

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЛЕРКАМЕН® АПФ 20/20,

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 20 мг/20 мг

(МНН: еналаприлу малеату, леркандипін)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Високий артеріальний тиск (гіпертензія) є частим порушенням. Неконтрольований високий артеріальний тиск може викликати проблеми зі здоров'ям, такі, як зниження гнучкості та стовщення артерій (атеросклероз), що може призвести до серцевого нападу та інсульту. Можливі й інші ускладнення, включно із серцевою недостатністю та проблемами з нирками.

VI.2.2 Резюме користі лікування

Лікарі можуть рекомендувати різні лікарські засоби для зниження артеріального тиску, включно з препаратами, що мають назву блокатори кальцієвих каналів та інгібітори АПФ (І-АПФ). Втім прийом одного препарату забезпечує нормалізацію артеріального тиску лише у незначній частки пацієнтів з гіпертензією, і в більшості випадків необхідне застосування більше одного лікарського засобу.

Ефективність комбінованого препарату з фіксованими дозами інгредієнтів, що містить антагоніст кальцію, леркандипін, та І-АПФ, еналаприл, оцінювали в подвійних сліпих, рандомізованих клінічних дослідженнях. Головним показником ефективності в усіх дослідженнях було зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску в порівнянні з показниками при прийомі плацебо та / або при ізольованому прийомі кожного з препаратів після 10 – 12 тижнів терапії.

Результатами цих досліджень було продемонстровано, що комбінація леркандипіну та еналаприлу забезпечує додатковий антигіпертензивний ефект, зниження артеріального тиску більшою мірою, ніж при ізольованому прийомі кожного з компонентів препарату.

- В дослідженні з включенням пацієнтів, у яких леркандипін дозою по 10 мг не забезпечував адекватний контроль, зниження артеріального тиску було вірогідно більшим при прийомі еналаприлу, по 10 мг / леркандипіну, по 10 мг, ніж при продовженні ізольованого прийому леркандипіну (- 7,7 мм рт. ст. в порівнянні з -2,3 мм рт. ст., $p < 0,001$ для систолічного артеріального тиску та (- 7,1 мм рт. ст. в порівнянні з -4,3 мм рт. ст., $p < 0,001$ для діастолічного артеріального тиску).
- В дослідженні з включенням пацієнтів, у яких еналаприл дозою по 20 мг не забезпечував адекватний контроль, зниження артеріального тиску було вірогідно більшим при прийомі еналаприлу, по 20 мг / леркандипіну, по 10 мг, ніж при продовженні ізольованого прийому еналаприлу (- 9,8 мм рт. ст. в порівнянні з -6,7 мм рт. ст., $p = 0,013$ для систолічного артеріального тиску та (- 9,2 мм рт. ст. в порівнянні з -7,5 мм рт. ст., $p = 0,015$ для діастолічного артеріального тиску).
- В іншому дослідженні з плацебо та активним контролем у пацієнтів, які отримували еналаприл, по 20 мг / леркандипін, по 20 мг, зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску було більшим, ніж при прийомі плацебо ($P < 0,001$). Вплив на систолічний артеріальний тиск при прийомі комбінації був більшим (- 19,2 мм рт.ст.), ніж при ізольованому прийомі леркандипіну (- 13,0 мм рт.ст., $P = 0,002$), або еналаприлу (- 15,3 мм рт.ст., $P = 0,055$). Так саме, і зниження діастолічного артеріального тиску при комбінованому прийомі було більшим (- 15,2 мм рт.ст.), ніж при ізольованому прийомі леркандипіну (- 13,0 мм рт.ст., $P = 0,092$), або еналаприлу (- 11,3 мм рт.ст., $P = 0,004$).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Леркандипін та еналаприл часто застосовують разом в терапії дорослих та пацієнтів похилого віку, як в формі окремих таблеток (вільна комбінація), так і в одній таблетці (комбінований препарат з фіксованими дозами).

