

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

Problem dotyczący bezpieczeństwa	Rutynowe środki ograniczania ryzyka	Dodatkowe środki ograniczania ryzyka
Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry	Wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punkcie <u>Objawy niepożądane: zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry</u> Inne rutynowe środki ograniczania ryzyka: lek dostępny wyłącznie na receptę	Nie dotyczy
Omdlenie	Wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punkcie <u>Objawy niepożądane: omdlenie</u> Inne rutynowe środki ograniczania ryzyka: lek dostępny wyłącznie na receptę	Nie dotyczy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego w punkcie <u>Objawy niepożądane: zapalenie wątroby, żółtaczka</u> Inne rutynowe środki ograniczania ryzyka: lek dostępny wyłącznie na receptę	Nie dotyczy
Interakcje lekowe z lekami antyarytmicznymi klasy I, antagonistami wapnia typu werapamilu i w mniejszym stopniu typu diltiazemu,	Interakcje lekowe wymienione w punkcie 7. Charakterystyki Produktu Leczniczego Interakcje	Nie dotyczy

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

inhibitorami CYP 3A4 i simwastatyną		
Niewydolność nerek	Nie dotyczy (potencjalne ryzyko)	Nie dotyczy
Włóknienie	Nie dotyczy (potencjalne ryzyko)	Nie dotyczy
Próba samobójcza/samobójstwo i myśli samobójcze	Nie dotyczy (potencjalne ryzyko)	Nie dotyczy
Stosowanie w niezarejestrowanych wskazaniach	Nie dotyczy (potencjalne ryzyko)	Nie dotyczy
Stosowanie w czasie ciąży/karmienia piersią (brak informacji)	Ostrzeżenie z Charakterystyki Produktu Leczniczego: bisoprolol może wywierać szkodliwy wpływ na ciążę i/lub płód/novorodka	Nie dotyczy
Stosowanie u dzieci (brak informacji)	Niezalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego: bisoprolol + amlodypina nie może być zalecany u dzieci	Nie dotyczy
Stosowanie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby (brak informacji)	Ostrzeżenie z Charakterystyki Produktu Leczniczego: zalecana ostrożność w razie stosowania u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby	Nie dotyczy

VI. 2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Alotendin przeznaczone do do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Pierwotne nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi) stanowi częstą chorobę; cierpi na nią średnio 3,2 osób na 100. Częstość występowania choroby rośnie wraz z wiekiem. W wielu krajach 50% populacji powyżej 60. roku życia ma nadciśnienie. Ogółem szacuje się, że około 20% dorosłych na świecie (1 miliard) ma nadciśnienie, które przyczynia się do ponad 1,7 milionów zgonów rocznie.

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

Nadciśnienie tętnicze jest najważniejszym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego na świecie. Szacuje się, że 49% przypadków choroby wieńcowej można przypisać nadciśnieniu tętniczemu, z nadciśnieniem może wiązać się 36% zawałów mięśnia sercowego (ataków serca) u kobiet i 20% u mężczyzn. Około 69% osób, które mają swój pierwszy zawał serca, 77% tych, którzy mają pierwszy udar i 74% tych, którzy mają zastoinową niewydolność serca, ma wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mmHg. Nadciśnienie wiąże się też z udarem mózgu, schyłkową chorobą nerek (niewydolnością nerek) i chorobą naczyń obwodowych (słabe krążenie krwi).

VI.2.2. Podsumowanie korzyści ze stosowania

Uważa się, że codzienne przyjmowanie połączenia bisoprololu i amlodypiny w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym II stopnia jest skuteczne i dobrze tolerowane. Oba leki są standardowym leczeniem o udowodnionym dobrym stosunku korzyści do ryzyka a ponieważ działają w różny sposób, wywierają addycyjny efekt obniżający ciśnienie.

Preparat złożony ma za zadanie ułatwić pacjentom przyjmowanie leków – łatwiej jest pamiętać o przyjmowaniu 1 tabletki niż 2 tabletek. Gdy stosuje się małe dawki 2 leków, działania niepożądane tych leków są rzadsze niż przy przyjmowaniu jednego z tych leków w maksymalnej dawce.

