

## Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:

Bicardiol, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, tabletki powlekane

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

#### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

##### Nadciśnienie

Ciśnienie krwi jest miarą siły jaką wywiera krew na ściany tętnic w wyniku pracy serca, które pompuje krew w organizmie. Nadciśnienie to termin opisujący wysokie ciśnienie krwi. Nadciśnienie występuje u około biliona ludzi na całym świecie. Według nowego raportu opublikowanego przez Komisję Europejską występowanie nadciśnienia różni się znacznie w zależności od kraju. W krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w szczególności w Bułgarii, Rumunii i Słowacji, oraz w obszarze Morza Śródziemnego (zwłaszcza Grecja) odnotowano najwyższy odsetek ( $\geq 50\%$ ) osób w trakcie długotrwałego leczenia nadciśnienia, podczas gdy w Belgii, Holandii, oraz Luksemburgu (Beneluks), odsetek ten wyniósł  $\leq 25\%$ . Do czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia należą otyłość, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, stres, cukrzyca (wysoki poziom cukru) oraz obciążenie w wywiadzie rodzinnym w kierunku nadciśnienia. Wysokie ciśnienie krwi zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu, zawału serca, niewydolności serca, choroby nerek lub przedwczesnej śmierci.

##### Stabilna, przewlekła dławica piersiowa

Dławica piersiowa to dolegliwość w klatce piersiowej spowodowana słabym przepływem krwi przez naczynia krwionośne w sercu. Stabilna dławica piersiowa objawia się bólem lub uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, które występują wskutek aktywności fizycznej lub stresu. Roczna częstość występowania przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej w Wielkiej Brytanii wynosi 0,5%; stosunek częstości występowania tej choroby u mężczyzn i kobiet wynosi odpowiednio 2:1. Ponad 1,4 mln ludzi choruje na dławicę piersiową. U obu płci występowanie dławicy piersiowej wzrasta zdecydowanie wraz z wiekiem: od 2-5% w grupie wiekowej 45-54 lat do 11-20% w grupie wiekowej 65-74 lat u mężczyzn, oraz od 0,5-1% do 10-14% w tych samych grupach wiekowych u kobiet. Wśród częstych czynników ryzyka wystąpienia tej choroby należy wymienić: otyłość, wysokie ciśnienie krwi, palenie tytoniu, zimno, wysiłek fizyczny i stres. Stabilna dławica piersiowa zwykle reaguje na leczenie.

##### Przewlekła niewydolność serca

Niewydolność serca jest często długotrwałym (przewlekłym) stanem, w którym serce nie jest już w stanie pompować wystarczająco efektywnie krwi bogatej w tlen. Niewydolność serca może wystąpić nagle i pogarszać się w czasie; może być spowodowana przez wiele różnych chorób serca. Częstość występowania przewlekłej niewydolności serca wzrasta gwałtownie z wiekiem. Dane szacunkowe z okresu ostatniej dekady wskazują na występowanie choroby u około 1-2% populacji ogólnej > 10% w populacji osób starszych. Szacuje się, że liczba chorych na przewlekłą niewydolność serca to obecnie 6,5 mln pacjentów w Europie i 5 mln w USA, a liczby te rosną ze względu na globalną tendencję starzenia się społeczeństw. Niewydolność serca może być kontrolowana poprzez przyjmowanie leków, zmianę trybu życia, i leczenie przyczyn choroby. Przyjmowanie leków, inne sposoby leczenia czy operacja nie są skuteczne w zaawansowanym stadium choroby. Osoby z niewydolnością serca mogą być narażone na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych zmian rytmu serca.

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

Bisoprolol jest stosowany w połączeniu z innymi produktami leczniczymi w leczeniu stabilnej niewydolności serca, wysokiego ciśnienia krwi i dławicy piersiowej (objawiającej się jako ból w klatce piersiowej spowodowany zablokowaniem przepływu krwi w tętnicach do mięśnia sercowego).