Безпека та ефективність такої комбінації не була продемонстрована для дітей, в період годування груддю та для пацієнтів, що страждають на певні серцеві хвороби, такі, як блокада витоку крові з серця (зокрема, внаслідок звуження серцевого клапана аорти), серцева недостатність, лікування в зв'язку з якою не проводиться, дискомфортні відчуття в грудях в стані спокою або яке сильніше чи частіше (нестабільна стенокардія) та протягом одного місяця після серцевого нападу.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції, включно з набряком тканин обличчя, губ, рота, язика чи горла, наслідком чого є утруднене ковтання чи дихання (Реакція підвищеної чутливості, включно з ангіоневротичним набряком)	Як і всі інші лікарські засоби, цей препарат може викликати небажані явища, хоча вони виникають не у всіх. Деякі небажані явища можуть бути серйозними. Алергічні реакції з набряком тканин обличчя, губ, рота, язика чи горла, наслідком чого є затруднене ковтання чи дихання можливі при прийомі усіх лікарських препаратів, що містять еналаприл. Їх рідко спостерігали в клінічних дослідженнях результатів застосування комбінації лерканидипіну та еналаприлу (можливі у до 1 з 1000 пацієнтів).	Не слід приймати цей комбінований препарат з фіксованими дозами: - При наявності алергії на еналаприл чи лерканидипін чи на будь-який інший інгредієнт в складі цього лікарського препарату; - Якщо у вас раніше виникала алергічна реакція на подібні лікарські засоби, тобто на лікарські засоби, що мають назву інгібітори АПФ чи блокатори кальцієвих каналів; - Якщо у вас раніше виникав набряк тканин обличчя, губ, рота, язика чи горла, наслідком чого було затруднене ковтання чи дихання (ангіоневротичний набряк) після прийому лікарського засобу, що має назву інгібітор АПФ, або коли причина була невідомою, або такі реакції є спадковими. Чорношкірим пацієнтам слід пам'ятати, що для вас ризик алергічної реакції з набряком тканин обличчя, губ, язика чи горла, наслідком чого є затруднене ковтання чи дихання, при прийомі інгібіторів АПФ є збільшеним. Якщо у вас виникла будь-яка алергічна реакція, слід повідомити вашого лікаря негайно.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Зростання рівня калію в крові (<i>Гіперкаліємія</i>)	<p>Зростання рівня калію в крові є можливим при прийомі інгібіторів АПФ, включно з еналаприлом.</p> <p>Ризик збільшується якщо ви приймаєте харчові добавки калію або інші лікарські засоби, що збільшують вміст калію, або при наявності проблем з нирками.</p> <p>Зростання рівня калію в крові нечасто спостерігали в клінічних дослідженнях результатів застосування комбінації леркандипіну та еналаприлу (можливі у до 1 зі 100 пацієнтів).</p>	<p>Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього комбінованого препарату з фіксованими дозами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • якщо ви приймаєте харчові добавки калію, калійзберігаючі препарати або замінники солі з вмістом калію; • якщо ви приймаєте блокатори рецепторів ангіотензину II (відомі також, як сартани) або препарати з вмістом аліскірену; • якщо у вас наявні проблеми з нирками.
Низький артеріальний тиск (<i>Гіпотензія</i>)	<p>На початку прийому цього лікарського засобу ви можете відчувати млосність чи запаморочення, можлива нечіткість зору; ці явища викликані раптовим зниженням артеріального тиску, якщо таке відбувається, корисно лягти. Якщо вас це турбує, зверніться до свого лікаря.</p> <p>В клінічних дослідженнях результатів застосування комбінації леркандипіну та еналаприлу про запаморочення повідомляли часто (можливі у до 1 з 10 пацієнтів).</p> <p>Повідомлення про запаморочення при вставанні, про вестибулярне запаморочення та низький артеріальний тиск були нечастими (можливі у до 1 зі 100 пацієнтів).