W badaniu EMR 200006_519 (BRIGHT AM) przeanalizowano skuteczność preparatu złożonego zawierającego bisoprolol i amlodypinę (Concor-AM) po 12 tygodniach stosowania u 4982 pacjentów ze świeżo rozpoznany pierwotnym nadciśnieniem tętniczym II stopnia i źle kontrolowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym II stopnia. Udowodniono, że Concor-AM jest skuteczny i bezpieczny.

VI.2.3. Nieznane informacje dotyczące korzyści ze stosowania

Istnieje długie doświadczenie ze stosowaniem zarówno bisoprololu jak i amlodypiny, również w sytuacjach łącznego stosowania tych 2 leków. Nie ma więc specyficznych nieznanymi aspektów dotyczących tego połączenia.

Dane dotyczące dzieci, młodzieży, pacjentów z innymi chorobami, jak niekontrolowana cukrzyca, zaburzenia czynności wątroby i/lub nerek lub zrekompensowana niewydolność serca oraz dane dotyczące kobiet, matek karmiących piersią oraz pacjentów otyłych (z indeksem masy ciała ponad 30 kg/m²) nie są dostępne.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Wolne bicie serca (bradykardia)	<p>Połączenie bisoprolol + amlodypina działa na mięsień serca. Serce reaguje więc wolniej na bodźce, które powinny przyspieszać czynność serca, również ogólna czynność serca może ulec zwolnieniu. Może się to zdarzyć u 1 na 100 do 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często).</p> <p>Wolna czynność serca (bradykardia) może powodować zawroty głowy, zmęczenie, osłabienie lub odczuwanie bicia serca.</p> <p>Wolną czynność serca można wykryć badaniem tętna.</p>	<p>Nie wolno stosować połączenia bisoprolol + amlodypina u pacjentów z objawową wolną czynnością serca.</p> <p>Wolna czynność serca może być stwierdzana w badaniu kontrolnym nie powodując żadnych innych objawów, ale może też prowadzić do poważniejszych konsekwencji.</p> <p>To niepożądane działanie leku jest opisane w informacji o produkcie dla preparatu bisoprolol + amlodypina.</p> <p>Jeśli u pacjenta wystąpi wolne bicie serca, należy skonsultować się z lekarzem. Być może konieczna będzie zmiana dawki preparatu bisoprolol + amlodypina lub zastosowanie innego leczenia.</p>
Zaburzenia dotyczące impulsów elektrycznych regulujących pracę serca (zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego)	<p>Bisoprolol + amlodypina może, u około 1 na 100 do 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często) wydłużać odpowiedź komór na impuls elektryczny powodujący uderzenie serca. Może to prowadzić do nierównego bicia serca, zauważanego bez żadnych innych objawów, lub może wywoływać takie objawy jak zawroty głowy, zmęczenie lub omdlenia.</p>	<p>Nie wolno stosować połączenia bisoprolol + amlodypina u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, u pacjentów z tak zwanym blokiem zatokowo-predsionkowym lub „zespołem chorej zatoki”.</p> <p>Te działania niepożądane są opisane w informacji o produkcie dla bisoprololu.</p> <p>W razie zauważenia nieregularnego bicia serca,</p>

