń krwi. Jeśli takie objawy wystąpią w okresie stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl, pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję, czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi. Lekarz może skierować pacjenta na badania krwi i na podstawie otrzymanych wyników przerwać stosowanie leku.
Wysokie stężenie potasu we krwi	Zwiększone stężenie potasu we krwi występuje często (może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jeśli stężenie potasu jest bardzo wysokie, mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, a w ciężkich przypadkach może to prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci.	Tak, poprzez monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Uszkodzenia nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenia nerwów mogą być różnorodne, od łagodnego mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnych zaburzeń, prowadzących do kalectwa występujących w najcięższych przypadkach. Objawy wczesne ustępują lub ulegają poprawie w następstwie dostosowania dawki lub przerwania leczenia.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów, jak mrowienie i zaburzenia czucia.
Ciężkie zaburzenia serca	Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Dotyczą ciężkich stanów związanych z zaburzeniami rytmu serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawałów serca.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie takich działań niepożądanych u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów z grupy ryzyka, np. po zawale serca, lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony serca.
Zapalenie trzustki	Może dotyczyć więcej niż 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból żołądka, który może promieniować do pleców. W ciężkich	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, pacjent powinien być świadomy, że ból

	przypadkach zapalenie trzustki może kończyć się śmiercią.	żołądka w okresie leczenia produktem zawierającym amlodypinę i ramipryl może być związany z zapaleniem trzustki i w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom powinien poinformować lekarza o jego wystąpieniu.
Obrzęk (naczynioruchowy)	Może to być reakcja nadwrażliwości i może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Obrzęk występuje zwykle wokół oczu i warg. Może dotyczyć również dłoni, stóp i gardła (ten ostatni może utrudniać połykanie i oddychanie). Mogą również wystąpić zmiany skórne, jak pokrzywka i wyniosłe zmiany skórne otoczone rumieniową obwódką (bąble), które mogą być bolesne i swędzące. Jeśli obrzęk dotyczy gardła może nastąpić zagrażająca życiu niedrożność dróg oddechowych. Obrzęk może również dotyczyć jelit, w takim przypadku u pacjentów może wystąpić ból w jamie brzusznej (z nudnościami albo wymiotami lub bez). Ciężki obrzęk może prowadzić do zwężenia światła jelita.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl, szczególnie, jeśli pacjent nie wie, że jest uczulony na amlodypinę lub ramipryl. Jednakże, pacjent powinien poinformować lekarza o problemach z oddychaniem lub połykaniem, podobnie jak o wystąpieniu bólu w jamie brzusznej, nudności i wymiotów, w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom.
Ostra niewydolność nerek	Może wystąpić częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów. Zazwyczaj może wystąpić u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) u pacjentów z innymi współistniejącymi schorzeniami, np. ze strony serca lub po przeszczepie nerki, którzy jednocześnie stosują amlodypinę i ramipryl.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów w grupie ryzyka lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony nerek.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi).	U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich nieprawidłowości dotyczące komórek krwi. Zaburzenia te to niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi. Częstość występowania tych wszystkich działań jest nieznana.
Ciężkie reakcje nadwrażliwości.	Podobnie jak każdy lek amlodypina z ramiprylem mogą indukować wystąpienie reakcji nadwrażliwości u pacjentów wrażliwych. Zwykle reakcje te mają łagodny charakter, np. reakcje skórne (pokrzywka, wysypka, świąd), czasem jednak

	<p>mogą one mieć ciężki przebieg, jak objawy ogólnoustrojowe, trudności w oddychaniu, obrzęk, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz niżej – Ciężkie zaburzenia skóry). Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości nie jest znana.</p>
<p>Zmniejszenie przepływu krwi w mózgu, mogące prowadzić do udaru.</p>	<p>U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju stanów związanych ze zmniejszonym przepływem krwi w mózgu, które mogą prowadzić do udaru. Częstość występowania tego działania nie jest znana.</p>
<p>Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby związane z zaburzeniami przepływu żółci lub śmiercią komórek wątroby.</p>	<p>Można przyjąć, że ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby mogą wystąpić przede wszystkim u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie amlodypiną i ramiprylem. Wczesne objawy mogą manifestować się zażółceniem skóry lub białkówek oczu, gorączką, dreszczami, uczuciem zmęczenia, utratą łaknienia, bólem żołądka, złym samopoczuciem. Częstość występowania ciężkich działań ze strony wątroby nie jest znana.</p>
<p>Ciężkie zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca.</p>	<p>U pacjentów wrażliwych może dojść do rozwoju ciężkich skórnych reakcji nadwrażliwości. Są one znane jako zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub pęcherzyca i mogą przejawiać się pokrywaniem się pęcherzami skóry, warg, oczu i narządów płciowych. Wczesne objawy obejmują gorączkę, objawy oczne oraz czerwone i sine plamy na skórze. W bardzo ciężkich przypadkach te działania niepożądane mogą prowadzić do śmierci. Częstość występowania ciężkich reakcji skórnych nie jest znana.</p>
<p>Możliwa interakcja amlodypiny z dantrolenem (wlew), mogąca prowadzić do wysokiego stężenia potasu we krwi.</p>	<p>Interakcję tę obserwowano po podaniu podobnych leków i wymaga ona dalszego potwierdzenia dla skojarzenia amlodypiny z ramiprylem. Jednakże, z uwagi na możliwe ryzyko wysokiego stężenia potasu we krwi mogące prowadzić do ciężkich zaburzeń serca, nie zaleca się stosowania amlodypiny równocześnie z dantrolenem.</p>
<p>Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi.</p>	<p>Niektóre leki (np. erytromycyna, będąca antybiotykiem, czy ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybami) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może prowadzić do nasilenia działania amlodypiny i zwiększenia działań niepożądanych tego leku. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.</p>
<p>Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia amlodypiny we krwi.</p>	<p>Brak jest danych na temat wpływu leków, które potencjalnie mogłyby nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, będąca antybiotykiem stosowanym w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca – stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Jednakże, z uwagi na możliwość osłabiania działania obniżającego ciśnienie krwi, stosowanie amlodypiny z tymi lekami wymaga zachowania ostrożności.</p>
<p>Możliwe ryzyko szkodliwego wpływu na ciążę w przypadku stosowania w okresie pierwszego trymestru ciąży</p>	<p>Istnieje ryzyko, że amlodypina z ramiprylem może mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko, jeśli są stosowane w pierwszym trymestrze ciąży. Jednakże wymaga to dalszego potwierdzenia. Nie zaleca się stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl w okresie ciąży.</p>
<p>Błąd medyczny: pomylenie</p>	<p>Ryzyko pomylenia różnych mocy i podania niewłaściwej</p>