Przewlekła niewydolność serca:

- 2647 pacjentów uczestniczyło w porównawczym badaniu klinicznym z zastosowaniem placebo. Stwierdzono u nich objawową, stabilną, skurczową niewydolność serca. Śmiertelność całkowita zmniejszyła się z 17,3% do 11,8% (zmniejszenie względne o 34%). Obserwowano zmniejszenie liczby nagłych zgonów (3,6% vs. 6,3 %, zmniejszenie względne o 44%) i zmniejszenie liczby epizodów niewydolności serca, w których konieczna była hospitalizacja (12% vs. 17,6%, zmniejszenie względne o 36%). Stwierdzono znaczącą poprawę stanu czynnościowego wg klasyfikacji NYHA.
- Do innego badania zakwalifikowano 1010 pacjentów w wieku 65 lat z łagodną do umiarkowanej przewlekłą niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory  $\leq 35\%$ , dotychczas nie leczonych inhibitorami

ACE, beta-adrenolitykami ani antagonistami receptora angiotensyny. U pacjentów stosowano monoterapię bisoprololem albo enalaprylem przez 6 miesięcy, a następnie terapię skojarzoną obydwoma lekami przez 6-24 miesięcy. W analizie zgodnej z protokołem badania nie udowodniono mniejszej skuteczności leczenia początkowego bisoprololem, w porównaniu do leczenia początkowego enalaprylem, chociaż dla obu sposobów rozpoczynania leczenia CHF, po zakończeniu badania, stwierdzono podobną częstość wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego - zgonu lub hospitalizacji (32,4% w grupie przyjmującej bisoprolol na początku leczenia vs. 33,1% w grupie przyjmującej enalapryl na początku leczenia; populacja zgodna z protokołem badania). Badanie wykazało, że bisoprolol może być również stosowany w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z przewlekłą niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

#### Nadciśnienie

- Doraźne podanie bisoprololu pacjentom z chorobą wieńcową bez przewlekłej niewydolności serca powoduje zwolnienie czynności serca i zmniejszenie objętości wyrzutowej, a co za tym idzie - pojemności minutowej i zużycia tlenu. Podczas długotrwałej terapii następuje obniżenie ciśnienia.

Accord Healthcare Limited nie prowadził własnych badań oceniających korzyści wynikające z terapii bisoprololem opierając się na podobieństwie do referencyjnego produktu Cardicor znajdującego się w obrocie.

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

Nie dotyczy.

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

##### **Ważne zidentyfikowane ryzyka**

<b>Zagrożenia</b>	<b>Co wiadomo</b>	<b>Zapobieganie</b>
Zaburzenia rytmu serca lub nieregularne bicie serca Zaburzenia rytmu serca (arytmie)	Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U mniej niż 1 pacjenta na 100 występuje nieregularne bicie serca.  Wysoka dawka bisoprololu fumaranu może spowolnić bicie serca.	Tak.  Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli nieregularne bicie serca jest mocne, występuje nagle lub uległo nasileniu.  Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli występują choroby serca powodujące bardzo wolne lub nieregularne bicie serca.
Niewydolność serca (niewydolność krążenia)	Bioprolol może nasilać niewydolność serca, co może dotyczyć więcej niż 1 na 100 pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i mniej niż 1 na 100 pacjentów z nadciśnieniem lub bólem w klatce piersiowej spowodowanym zbyt małą ilością tlenu dostarczaną do serca (dławica piersiowa).	Tak.  Przed przyjęciem bisoprololu należy powiedzieć lekarzowi o innych lekach stosowanych w leczeniu niewydolności serca.  Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli u pacjenta wystąpiła ostra niewydolność serca lub wystąpiło nagłe zaostrzenie objawów i/lub pacjent wymaga hospitalizacji lub wystąpił wstrząs kardiogeny, który jest poważnym ostrym stanem powodującym niskie ciśnienie