</p>	<p>Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього комбінованого препарату з фіксованими дозами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • якщо у вас низький артеріальний тиск (проявами є млосність чи запаморочення, зокрема в положенні стоячи); • якщо у вас виникала сильна блювота або була нещодавно діарея; • якщо ви дотримуетесь дієти з обмеженням вмісту солі; • якщо ви приймаєте інші лікарські засоби для зниження високого артеріального тиску; • при наявності проблем з серцем; • при наявності порушень судин головного мозку; • при наявності проблем з нирками.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Прийом понад одного препарату з подібним механізмом дії (<i>Подвійна блокада</i>)</p>	<p>Інгібітори АПФ (включно з еналаприлом), блокатори рецепторів ангіотензину II та аліскірен є лікарськими засобами, що діють на одну систему, так звану систему ренін-ангіотензин-альдостерон.</p> <p>Наявні свідчення того, що їхнє комбіноване застосування збільшує ризик зниження артеріального тиску, зростання рівня калію в крові та проблем з нирками.</p> <p>Для пацієнтів з діабетом чи порушенням ниркових функцій ризик є більшим.</p>	<p>Не слід приймати цей комбінований препарат з фіксованими дозами, який містить інгібітор АПФ еналаприл, при наявності діабету чи погіршення ниркових функцій, або якщо ви приймаєте лікарський препарат для зниження артеріального тиску, що містить аліскірен.</p> <p>Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього комбінованого препарату, якщо ви приймаєте блокатор рецепторів ангіотензину II (зокрема, при наявності зумовлених діабетом проблем з нирками) або аліскірен.</p> <p>Ваш лікар може призначити регулярні перевірки ниркових функцій, артеріального тиску та вмісту електролітів (наприклад, калію) в крові.</p>
<p>Проблеми з печінкою (<i>Печінкова недостатність</i>)</p>	<p>Проблеми з нирками, такі, як погіршення печінкових функцій, запалення печінки, жовтяниця (пожовтіння шкіри чи білків очей), підвищення вмісту білірубіну (оцінка за результатами аналізу крові) можливі при прийомі інгібіторів АПФ, включно з еналаприлом.</p> <p>В клінічних дослідженнях результатів застосування комбінації леркандипіну та еналаприлу про підвищення вмісту печінкових ферментів повідомляли нечасто (можливі у до 1 зі 100 пацієнтів).</p>	<p>Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього препарату при наявності проблем з печінкою.</p> <p>Не слід приймати цей лікарський препарат, якщо у вас наявні тяжкі проблеми з печінкою.</p>
<p>Проблеми з нирками (<i>Ниркова недостатність</i>)</p>	<p>Необхідна особлива обережність на початку терапії із застосуванням еналаприлу пацієнтам з проблемами з нирками. Може бути необхідним моніторинг вмісту калію в крові та ниркових функцій.</p>	<p>Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього препарату при наявності проблем з нирками (включно з трансплантацією нирки).</p> <p>Не слід приймати цей лікарський препарат, якщо у вас наявні тяжкі проблеми з нирками, або якщо вам проводять діаліз.</p>
<p>Побічні явища, зумовлені одночасним прийомом цього препарату з іншими лікарськими засобами (<i>Взаємодії з іншими лікарськими препаратами</i>)</p>	<p>Цей комбінований препарат з фіксованими дозами не слід приймати з іншими лікарськими засобами, здатними до небажаної взаємодії з одним з компонентів в його складі.</p> <p>Якщо ви приймаєте цей лікарський препарат разом з іншими лікарськими засобами, можлива</p>	<p>Не слід приймати цей лікарський препарат, якщо ви приймаєте:</p> <ul style="list-style-type: none"> лікарські засоби, що пригнічують метаболічне перетворення в печінці, такі, як протигрибкові препарати (наприклад, кетоконазол, ітраконазол), макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин, тролеандоміцин), протівірусні засоби (наприклад, ритонавір), а також разом з