różnych mocy/ podanie niewłaściwej dawki	dawki jest niewielkie i może wystąpić raczej podczas przepisywania lub wydawaniu leku niż na etapie stosowania. Niemniej jednak jest ono do uniknięcia dzięki odpowiedniej wiedzy i dokładności personelu medycznego i farmaceuty. Podaniu niewłaściwej dawki zapobiega się poprzez odpowiednie oznakowanie, które umożliwia rozróżnienie mocy leku.
--	--

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

Nie dotyczy, ponieważ nie ustalono żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko odnośnie produktu leczniczego Amlodypina + Ramipryl, (5 mg+10 mg), kapsułki twarde.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy, ponieważ nie zidentyfikowano konieczności badań rozwojowych odnośnie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Amlodypina + Ramipryl, (5 mg+10 mg), kapsułki twarde.

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu Amlodypina + Ramipryl, (5 mg+10 mg), kapsułki twarde i nie dokonywano żadnych zmian w RMP.

DuoRamix, Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+5 mg), kapsułki, twarde

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego DuoRamix, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekłe wysokie ciśnienie tętnicze jest poważnym schorzeniem, występującym u około 20% do 50% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dabrowa 2011). Znacznie częstsze występowanie nadciśnienia odnotowano w Europie Wschodniej (około 65%) w porównaniu z Europą Zachodnią. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż kobiet oraz u osób w podeszłym wieku, występując u ponad 60% osób w wieku powyżej 65 lat (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na ciśnienie tętnicze wpływają czynniki genetyczne (wiek, rasa, płeć, uwarunkowania rodzinne) oraz czynniki behawioralne (palenie, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, nadmierne spożycie soli) (Lyra 2012). Samo wysokie ciśnienie nie powoduje występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jednakże, jeśli ciśnienie tętnicze jest wysokie przez dłuższy czas, może w różny sposób wywierać szkodliwy wpływ na organizm. Ogólnie, wysokie ciśnienie może prowadzić do uszkodzeń serca i naczyń krwionośnych, powodując wystąpienie ciężkich zaburzeń serca i naczyń, jak zawał serca, udar lub nawet śmierć (Bielecka-Dabrowa 2011). Inne problemy związane z przewlekłym nadciśnieniem to uszkodzenie nerek prowadzące do ich niewydolności. Uważa się, że nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka śmierci na świecie, przyczyniając się szacunkowo do 7,5 miliona przypadków śmierci rocznie (13% wszystkich przypadków śmierci) (Reklaitiene 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- Aktualne (złote) standardy leczenia

Leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego jest procesem złożonym i dostosowanym indywidualnie do każdego pacjenta. Leczeniem pierwszego wyboru pacjentów z granicznymi prawidłowymi wartościami ciśnienia powinna być zmiana trybu życia, a ciśnienie tętnicze powinno być dokładnie monitorowane w celu oceny skuteczności zmiany trybu życia w obniżaniu ciśnienia (Ng 2012).

Wspólna Narodowa Komisja Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Wysokiego Ciśnienia Tętniczego Krwi (*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) zaleca osobom z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi zmianę trybu życia, w tym zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli i palenia tytoniu, spożywanie owoców i warzyw (JNC 2004). Farmakoterapia jest ogólnie zarezerwowana dla pacjentów, którzy reagują na zmianę trybu życia w stopniu niewystarczającym oraz pacjentów, u których konieczne jest niezwłoczne zastosowanie leków. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension- ESH*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology - ESC*) grupami terapeutycznymi produktów leczniczych, odpowiednimi do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego są leki znane jako moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, inhibitory ACE), antagoniści wapnia (antagoniści kanału wapniowego) oraz beta-adrenolityki. Zazwyczaj nie przepisuje się pojedynczego leku, lecz każdy produkt leczniczy może okazać się najlepszy w określonych warunkach (Fagard 2010). U znacznej większości pacjentów skuteczną kontrolę ciśnienia udaje się uzyskać jedynie za pomocą łącznego podawania co najmniej dwóch leków. Ponadto wykazano, że połączenie leków należących do którejkolwiek z dwóch grup terapeutycznych zwiększa zmniejszenie ciśnienia znacznie skuteczniej, niż podwojenie dawki pojedynczego leku. Zalecane połączenia do leczenia pierwszego wyboru to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny, lub też antagonistą wapnia. U nie mniej niż 15% do 20% pacjentów do uzyskania kontroli ciśnienia krwi konieczne jest zastosowanie więcej niż dwóch leków. Jeśli konieczne jest zastosowanie trzech leków, zaleca się skojarzenie antagonisty układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i

moczopędnego leku tiazydowego. Jednakże przy wyborze terapii zawsze konieczne jest rozważenie indywidualnych potrzeb pacjenta, jak też czynników ryzyka.