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

		lub kołatania serca, lub w razie wystąpienia objawów takich jak zawroty głowy lub omdlenie, należy skonsultować się z lekarzem. Być może konieczna będzie zmiana dawki bisoprololu lub zastosowanie innego leczenia.
Nasilenie obecnej wcześniej choroby serca (zaostrenie obecnej wcześniej niewydolności serca)	U pacjentów z chorobami serca zdolność serca do pompowania krwi do całego ciała może ulec osłabieniu. Bisoprolol + amlodypina może, u około 1 na 100 do 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często), dodatkowo osłabiać pracę serca jako pompy.	Nie wolno stosować połączenia bisoprolol + amlodypina u pacjentów z ostrymi, nasilającymi się lub nawracającymi chorobami serca (ostra niewydolność serca lub epizody dekompensacji niewydolności serca). To działanie niepożądane zostało opisane w informacji o produkcie dla preparatu bisoprolol + amlodypina. U pacjentów z chorobą serca nie wolno nagle przerywać leczenia preparatem bisoprolol + amlodypina, gdyż przejściowo może to prowadzić do dodatkowego pogorszenia pracy serca.
Świszczący oddech (u pacjentów z wywiadem astmy lub przewlekłej choroby płuc) (skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc)	U pacjentów z wywiadem astmy lub innych problemów z oddychaniem płuca mogą być bardzo wrażliwe na leczenie niektórymi „niselektywnymi lekami beta-adrenolitycznymi”, co prowadzi do zwężenia dróg oddechowych. Bisoprolol jest lekiem beta-adrenolitycznym, ale nie jest niselektywny, a więc prawdopodobieństwo, że	Nie wolno stosować połączenia bisoprolol + amlodypina z pacjentów z wywiadem astmy lub przewlekłej choroby płuc, gdyż może to spowodować zwężenie dróg oddechowych i świszczący oddech. To działanie niepożądane zostało opisane w informacji o leku dla preparatu bisoprolol + amlodypina.

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

	<p>może wywołać świszczący oddech jest przy tym leku dużo mniejsze niż przy innych beta-adrenolitykach. Możliwe jednak, że taki efekt może mimo wszystko wystąpić, u około 1 na 100 do 1 na 1000 pacjentów (niezbyt często).</p>	
Zapalenie trzustki	<p>Zapalenie trzustki jest najczęściej wywoływane przez kamienie żółciowe lub spożywanie alkoholu. Może jednak być indukowane również przez niektóre leki, między innymi przez połączenie bisoprolol + amlodypina.</p> <p>Do objawów zapalenia trzustki należą: silny ból brzucha, nudności i wymioty, biegunka, utrata apetytu i gorączka. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić problemy dotyczące serca, jak szybkie bicie serca, i problemy z oddychaniem.</p>	<p>Zapalenie trzustki jest bardzo rzadkim objawem niepożądanym preparatu bisoprolol + amlodypina. Jeśli wystąpią opisane objawy, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Konieczne może być pilne podjęcie leczenia zapalenia trzustki, jak również konieczne może być odstawienie bisoprololu i zastosowanie w jego miejsce innego leczenia.</p> <p>To działanie niepożądane zostało opisane w informacji o produkcie dla preparatu bisoprolol + amlodypina.</p>
Niepożądane działanie na skórę, powodujące bolesne pęcherze i owrzodzenia skóry i błon śluzowych (zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry)	<p>W przypadku tego bardzo rzadkiego objawu niepożądanego leku pierwszymi objawami są zwykle gorączka i złe samopoczucie. Potem pojawiają się pęcherze na skórze i błonach śluzowych, np. w jamie ustnej. Pęcherze są bardzo bolesne a skóra jest bardzo wrażliwa i łatwo ulega uszkodzenia nawet przy niewielkim uderzeniu. Owrzodzenia i pęcherze obecne na skórze mogą</p>	<p>Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i złuszczone zapalenie skóry są to bardzo rzadkie objawy niepożądane preparatu bisoprolol + amlodypina. Jeśli wystąpią opisane objawy, należy natychmiast zgłosić się do lekarza. Konieczne może być włączenie przez lekarza pilnego leczenia i odstawienie leku bisoprolol + amlodypina.</p>