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	зміна ефекту цього препарату чи інших лікарських засобів, або збільшення частоти деяких побічних явищ.	грейпфрутами чи грейпфрутовим соком; <ul style="list-style-type: none"> інший препарат, циклоспорин (застосовується після трансплантації для запобігання відторгненню органа); лікарський засіб для зниження артеріального тиску, що містить аліскірен, при наявності діабету чи погіршення ниркових функцій. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали чи можете приймати будь-які інші лікарські препарати, включно з препаратами, які відпускають без рецепта. Ваш лікар може змінити дозу прийому та / або впровадити інші заходи перестороги.
Токсичний вплив на плід (Фетотоксичність при застосуванні протягом другого чи третього триместрів вагітності)	Інгібітори АПФ (включно з еналаприлом) можуть спричинити серйозну шкоду плоду при прийомі після початку третього триместру вагітності. Клінічні дані щодо впливу на вагітність комбінації лерканидипіну та еналаприлу відсутні.	Слід повідомити свого лікаря, якщо ви вважаєте, що ви є вагітною (або можете завагітніти). Цей лікарський препарат не слід приймати після третього місяця вагітності. Якщо ви прийняли цей лікарський препарат, необхідні ультразвукові обстеження та ретельний моніторинг матері та дитини.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Можливість вроджених вад розвитку (Тератогенний вплив при застосуванні протягом першого триместру вагітності)	Застосування інгібіторів АПФ (включно з еналаприлом) не рекомендоване протягом першого триместру вагітності, оскільки незначне зростання ризику вроджених вад розвитку є не виключеним. Клінічні дані щодо впливу на вагітність комбінації лерканидипіну та еналаприлу відсутні.	Слід повідомити свого лікаря, якщо ви вважаєте, що ви є вагітною (або можете завагітніти). Цей лікарський препарат не рекомендований жінкам, що можуть завагітніти, та на ранньому етапі вагітності.
Зростання ризику для пацієнтів з певними проблемами з серцем (Порушенням функцій лівого шлуночка чи ішемічна хвороба серця)	При прийомі лікарських препаратів з групи, до якої належить лерканидипін, у пацієнтів з наявною стенокардією (біль в грудях внаслідок недостатнього надходження крові до серця) в рідких випадках можливе збільшення частоти, тривалості чи ступеня тяжкості нападів (можливе у до 1 з 1000 пацієнтів. Серцеві напади можливі дуже рідко (можливі у до 1 з 10 000 пацієнтів)	Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього лікарського препарату, якщо у нас наявна проблема з серцем.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Застосування в терапії дітей та підлітків	Ефективність та безпеку застосування цього комбінованого препарату з фіксованими дозами в терапії дітей та підлітків не оцінювали.	Не слід призначати цей лікарський препарат дітям та підліткам віком молодше 18 років.
Застосування в період годування груддю	Еналаприл, в дуже низькій концентрації, може потрапляти в грудне молоко, отже, існує гіпотетичний ризик побічних явищ з боку серцево-судинної системи та нирок у дитини, що отримує годування груддю. Можливість потрапляння лерканідипіну в грудне молоко не оцінювали.	Повідомте свого лікаря, якщо ви годуєте груддю чи плануєте почати годування груддю. Годування груддю новонароджених (протягом перших кількох тижнів після народження), і, зокрема, дітей, народжених недоношеними, при прийомі цього лікарського препарату не рекомендоване. У випадку старшого немовляти ваш лікар проконсультує вас щодо користі та ризиків прийому цього препарату в період годування груддю в порівнянні з іншими видами лікування.
Застосування в терапії пацієнтів певними серцевими хворобами	В клінічних дослідженнях не оцінювали безпеку застосування цього лікарського препарату в терапії пацієнтів, що страждають на певні серцеві хвороби: - блокада витоку крові з серця (включно зі звуженням серцевого клапана аорти) - серцева недостатність, в зв'язку з якою лікування не проводиться - дискомфорт з грудях в стані спокою або підсилюється чи частішає (нестабільна стенокардія) - протягом одного місяця після інфаркту міокарда	Проконсультуйтеся зі своїм лікарем чи фармацевтом до початку прийому цього лікарського препарату, якщо у нас наявна проблема з серцем. Не слід приймати цей лікарський препарат при наявності вказаних проблем з серцем.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