- Gdy produkt leczniczy jest zgodny z arsenałem terapeutycznym

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC zalecane połączenie leków przeznaczonych do leczenia w pierwszej kolejności u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny lub też antagonistą wapnia (Fagard 2010). Skuteczność i bezpieczeństwo różnych połączeń inhibitora ACE z antagonistą wapnia została potwierdzona w licznych badaniach. Komplementarne mechanizmy działania amlodypiny i ramiprylu przyczyniają się do uzyskania lepszej skuteczności w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi lekami, jak również bardziej korzystnego profilu bezpieczeństwa.

- Standard zastosowany do oceny leku: liczba pacjentów w badaniach kluczowych oraz schematy leczenia

W badaniu kluczowym porównywano łączne podawania amlodypiny i ramiprylu z monoterapią amlodypiną (Miranda 2008). Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym otrzymywali amlodypinę z ramiprylem 2,5 mg+2,5 mg lub amlodypinę 2,5 mg, po czym dawkę zwiększano na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi do 5 mg+5 mg, następnie 10 mg+10 mg (amlodypina + ramipryl) oraz 5 mg i następnie 10 mg (amlodypina). Z całkowitej liczby 222 pacjentów, którzy ukończyli badanie 117 pacjentów otrzymywało lek złożony o ustalonym składzie (*fixed dose combination* – FDC) [średnia dawka 7,60+7,60 mg], a 105 pacjentów – monoterapię [średnia dawka 7,97 mg].

Niektóre inne badania porównywały amlodypinę i ramipryl stosowane w monoterapii do placebo lub innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi. Inne oceniały korzyści wynikające z połączenia amlodypiny i ramiprylu w stosunku do terapii pojedynczym lekiem.

W badaniu prowadzonym przez 4.9 roku, z udziałem 33 357 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, porównywano amlodypinę w dawkach 2,5 mg-10 mg/dobę lub lizynopryl w dawkach 10 mg-40 mg/dobę (inhibitor ACE) zastosowane w terapii pierwszego wyboru ze środkiem moczopędnym – chlortalidonem w dawkach 12,5 mg-25 mg/dobę (ALLHAT 2002).

W innym badaniu oceniano działanie amlodypiny u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą (w wieku 60-75 lat) (Kloner 2008). Przez 4 tygodnie pacjenci otrzymywali kwinapryl w dawce 20 mg/dobę oraz placebo lub losartan 50 mg/dobę oraz placebo, po czym (jeśli było to konieczne) dawki były zwiększane odpowiednio do 40 mg lub 100 mg. Od 8 tygodnia dodano albo amlodypinę 5 mg/dobę albo placebo przez kolejne 12 tygodni, zwiększając dawkę do 10 mg/dobę w tygodniu 14, w przypadkach, gdy nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczność tej terapii oceniano u 411 pacjentów (amlodypina 211, placebo 200).

Jedno z badań, których przedmiotem był ramipryl objęło 642 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, którym podawano raz na dobę przez 12 tygodni felodypinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*extended release ER*; 2,5 mg), ramipryl (2,5 mg) lub felodypinę ER z ramiprylem (2,5 mg+2,5 mg) (Poisson 1996). Inne badanie wykonano z udziałem 9 297 pacjentów w wieku ponad 55 lat, ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, włączając wysokie ciśnienie tętnicze krwi (Yusuf 2000). Do standardowego leczenia trwającego pięć lat dodano ramipryl w dawce 10 mg na dobę lub placebo.

- Wyniki

Wyniki badania kluczowego wykazały, że poprawa ciśnienia tętniczego krwi była znacząco lepsza w przypadku produktu złożonego o ustalonym składzie, zawierającego amlodypinę i ramipryl niż w

przypadku monoterapii amlodypiną (Miranda 2008). Obydwa schematy leczenia były dobrze tolerowane.

Brak było istotnej różnicy w częstości zgonów ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu (ALLHAT 2002). Ponadto w badaniu, którego przedmiotem była amlodypina przeprowadzonym z udziałem pacjentów z wysokim ciśnieniem i cukrzycą, docelowe ciśnienie tętnicze osiągnięto u 27,5% pacjentów, kiedy amlodypinę dodano do monoterapii kwinaprylem lub losartanem, w porównaniu z 12,5% , kiedy dodano placebo (Kloner 2008).

W przypadku jednoczesnego stosowania ramiprylu i felodypiny zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było istotnie większe niż po zastosowaniu monoterapii felodypiną ER lub monoterapii ramiprylem (Poisson 1996). Także liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa w przypadku leczenia dwoma lekami niż monoterapii felodypiną ER lub ramiprylem. Ponadto w porównaniu z placebo ramipryl istotnie zmniejszał częstość incydentów zawału serca, udaru i śmierci, w przypadku dodania ich do terapii standardowej (Yusuf 2000).

- Dane postmarketingowe mające znaczenie dla skuteczności.

Przegląd stron internetowych Agencji Rejestracyjnych i Europejskiej Agencji Leków, podobnie, jak aktualnych publikacji w literaturze naukowej nie doprowadziły do zidentyfikowania informacji na temat danych postmarketingowych, które mogłyby mieć znaczenie dla oceny skuteczności.

VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Brak wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa amlodypiny i ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę te informacje, nie należy stosować produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych, dotyczących amlodypiny liczba uczestniczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by można było ocenić, czy reagują oni na leczenie inaczej, niż pacjenci młodszy. Inne publikowane doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi. Zwykle należy zachować ostrożność wybierając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, zaczynając od najmniejszej dawki zalecanej z uwagi na większą częstość występowania przypadków zaburzenia czynności wątroby, nerek i serca oraz chorób współistniejących lub równoczesne stosowanie innych leków.

Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze szkodliwym wpływem na ciążę u zwierząt i ludzi, produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka ludzkiego, a dane na temat ramiprylu nie są jednoznaczne. Dlatego też produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u ludzi rasy czarnej, niż u innych ras.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (istotne zmniejszenie liczby krwinek białych)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w liczbie białych krwinek występują rzadko (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów).	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów oraz zwrócenie uwagi na częstsze niż zazwyczaj występowanie infekcji, bólu gardła i gorączki, które mogą wskazywać na wczesną fazę rozwoju zaburzeń krwi. Jeśli takie objawy wystąpią w okresie stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl, pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję, czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi. Lekarz może skierować pacjenta na badania krwi i na podstawie otrzymanych wyników przerwać stosowanie leku.
Wysokie stężenie potasu we krwi	Zwiększone stężenie potasu we krwi występuje często (może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jeśli stężenie potasu jest bardzo wysokie, mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, a w ciężkich przypadkach może to prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci.	Tak, poprzez monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Uszkodzenia nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenia nerwów mogą być różnorodne, od łagodnego mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnych zaburzeń, prowadzących do kalectwa występujących w najcięższych przypadkach. Objawy wczesne ustępują lub ulegają poprawie w następstwie dostosowania dawki lub przerwania leczenia.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów, jak mrowienie i zaburzenia czucia.
Ciężkie zaburzenia serca	Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Dotyczą ciężkich stanów związanych z zaburzeniami rytmu serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawałów serca.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie takich działań niepożądanych u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów z grupy ryzyka, np. po zawale serca, lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony serca.
Zapalenie trzustki	Może dotyczyć więcej niż 1 na 1 000	Nie zawsze można przewidzieć

	pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból żołądka, który może promieniować do pleców. W ciężkich przypadkach zapalenie trzustki może kończyć się śmiercią.	wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, pacjent powinien być świadomy, że ból żołądka w okresie leczenia produktem zawierającym amlodypinę i ramipryl może być związany z zapaleniem trzustki i w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom powinien poinformować lekarza o jego wystąpieniu.
Obrzęk (naczynioruchowy)	Może to być reakcja nadwrażliwości i może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Obrzęk występuje zwykle wokół oczu i warg. Może dotyczyć również dłoni, stóp i gardła (ten ostatni może utrudniać połykanie i oddychanie). Mogą również wystąpić zmiany skórne, jak pokrzywka i wyniosłe zmiany skórne otoczone rumieniową obwódką (bąble), które mogą być bolesne i swędzące. Jeśli obrzęk dotyczy gardła, może nastąpić zagrażająca życiu niedrożność dróg oddechowych. Obrzęk może również dotyczyć jelit, w takim przypadku u pacjentów może wystąpić ból w jamie brzusznej (z nudnościami albo wymiotami lub bez). Ciężki obrzęk może prowadzić do zwężenia światła jelita.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl, szczególnie, jeśli pacjent nie wie, że jest uczulony na amlodypinę lub ramipryl. Jednakże, pacjent powinien poinformować lekarza o problemach z oddychaniem lub połykaniem, podobnie jak o wystąpieniu bólu w jamie brzusznej, nudności i wymiotów, w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom.
Ostra niewydolność nerek	Może wystąpić częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów. Zazwyczaj może wystąpić u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) u pacjentów z innymi współistniejącymi schorzeniami, np. ze strony serca lub po przeszczepie nerki, którzy jednocześnie stosują amlodypinę i ramipryl.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów w grupie ryzyka lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony nerek.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi).	U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich nieprawidłowości dotyczących komórek krwi. Zaburzenia te to niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi. Częstość występowania tych wszystkich działań jest nieznana.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości.	Podobnie jak każdy lek amlodypina z ramiprylem mogą indukować wystąpienie reakcji nadwrażliwości u pacjentów wrażliwych. Zwykle reakcje te mają łagodny charakter, np. reakcje skórne (pokrzywka, wysypka, świąd), czasem jednak mogą one mieć ciężki przebieg, jak objawy ogólnoustrojowe, trudności w oddychaniu, obrzęk, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz niżej – Ciężkie zaburzenia skóry). Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości nie jest znana.
Zmniejszenie przepływu krwi w mózgu, mogące prowadzić do udaru.	U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju stanów związanych ze zmniejszonym przepływem krwi w mózgu, które mogą prowadzić do udaru. Częstość występowania tego działania nie jest znana.
Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby związane z zaburzeniami przepływu żółci lub śmiercią komórek wątroby.	Można przyjąć, że ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby mogą wystąpić przede wszystkim u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie amlodypiną i ramiprylem. Wczesne objawy mogą manifestować się zażółceniem skóry lub białówek oczu, gorączką, dreszczami, uczuciem zmęczenia, utratą łaknienia, bólem żołądka, złym samopoczuciem. Częstość występowania ciężkich działań ze strony wątroby nie jest znana.
Ciężkie zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca.	U wrażliwych pacjentów może dojść do rozwoju ciężkich skórnych reakcji nadwrażliwości. Są one znane jako zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub pęcherzyca i mogą przejawiać się pokrywaniem się pęcherzami skóry, warg, oczu i narządów płciowych. Wczesne objawy to gorączka, objawy oczne oraz czerwone i sine plamy na skórze. W bardzo ciężkich przypadkach te działania niepożądane mogą prowadzić do śmierci. Częstość występowania ciężkich reakcji skórnych nie jest znana.
Możliwa interakcja amlodypiny z dantrolenem (wlew), mogąca prowadzić do wysokiego stężenia potasu we krwi.	Interakcję tę obserwowano po podaniu podobnych leków i wymaga ona dalszego potwierdzenia dla skojarzenia amlodypiny z ramiprylem. Jednakże, z uwagi na możliwe ryzyko wysokiego stężenia potasu we krwi mogące prowadzić do ciężkich zaburzeń serca, nie zaleca się stosowania amlodypiny równocześnie z dantrolenem.
Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi	Niektóre leki (np. erytromycyna, będąca antybiotykiem, czy ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybami) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może prowadzić do nasilenia działania amlodypiny i zwiększenia działań niepożądanych tego leku. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.
Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia amlodypiny we krwi	Brak jest danych na temat wpływu leków, które potencjalnie mogłyby nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, będąca antybiotykiem stosowanym w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca – stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Jednakże, z uwagi na możliwość osłabiania działania obniżającego ciśnienie krwi, stosowanie amlodypiny z tymi lekami wymaga zachowania ostrożności
Możliwe ryzyko szkodliwego wpływu na ciążę w przypadku stosowania w okresie pierwszego trymestru ciąży	Istnieje ryzyko, że amlodypina z ramiprylem może mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko, jeśli są stosowane w pierwszym trymestrze ciąży. Jednakże wymaga to dalszego potwierdzenia. Nie zaleca się stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl w okresie ciąży.
Błąd medyczny: pomylenie	Ryzyko pomylenia różnych mocy i podania niewłaściwej dawki