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
		krwi oraz niewydolność krążenia.
Bardzo niskie ciśnienie krwi (ciężkie niedociśnianie)	<p>Przyjmowanie bisoprololu powoduje wystąpienie częstych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 pacjentów z niskim ciśnieniem krwi zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością serca.</p> <p>Bisoprolol wpływa na aktywność innych leków obniżających ciśnienie krwi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny) i może zwiększać ryzyko bardzo niskiego ciśnienia krwi.</p> <p>W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek lub poknięcia leku przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala w celu oceny ryzyka i po poradę.</p>	<p>Tak.</p> <p>Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie krwi.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach które pacjent planuje stosować, w tym lekach takich jak: amiodaron, amlodypina, klonidyna, glikozydy naparstnicy, diltiazem, dizopiramid, felodypina, flekainid, lidokaina, metyldopa, moksonidyna, fenytoina, propafenon, chinidyna, rilmenidyna, werapamil, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, barbiturany, pochodne fenotiazyny.</p> <p>Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie krwi i wstrząs kardiogeny, który jest poważnym ostrym stanem powodującym niskie ciśnienie krwi oraz niewydolność krążenia.</p> <p>Lekarz rozpocznie leczenie od najmniejszej dostępnej dawki (5 mg) i będzie uważnie monitorował pacjenta od początku leczenia, następnie w celu uzyskania optymalnej dawki będzie ona zwiększana. Maksymalna zalecana dobową dawką wynosi 20 mg.</p>
Zaburzenia oddychania spowodowane zwężeniem światła dróg oddechowych (skurcz oskrzeli, niedrożność dróg oddechowych)	Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Bardzo rzadko t.j. u mniej niż 1 pacjenta na 100 chorujących na astmę lub przewlekłą chorobę płuc występują trudności z oddychaniem.	<p>Tak.</p> <p>Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli u pacjenta występują zaburzenia oddychania spowodowane zwężeniem światła dróg oddechowych.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Obniżony poziom cukru we krwi (hipoglikemia)	<p>W przypadku zażycia większej ilości tabletek bisoprololu u pacjenta może wystąpić powolne bicie serca, poważne trudności w oddychaniu, zawroty głowy lub drżenie (z powodu obniżenia poziomu cukru we krwi).</p> <p>W trakcie przyjmowania leku w ciąży u płodu i noworodka mogą wystąpić obniżony poziom cukru we krwi oraz spowolnienie akcji serca.</p>	<p>Tak.</p> <p>W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek lub połknięcia leku przez dziecko, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala w celu oceny ryzyka i po poradę.</p>
Poważne, zagrażające życiu reakcje alergiczne (wstrząs anafilaktyczny)	<p>Bisoprolol należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadku leczenia odczulającego - podobnie jak w przypadku innych beta-adrenolityków, bisoprolol może zwiększyć zarówno wrażliwość na alergeny jak i nasilać reakcje anafilaktyczne. Podanie adrenaliny nie zawsze powoduje oczekiwane działanie lecznicze.</p>	<p>Nie należy przyjmować bisoprololu, jeśli u pacjenta występuje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent jest w trakcie terapii odczulającej (na przykład w celu zapobiegania katarowi siennemu), ponieważ bisoprolol może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej lub ją nasilić.</p>

#### Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Nie dotyczy.	Nie dotyczy.

#### Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Stosowanie w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią	<p>Bisoprololu fumaran może zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy lek jest wydzielany do mleka ludzkiego. Dlatego też nie zaleca się stosowania bisoprololu w czasie ciąży i w okresie karmienia piersią.</p> <p>Badania na zwierzętach wskazują, że bisoprolol powodował szkodliwe działanie na ciężarną samicę (zmniejszał przyjmowanie pokarmu i masę ciała) oraz na zarodek i płód (zwiększał częstość resorpcji płodów, zmniejszał masę urodzeniową potomstwa i opóźniał jego fizyczny rozwój), ale nie wykazywał działania teratogennego.</p>
Ekspozycja na lek w populacji pediatrycznej	<p>Z powodu braku danych dotyczących stosowania bisoprololu u dzieci, nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.</p>

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

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

**VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

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

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
2.0	20.12.2014	<p>W dokumencie RMP dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><b><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u></b> Zaburzenia rytmu serca Niewydolność serca Ciężkie niedociśnienie Skurcz oskrzeli, niedrożność dróg oddechowych Hipokaliemia Wstrząs anafilaktyczny</p> <p>W dokumencie RMP zmodyfikowano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p><b><u>Brakujące informacje:</u></b> Stosowanie w populacji pediatrycznej Ekspozycja na lek w trakcie ciąży i w okresie karmienia piersią</p>	<p>Dokument RMP został zaktualizowany na podstawie projektu Raportu Oceniającego z dnia 21.11.2014 dla procedury rerejestracji dla bisoprololu (NL/H/2224/01-03/R/001)</p>