На кожний лікарський засіб існує інструкція для медичного застосування лікарського засобу, в якій наведена детальна інформація для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів системи хорони здоров'я щодо застосування цього лікарського засобу, асоційованих ризиків та рекомендацій з їхньої мінімізації. Заходи, зазначені в цьому документі, відомі, як рутинні заходи для мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків застосування цього препарату відсутні.

VI.2.6 Запропонований план післяреєстраційного розвитку

Необхідність проведення післяреєстраційних клінічних досліджень для оцінки специфічних проблем безпеки або ефективності відсутня.

VI.2.7 Резюме змін, внесених до плану управління ризиками

Редакція	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1	Жовтень 2006		Підготовлений для майбутньої заявки на реєстрацію в ЄС комбінованого препарату з фіксованими дозами, по 10 мг / 10 мг та 20 мг / 10 мг.
2	Січень 2007	Відсутні	Зміна особи, відповідальної за фармаконагляд в ЄС (1 січня 2007).
3	Вересень 2012	Ідентифікований ризик: Реакція підвищеної чутливості / ангіоневротичний набряк	Оновлення на час подачі заявки на реєстрацію в ЄС комбінованого препарату з фіксованими дозами, по 20 мг / 20 мг.
4	Грудень 2014	Ідентифікований ризик: Реакція підвищеної чутливості / ангіоневротичний набряк	Оновлення формату відповідно до нового шаблону. Оновлення даних, отриманих до 26 липня 2014 (дата завершення збору даних)
5	Вересень 2015	Ідентифікований ризик: <ul style="list-style-type: none"> • Реакція підвищеної чутливості, включно з ангіоневротичним набряком • Гіперкаліємія • Гіпотензія • Подвійна блокада системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) • Печінкова недостатність • Взаємодії з іншими лікарськими препаратами • Фетотоксичність (при застосуванні протягом другого чи третього триместрів вагітності) Потенційні ризики <ul style="list-style-type: none"> • Тератогенний вплив (при застосуванні протягом першого триместру вагітності) Відсутня інформація <ul style="list-style-type: none"> • Застосування в терапії дітей та підлітків • Застосування в період годування груддю 	Була додана інформація щодо відомих проблем, можливих при застосуванні кожного з компонентів комбінованого препарату з фіксованими дозами. Оновлення даних, отриманих до 26 липня 2015

Редакція	Дата	Проблема безпеки	Коментар
6	Жовтень 2015	<p>Ідентифікований ризик:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакція підвищеної чутливості, включно з ангіоневротичним набряком • Гіперкаліємія • Гіпотензія • Подвійна блокада системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС) • Печінкова недостатність • Застосування в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю • Взаємодії з іншими лікарськими препаратами • Фетотоксичність (при застосуванні протягом другого чи третього триместрів вагітності) <p>Потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тератогенний вплив (при застосуванні протягом першого триместру вагітності) • Зростання ризику для серцево-судинної системи у пацієнтів з порушенням функцій лівого шлуночка чи ішемічною хворобою серця <p>Відсутня інформація</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування в терапії дітей та підлітків • Застосування в період годування груддю • Застосування в терапії пацієнтів з блокадою витоку крові з лівого шлуночка, із застійною серцевою недостатністю, в зв'язку з якою лікування не проводиться, з нестабільною стенокардією та протягом одного місяця після інфаркту міокарда 	<p>Включена інформація щодо проблем безпеки в рамках процедури на вимогу компанії Ена-Лерка Омніафарм (Ena-Lerca Omniapharm), препарати по 10 мг / 10 мг, 20 мг / 10 мг, 20 мг / 20 мг (DE/H/4420/01-03/DC).</p>