różnych mocy/ podanie niewłaściwej dawki	jest niewielkie i może wystąpić raczej podczas przepisywania lub wydawania leku niż na etapie stosowania. Niemniej jednak jest ono do uniknięcia dzięki odpowiedniej wiedzy i dokładności personelu medycznego i farmaceuty. Podaniu niewłaściwej dawki zapobiega się poprzez odpowiednie oznakowanie, które umożliwia rozróżnienie mocy leku.
--	--

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

Nie dotyczy, ponieważ nie ustalono żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko odnośnie produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+5 mg), kapsułki twarde.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy, ponieważ nie zidentyfikowano konieczności badań rozwojowych odnośnie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+5 mg), kapsułki twarde.

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+5 mg), kapsułki twarde i nie dokonywano żadnych zmian w RMP.

DuoRamix, Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+10 mg), kapsułki, twarde

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego DuoRamix, przygotowane do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekłe wysokie ciśnienie tętnicze jest poważnym schorzeniem, występującym u 20% do 50% dorosłej populacji w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dąbrowa 2011). Znacznie częstsze występowanie nadciśnienia odnotowano w Europie Wschodniej (około 65%) w porównaniu z Europą Zachodnią. Choroba częściej występuje u mężczyzn niż kobiet oraz u osób w podeszłym wieku, występując u ponad 60% osób w wieku powyżej 65 lat (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na ciśnienie tętnicze wpływają czynniki genetyczne (wiek, rasa, płeć, uwarunkowania rodzinne) oraz czynniki behawioralne (palenie, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, nadmierne spożycie soli) (Lyra 2012). Samo wysokie ciśnienie nie powoduje występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych. Jednakże, jeśli ciśnienie tętnicze jest wysokie przez dłuższy czas, może w różny sposób wywierać szkodliwy wpływ na organizm. Ogólnie, wysokie ciśnienie może prowadzić do uszkodzeń serca i naczyń krwionośnych, powodując wystąpienie ciężkich zaburzeń serca i naczyń, jak zawał serca, udar lub nawet śmierć (Bielecka-Dąbrowa 2011). Inne problemy związane z przewlekłym nadciśnieniem obejmują uszkodzenie nerek prowadzące do ich niewydolności. Uważa się, że nadciśnienie tętnicze jest głównym czynnikiem ryzyka śmierci na świecie, przyczyniając się szacunkowo do 7,5 miliona przypadków śmierci rocznie (13% wszystkich przypadków śmierci) (Reklaitiene 2012).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- Aktualne (złote) standardy leczenia

Leczenie wysokiego ciśnienia tętniczego jest procesem złożonym i dostosowanym indywidualnie do każdego pacjenta. Leczeniem pierwszego wyboru pacjentów z granicznymi prawidłowymi wartościami ciśnienia powinna być zmiana trybu życia, a ciśnienie tętnicze powinno być dokładnie monitorowane w celu oceny skuteczności zmiany trybu życia w obniżaniu ciśnienia (Ng 2012).

Wspólna Narodowa Komisja Zapobiegania, Wykrywania, Oceny i Leczenia Wysokiego Ciśnienia Tętniczego Krwi (*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) zaleca osobom z granicznymi wartościami ciśnienia tętniczego krwi zmianę trybu życia, w tym zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia soli i palenia tytoniu, spożywanie owoców i warzyw (JNC 2004). Farmakoterapia jest ogólnie zarezerwowana dla pacjentów, którzy reagują na zmianę trybu życia w stopniu niewystarczającym oraz pacjentów, u których konieczne jest niezwłoczne zastosowanie leków. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (*European Society of Hypertension- ESH*) i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (*European Society of Cardiology - ESC*) grupami terapeutycznymi leków odpowiednimi do rozpoczęcia i kontynuowania leczenia wysokiego ciśnienia tętniczego są leki znane jako moczopędne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, inhibitory ACE), antagoniści wapnia (antagoniści kanału wapniowego) oraz beta-adrenolityki. Zazwyczaj nie przepisuje się pojedynczego leku, lecz każdy produkt leczniczy może okazać się najlepszy w określonych warunkach (Fagard 2010). U znacznej większości pacjentów skuteczną kontrolę ciśnienia udaje się uzyskać jedynie za pomocą łącznego podawania co najmniej dwóch leków. Ponadto wykazano, że połączenie leków należących do którejkolwiek z dwóch grup terapeutycznych zwiększa zmniejszenie ciśnienia znacznie skuteczniej, niż podwojenie dawki pojedynczego leku. Zalecane połączenia do leczenia pierwszego wyboru to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny, lub też antagonistą wapnia. U nie mniej niż 15% do 20% pacjentów do uzyskania kontroli ciśnienia krwi konieczne jest zastosowanie więcej niż dwóch leków. Jeśli konieczne jest zastosowanie trzech

leków, zaleca się skojarzenie antagonisty układu renina-angiotensyna, antagonisty wapnia i tiazydowego leku moczopędnego. Jednakże przy wyborze terapii zawsze konieczne jest rozważenie indywidualnych potrzeb pacjenta, jak też czynników ryzyka.