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

	krwawić i ulegać zakażeniu i mogą obejmować duże powierzchnie ciała. Choroba ta może być bardzo groźna, a nawet śmiertelna.	
Omdlenie	Połączenie bisoprolol + amlodypina jest zapisywane w wysokim ciśnieniu tętniczym. Jeśli ciśnienie obniży się za mocno, może to spowodować omdlenie. Może temu towarzyszyć, choć nie musi, wolne bicie serca lub zaburzenia impulsów elektrycznych regulujących pracę serca (patrz wyżej).	Należy stosować odpowiednią dawkę połączenia bisoprolol amlodypina. Należy przestrzegać ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących chorób serca, podanych w informacji o produkcie.
Uszkodzenie wątroby (choroby wątroby i dróg żółciowych)	Stwierdzano rzadkie przypadki uszkodzenia wątroby w czasie stosowania połączenia bisoprolol + amlodypina. Wyniki badań laboratoryjnych oceniających czynność wątroby były podwyższone. Jeśli do tego dojdzie, leczenie należy przerwać lub zakończyć. Zwykle wyniki testów wątrobowych powracają do normy po przerwaniu leczenia.	Należy unikać alkoholu i innych leków, o których wiadomo, że mogą powodować uszkodzenie wątroby.

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznano takie potencjalne ryzyko)
Niewydolność nerek	W ciągu około 20 lat, odkąd bisoprolol jest dostępny na receptę, nieliczni pacjenci zgłaszali niewydolność nerek w czasie przyjmowania bisoprololu. Nie wiadomo, czy jest ona spowodowana przez choroby, w leczeniu których stosowany

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

	<p>jest preparat bisoprolol + amlodypina, czy przez sam bisoprolol, jeden ze składników preparatu bisoprolol + amlodypina.</p> <p>W związku z tym firma zwraca szczególną uwagę na wszystkie zgłoszenie niewydolności nerek przy stosowaniu bisoprololu + amlodypiny.</p>
Choroby przebiegające z nieprawidłowym pogrubieniem lub bliznowaceniem tkanek ciała (w tym wpływ na pracę, w brzuchu i w płucach) (w tym choroba Peyroniego, włóknienie pozaotrzewnowe, włóknienie płuc)	<p>W ciągu około 20 lat, odkąd bisoprolol jest dostępny na receptę, u niektórych pacjentów w czasie stosowania leków beta-adrenolitycznych występowały choroby przebiegające z bliznowaceniem tkanek, przy czym niewielka liczba takich doniesień pochodziła od pacjentów stosujących bisoprolol. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby preparat bisoprolol + amlodypina mógł mieć udział w rozwoju tych groźnych chorób. Nie jest znany żaden mechanizm, który mógłby tłumaczyć rolę bisoprololu + amlodypiny.</p> <p>Niemniej jednak firma zwraca szczególną uwagę na wszelkie zgłoszenia chorób przebiegających z bliznowaceniem, ponieważ mogą one być groźne, są nieodwracalne i mogą powodować inwalidztwo.</p>
Zapalenie płuc (śródmiąższowa choroba płuc / śródmiąższowe zapalenie płuc)	<p>W ciągu około 20 lat, odkąd bisoprolol jest dostępny na receptę, u niektórych pacjentów występowało zapalenie płuc w czasie stosowania bisoprololu. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby bisoprolol mógł mieć udział w rozwoju tej groźnej choroby. Nie jest znany żaden mechanizm, który mógłby tłumaczyć rolę bisoprololu.</p> <p>Niemniej jednak firma zwraca szczególną uwagę na wszelkie zgłoszenia zapaleń płuc u pacjentów stosujących bisoprolol + amlodypinę, ponieważ mogą one być groźne.</p>
Próba samobójcza/samobójstwo i myśli samobójcze	<p>U niektórych pacjentów występuje smutek (depresja) w czasie leczenia amlodypiną. Pewna analiza statystyczna dużej grupy pacjentów wydaje się wskazywać, że częstość występowania samobójstw była większa u pacjentów, którzy byli leczeni amlodypiną. Gdy analizę powtarzano w różnych grupach pacjentów, nie stwierdzano różnic w częstości występowania samobójstw między osobami stosującymi a amlodypinę a tymi, którzy nie stosowali amlodypiny.</p>
Stosowanie w niezarejestrowanych wskazaniach (leczenie innych chorób niż nadciśnienie tętnicze)	<p>Preparat bisoprolol + amlodypina został opracowany i był badany klinicznie w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia). Jeśli będzie stosowany w leczeniu chorób innych niż ta, w której jest zarejestrowany, może powodować objawy niepożądane.</p>

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

Brakujące informacje

Bisoprolol i amlodypina są stosowane od lat 80. XX wieku. Doświadczenie ze stosowaniem bisoprololu + amlodypiny w czasie ciąży i karmienia piersią jest niewystarczające, dlatego nie zaleca się stosowania preparatu bisoprolol + amlodypina w czasie ciąży i karmienia piersią. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem bisoprololu + amlodypiny w populacji dziecięcej i dlatego nie można zalecać stosowania leku u dzieci i młodzieży.