- Gdy produkt leczniczy jest zgodny z arsenałem terapeutycznym

Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC zalecane połączenie leków przeznaczonych do leczenia w pierwszej kolejności u pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi to inhibitor ACE z antagonistą wapnia albo lek moczopędny z inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny lub też antagonistą wapnia (Fagard 2010). Skuteczność i bezpieczeństwo różnych połączeń inhibitora ACE z antagonistą wapnia została potwierdzona w licznych badaniach. Komplementarne mechanizmy działania amlodypiny i ramiprylu przyczyniają się do uzyskania lepszej skuteczności w porównaniu z odpowiednimi pojedynczymi lekami, jak również bardziej korzystnego profilu bezpieczeństwa.

- Standard zastosowany do oceny leku: liczba pacjentów w badaniach kluczowych oraz schematy leczenia.

W badaniu kluczowym porównywano łączne podawania amlodypiny i ramiprylu z monoterapią amlodypiną (Miranda 2008). Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym otrzymywali amlodypinę z ramiprylem 2,5 mg+2,5 mg lub amlodypinę 2,5 mg, po czym dawkę zwiększano na podstawie wartości ciśnienia tętniczego krwi do 5 mg+5 mg, następnie 10 mg+10 mg (amlodypina+ramipryl) oraz 5 mg i następnie 10 mg (amlodypina). Z całkowitej liczby 222 pacjentów, którzy ukończyli badanie 117 pacjentów otrzymywało lek złożony o ustalonym składzie (*fixed dose combination* – FDC) [średnia dawka 7,60+7,60 mg], a 105 pacjentów – monoterapię [średnia dawka 7,97 mg].

Niektóre inne badania porównywały amlodypinę i ramipryl stosowane w monoterapii do placebo lub innych leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi. Inne oceniały korzyści wynikające z połączenia amlodypiny i ramiprylu w stosunku do terapii pojedynczym lekiem.

W badaniu prowadzonym przez 4,9 roku z udziałem 33 357 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat i starszych, porównywano amlodypinę w dawkach 2,5 mg-10 mg/dobę lub lizynopryl w dawkach 10 mg-40 mg/dobę (inhibitor ACE) zastosowane w terapii pierwszego wyboru ze środkiem moczopędnym – chlortalidonem w dawkach 12,5 mg-25 mg/dobę (ALLHAT 2002).

W innym badaniu oceniano działanie amlodypiny u pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi i cukrzycą (w wieku 60-75 lat) (Kloner 2008). Przez 4 tygodnie pacjenci otrzymywali kwinapryl w dawce 20 mg/dobę oraz placebo lub losartan 50 mg/dobę oraz placebo, po czym (jeśli było to konieczne) dawki były zwiększane odpowiednio do 40 mg lub 100 mg. Od 8 tygodnia dodano albo amlodypinę 5 mg/dobę albo placebo przez kolejne 12 tygodni, zwiększając dawkę do 10 mg/dobę w tygodniu 14, w przypadkach, gdy nie osiągnięto docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi. Skuteczność tej terapii oceniano u 411 pacjentów (amlodypina 211, placebo 200).

Jedno z badań, których przedmiotem był ramipryl objęło 642 pacjentów z wysokim ciśnieniem tętniczym, którym podawano raz na dobę przez 12 tygodni felodypinę w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (*extended release ER*; 2,5 mg), ramipryl (2,5 mg) lub felodypinę ER z ramiprylem (2,5 mg+2,5 mg) (Poisson 1996). Inne badanie wykonano z udziałem 9 297 pacjentów w wieku ponad 55 lat, ze zwiększonym ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, włączając wysokie ciśnienie tętnicze krwi (Yusuf 2000). Do standardowego leczenia trwającego pięć lat dodano ramipryl w dawce 10 mg na dobę lub placebo.

- Wyniki

Wyniki badania kluczowego wykazały, że poprawa ciśnienia tętniczego krwi była znacząco lepsza w przypadku produktu złożonego o ustalonym składzie, zawierającego amlodypinę i ramipryl niż w

przypadku monoterapii amlodypiną (Miranda 2008). Obydwa schematy leczenia były dobrze tolerowane.

Brak było istotnej różnicy w częstości zgonów ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem z zastosowaniem amlodypiny i leczeniem z zastosowaniem chlortalidonu (ALLHAT 2002). Ponadto w badaniu, którego przedmiotem była amlodypina przeprowadzonym z udziałem pacjentów z wysokim ciśnieniem i cukrzycą, docelowe ciśnienie tętnicze osiągnięto u 27,5% pacjentów, kiedy amlodypinę dodano do monoterapii kwinaprzyłem lub losartanem, w porównaniu z 12,5% , kiedy dodano placebo (Kloner 2008).

W przypadku jednoczesnego stosowania ramiprylu i felodypiny zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było istotnie większe niż po zastosowaniu monoterapii felodypiną ER lub monoterapii ramipryłem (Poisson 1996). Także liczba pacjentów odpowiadających na leczenie była większa w przypadku leczenia dwoma lekami niż monoterapii felodypiną ER lub ramipryłem. Ponadto w porównaniu z placebo ramipryl istotnie zmniejszał częstość incydentów zawału serca, udaru i śmierci, w przypadku dodania ich do terapii standardowej (Yusuf 2000).

- Dane postmarketingowe mające znaczenie dla skuteczności.

Przegląd stron internetowych Agencji Rejestracyjnych i Europejskiej Agencji Leków, podobnie, jak aktualnych publikacji w literaturze naukowej nie doprowadziły do zidentyfikowania informacji na temat danych postmarketingowych, które mogłyby mieć znaczenie dla oceny skuteczności.

VI.2.3 Nieznane dane dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Brak wystarczających danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa amlodypiny i ramiprylu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania. Biorąc pod uwagę te informacje, nie należy stosować produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W badaniach klinicznych, dotyczących amlodypiny liczba uczestniczących pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by można było ocenić, czy reagują oni na leczenie inaczej, niż pacjenci młodszy. Inne publikowane doświadczenia kliniczne nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi. Zwykle należy zachować ostrożność wybierając dawkę dla pacjenta w podeszłym wieku, zaczynając od najmniejszej dawki zalecanej z uwagi na większą częstość występowania przypadków zaburzenia czynności wątroby, nerek i serca oraz chorób współistniejących lub równocześnie stosowanych innych leków.

Nie przeprowadzono żadnych kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze szkodliwym wpływem na ciążę u zwierząt i ludzi, produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży.

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka ludzkiego, a dane na temat ramiprylu nie są jednoznaczne. Dlatego też produkt zawierający amlodypinę i ramipryl nie powinien być stosowany u matek karmiących piersią.

Podobnie, jak w przypadku innych inhibitorów ACE, ramipryl może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u ludzi rasy czarnej, niż u innych ras.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (istotne zmniejszenie liczby krwinek białych)	Ciężkie zaburzenia związane ze zmianami w liczbie białych krwinek występują rzadko (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów).	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów oraz zwrócenie uwagi na częstsze niż zazwyczaj występowanie infekcji, bólu gardła i gorączki, które mogą wskazywać na wczesną fazę rozwoju zaburzeń krwi. Jeśli takie objawy wystąpią w okresie stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl, pacjent powinien poinformować o tym lekarza, który podejmie decyzję, czy objawy te mogą być związane z zaburzeniami krwi. Lekarz może skierować pacjenta na badania krwi i na podstawie otrzymanych wyników przerwać stosowanie leku.
Wysokie stężenie potasu we krwi	Zwiększone stężenie potasu we krwi występuje często (może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 10 pacjentów). Jeśli stężenie potasu jest bardzo wysokie, mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca, a w ciężkich przypadkach może to prowadzić do zatrzymania akcji serca i śmierci.	Tak, poprzez monitorowanie stężenia potasu we krwi.
Uszkodzenia nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	To działanie niepożądane występuje bardzo rzadko (może wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów). Uszkodzenia nerwów mogą być różnorodne, od łagodnego mrowienia i zaburzeń czucia do nieodwracalnych zaburzeń, prowadzących do kalectwa występujących w najcięższych przypadkach. Objawy wczesne ustępują lub ulegają poprawie w następstwie dostosowania dawki lub przerwania leczenia.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów, jak mrowienie i zaburzenia czucia.
Ciężkie zaburzenia serca	Ciężkie zaburzenia serca mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Dotyczą ciężkich stanów związanych z zaburzeniami rytmu serca lub bólem w klatce piersiowej. Odnotowano przypadki zawałów serca.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie takich działań niepożądanych u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów z grupy ryzyka, np. po zawale serca, lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony serca.
Zapalenie trzustki	Może dotyczyć więcej niż 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie więcej niż 1 na 100 pacjentów. Jednym z objawów jest ból żołądka, który może promieniować do pleców. W ciężkich	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, pacjent powinien być świadomy, że ból

	przypadkach zapalenie trzustki może kończyć się śmiercią.	zołądka w okresie leczenia produktem zawierającym amlodypinę i ramipryl może być związany z zapaleniem trzustki i w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom powinien poinformować lekarza o jego wystąpieniu.
Obrzęk (naczynioruchowy)	Może to być reakcja nadwrażliwości i może dotyczyć do 1 na 100 pacjentów. Obrzęk występuje zwykle wokół oczu i warg. Może dotyczyć również dłoni, stóp i gardła (ten ostatni może utrudniać połykanie i oddychanie). Mogą również wystąpić zmiany skórne, jak pokrzywka i wyniosłe zmiany skórne otoczone rumieniową obwódka (bąble), które mogą być bolesne i swędzące. Jeśli obrzęk dotyczy gardła, może nastąpić zagrażająca życiu niedrożność dróg oddechowych. Obrzęk może również dotyczyć jelit, w takim przypadku u pacjentów może wystąpić ból w jamie brzusznej (z nudnościami albo wymiotami lub bez). Ciężki obrzęk może prowadzić do zwężenia światła jelita.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl, szczególnie, jeśli pacjent nie wie, że jest uczulony na amlodypinę lub ramipryl. Jednakże, pacjent powinien poinformować lekarza o problemach z oddychaniem lub połykaniem, podobnie jak o wystąpieniu bólu w jamie brzusznej, nudności i wymiotów, w celu zapobiegnięcia poważnym powikłaniom.
Ostra niewydolność nerek	Może wystąpić częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów, lecz nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów. Zazwyczaj może wystąpić u pacjentów z nieprawidłową czynnością nerek i (lub) u pacjentów z innymi współistniejącymi schorzeniami, np. ze strony serca lub po przeszczepie nerki, którzy jednocześnie stosują amlodypinę i ramipryl.	Nie zawsze można przewidzieć wystąpienie tego działania niepożądanego u pacjentów stosujących amlodypinę i ramipryl. Jednakże, u pacjentów w grupie ryzyka lekarz może zdecydować o nieprzepisywaniu leku zawierającego amlodypinę i ramipryl, ponieważ ci pacjenci charakteryzują się większą skłonnością do występowania działań niepożądanych ze strony nerek.