VI.2.5 Podsumowanie na temat dodatkowych środków ograniczania ryzyka podejmowanych ze względów bezpieczeństwa

Nie dotyczy

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu do obrotu

Żadne badania będące warunkiem dopuszczenia do obrotu nie są wymagane.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w Planie Zarządzania Ryzykiem wprowadzanych w porządku chronologicznym

Tabela 6. Duże zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem wprowadzane z upływem czasu

Wersja	Data	Kwestie dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
1.0	9 marca 2012 roku	Ważne zidentyfikowane ryzyko Leukopenia Małopłytkowość Hiperglikemia Depresja Halucynacje Splątanie Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego Bradykardia Nasilenie istniejącej niewydolności serca Zawał mięśnia serca Zapalenie naczyń Skurcz oskrzeli Zapalenie trzustki Zapalenie wątroby	Ważne zidentyfikowane ryzyko wybrano spośród objawów niepożądanych wymienionych w punkcie „Objawy niepożądane” referencyjnej informacji na temat bezpieczeństwa (reference safety information; RSI) produktu (Karta Podstawowych Danych na temat Bezpieczeństwa [Core Safety Data Sheet; CSDS] z dnia 21 października 2011 roku)

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

		<p>Złuszczające zapalenie skóry Zespół Stevensa-Johnsona Łuszczyca / zaostrenie łuszczycy</p> <p>Ważne potencjalne ryzyko Włóknienie zaotrzewnowe Włóknienie płuc Śródmiąższowe zapalenie płuc Choroba Peyroniego Niewydolność nerek Toczeń</p>	
2.0	7 listopada 2013 roku	<p>Ważne zidentyfikowane ryzyko Zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego Bradykardia Nasilenie istniejącej niewydolności serca Zawał mięśnia serca Skurcz oskrzeli Zespół Stevensa-Johnsona Zapalenie trzustki</p> <p>Ważne potencjalne ryzyko Niewydolność nerek Choroby przebiegające z włóknieniem Śródmiąższowa choroba płuc</p>	<p>Ważne ryzyko zdefiniowano na podstawie kryteriów zawartych w wytycznych Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (International Conference on Harmonization; ICH) E2C (R2), które podają „Normalnie, wszelkie ryzyko, które powinno być uwzględnione w punkcie dotyczącym przeciwwskazań lub punkcie dotyczącym ostrzeżeń i środków ostrożności należy traktować jako ważne”. W związku z tym, kilka zagrożeń jedynie wymienionych w punkcie 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics; SPC) nie jest już traktowanych jako kwestie dotyczące bezpieczeństwa.</p>
3.0	7 kwietnia 2014 roku	<p>Dodano brakujące informacje: - Stosowanie u dzieci</p> <p>Uzupełniono Część III i V</p>	

1.8.2 Strona 81 z 99

Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan; RMP) dla preparatu złożonego bisoprolol plus amlodypina (ALOTENDIN), 15 maja 2014 roku

		Planu Zarządzania Ryzykiem o: Ekspozycja w czasie ciąży / karmienia piersią i u dzieci (brakujące informacje) Dodano interakcje między lekami w Części III i Części V	
4.0	15 maja 2014 roku	Nowe ważne zidentyfikowane ryzyko Omdlenie Rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry (dodano do zespołu Stevensa-Johnsona) Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Nowe ważne potencjalne ryzyko Próba samobójcza /samobójstwo i myśli samobójcze Stosowanie w niezarejestrowanych wskazaniach Brakujące informacje Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	Zmiana zgodnie z raportem oceny dla Alotendin otrzymanym 6 maja 2014 roku