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo (łącznie z przyczyną, dlaczego jest to uważane za potencjalne zagrożenie)
Nieprawidłowości dotyczące komórek krwi (niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi).	U pacjentów leczonych i amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich nieprawidłowości dotyczących komórek krwi. Zaburzenia te to niezdolność do wytwarzania wszystkich typów komórek krwi, bardzo mała liczba wszystkich komórek krwi, niedokrwistość wynikająca z uszkodzenia czerwonych komórek krwi. Częstość występowania tych wszystkich działań jest nieznana.
Ciężkie reakcje nadwrażliwości.	Podobnie jak każdy lek amlodypina z ramiprylem mogą indukować wystąpienie reakcji nadwrażliwości u pacjentów wrażliwych. Zwykle reakcje te mają łagodny charakter, np. reakcje skórne (pokrzywka, wysypka, świąd), czasem jednak

	<p>mogą one mieć ciężki przebieg, jak objawy ogólnoustrojowe, trudności w oddychaniu, obrzęk, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi (patrz niżej – Ciężkie zaburzenia skóry). Częstość występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości nie jest znana.</p>
<p>Zmniejszenie przepływu krwi w mózgu, mogące prowadzić do udaru.</p>	<p>U pacjentów leczonych amlodypiną z ramiprylem może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju stanów związanych ze zmniejszonym przepływem krwi w mózgu, które mogą prowadzić do udaru. Częstość występowania tego działania nie jest znana.</p>
<p>Ostra niewydolność wątroby, zapalenie wątroby związane z zaburzeniami przepływu żółci lub śmiercią komórek wątroby.</p>	<p>Można przyjąć, że ciężkie działania niepożądane ze strony wątroby mogą wystąpić przede wszystkim u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności wątroby, leczonych jednocześnie amlodypiną i ramiprylem. Wczesne objawy mogą manifestować się zażółceniem skóry lub białkówki oczu, gorączką, dreszczami, uczuciem zmęczenia, utratą łaknienia, bólem żołądka, złym samopoczuciem. Częstość występowania ciężkich działań ze strony wątroby nie jest znana.</p>
<p>Ciężkie zaburzenia skóry (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, pęcherzyca.</p>	<p>U wrażliwych pacjentów może dojść do rozwoju ciężkich skórnych reakcji nadwrażliwości. Są one znane jako zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka lub pęcherzyca i mogą przejawiać się pokrywaniem się pęcherzami skóry, warg, oczu i narządów płciowych. Wczesne objawy obejmują gorączkę, objawy oczne oraz czerwone i sine plamy na skórze. W bardzo ciężkich przypadkach te działania niepożądane mogą prowadzić do śmierci. Częstość występowania ciężkich reakcji skórnych nie jest znana.</p>
<p>Możliwa interakcja amlodypiny z dantrolenem (wlew), mogąca prowadzić do wysokiego stężenia potasu we krwi</p>	<p>Interakcję tę obserwowano po podaniu podobnych leków i wymaga ona dalszego potwierdzenia dla skojarzenia amlodypiny z ramiprylem. Jednakże, z uwagi na możliwe ryzyko wysokiego stężenia potasu we krwi mogące prowadzić do ciężkich zaburzeń serca, nie zaleca się stosowania amlodypiny równocześnie z dantrolenem.</p>
<p>Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zwiększenie stężenia amlodypiny we krwi</p>	<p>Niektóre leki (np. erytromycyna, będąca antybiotykiem, czy ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybami) mogą zmieniać metabolizm amlodypiny, co może prowadzić do nasilenia działania amlodypiny i zwiększenia działań niepożądanych tego leku. Działanie to może być bardziej nasilone u osób w podeszłym wieku.</p>
<p>Możliwe interakcje farmakokinetyczne z lekami, które mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia amlodypiny we krwi.</p>	<p>Brak jest danych na temat wpływu leków, które potencjalnie mogłyby nasilać metabolizm amlodypiny (np. ryfampicyna, będąca antybiotykiem stosowanym w leczeniu gruźlicy lub <i>Hypericum perforatum</i> – ziele dziurawca – stosowane w leczeniu łagodnej depresji). Jednakże, z uwagi na możliwość osłabiania działania obniżającego ciśnienie krwi, stosowanie amlodypiny z tymi lekami wymaga zachowania ostrożności.</p>
<p>Możliwe ryzyko szkodliwego wpływu na ciążę w przypadku stosowania w okresie pierwszego trymestru ciąży.</p>	<p>Istnieje ryzyko, że amlodypina z ramiprylem może mieć szkodliwe działanie na nienarodzone dziecko, jeśli są stosowane w pierwszym trymestrze ciąży. Jednakże wymaga to dalszego potwierdzenia. Nie zaleca się stosowania produktu zawierającego amlodypinę i ramipryl w okresie ciąży.</p>
<p>Błąd medyczny: pomylenie różnych mocy/ podanie niewłaściwej dawki.</p>	<p>Ryzyko pomylenia różnych mocy i podania niewłaściwej dawki jest niewielkie i może wystąpić raczej podczas przepisywania lub wydawania leku niż na etapie stosowania. Niemniej jednak jest ono do uniknięcia dzięki odpowiedniej wiedzy i dokładności</p>

	personelu medycznego i farmaceuty. Podaniu niewłaściwej dawki zapobiega się poprzez odpowiednie oznakowanie, które umożliwia rozróżnienie mocy leku.
--	--

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

Nie dotyczy, ponieważ nie ustalono żadnych dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko odnośnie produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+10 mg), kapsułki twarde.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy, ponieważ nie zidentyfikowano konieczności badań rozwojowych odnośnie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+10 mg), kapsułki twarde.

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

Nie dotyczy, ponieważ niniejszy dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem (RMP) dla produktu Amlodypina+Ramipryl, (10 mg+10 mg), kapsułki twarde i nie dokonywano żadnych zmian w RMP.