

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nadciśnienie tętnicze i dusznica bolesna — to występujące stosunkowo często zaburzenia wiążące się ze znaczną liczbą powikłań i wysoką śmiertelnością.

Dobrze wiadomo, że przewlekłe, niedostatecznie wyrównane nadciśnienie tętnicze stanowi czynnik ryzyka chorób układu krążenia i zgonów będących ich wynikiem, udarów oraz niewydolności nerek. Przyczyny niedostatecznego wyrównania nadciśnienia mogą być różne, m.in. niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza przy stosowaniu różnych leków obniżających ciśnienie tętnicze, ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej, niewłaściwie dobrane leki przeciwnadciśnieniowe (np. lek o nieodpowiednim mechanizmie czy czasie trwania działania), przyjmowanie, że wartości ciśnienia mierzone w gabinecie lekarskim są wyższe niż wartości ciśnienia mierzone w domu i (lub) niechęć lekarzy do przepisywania większych dawek leków stosowanych w monoterapii czy do stosowania leków w połączeniu ze względu na obawy przed ewentualnymi działaniami niepożądanymi.

Przewlekłe nadciśnienie tętnicze jest poważnym zaburzeniem dotyczącym 20–50% populacji dorosłych w krajach rozwiniętych (Bielecka-Dąbrowa 2011). W Europie Wschodniej stwierdzono znacznie większą częstość występowania nadciśnienia (około 65%) niż w krajach Europy Zachodniej. Choroba ta występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet oraz u osób w podeszłym wieku (nadciśnienie stwierdza się u ponad 60% osób powyżej 65 roku życia) (Pereira 2009, Wagner 2011, Lyra 2012). Na wartość ciśnienia tętniczego wpływają czynniki genetyczne (wiek, rasa, płeć, wywiad rodzinny) oraz behawioralne (palenie papierosów, otyłość, alkoholizm, siedzący tryb życia, stres, spożywanie dużej ilości soli w diecie) (Lyra 2012). Nadciśnienie tętnicze samo w sobie nie daje zwykle żadnych objawów. W przypadku utrzymywania się wysokiego ciśnienia przez dłuższy czas dochodzi jednak do wielorakich uszkodzeń organizmu. Najogólniej mówiąc wysokie ciśnienie tętnicze może doprowadzić do uszkodzenia serca i naczyń krwionośnych, i w konsekwencji powoduje wystąpienie różnych ciężkich zaburzeń ze strony układu krążenia, jak np. zawał serca, udar czy nawet zgon (Bielecka-Dąbrowa 2011). W przebiegu przewlekłego nadciśnienia tętniczego może również dochodzić do uszkodzenia nerek, co może prowadzić do ich niewydolności. Szacuje się, że nadciśnienie tętnicze odpowiada za 7,5 miliona zgonów rocznie (13% wszystkich zgonów) i uznaje się je za główny czynnik ryzyka zgonów na świecie (Reklaitiene 2012).

Częstość występowania dusznicy bolesnej wzrasta znacznie wraz z wiekiem u osób obu płci: odsetek kobiet w wieku 45–54 lat cierpiących na tę chorobę wynosi 0.1–1%, a w wieku 65–74 lat — 10–15%; u mężczyzn odsetek ten wzrasta z 2–5% w wieku 45–54 lat do 10–20% w wieku 65–74 lat. Można zatem oszacować, że w większości krajów europejskich na milion mieszkańców przypada od 20 000 do 40 000 osób chorych na dusznicę bolesną.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Zarówno bisoprolol, jak i kwas acetylosalicylowy to dobrze znane substancje czynne i już od kilku dziesięcioleci znajdują one powszechne zastosowanie kliniczne na całym świecie. Na podstawie wieloletniego stosowania tych środków w warunkach klinicznych ustalono korzyści płynące z leczenia; które uzasadniają stosowanie w zatwierdzonych wskazaniach, pod warunkiem postępowania według zaleceń zawartych w odnośnej literaturze produktowej.

Bisoprolol jest wskazany do stosowania u osób z samoistnym nadciśnieniem tętniczym i dusznicą bolesną. Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach jest wskazany do stosowania we wtórnej profilaktyce chorób układu krążenia, choć stosuje się go również powszechnie w profilaktyce pierwotnej chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych ze znacznym (>15% w 10-letnim okresie) ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej.

Ze względu na fakt, że celem rejestracji preparatu bisoprolol + kwas acetylosalicylowy było opracowanie leku złożonego do stosowania w terapii zastępczej, oczekuje się, że korzyści ze stosowania produktu

złożonego typu bisoprolol + kwas acetylosalicylowy będą porównywalne do korzyści ze stosowania wchodzących w jego skład substancji czynnych w połączeniu.

W przypadku większości chorych z objawami chorób układu krążenia lekarze przepisują kwas acetylosalicylowy w małej dawce oraz antagonistę receptorów adrenergicznych beta (tzw. „beta bloker”), które niejednokrotnie są stosowane wraz z 6–12 innymi lekami. Terapia wielolekowa znacznie utrudnia pacjentom przestrzeganie leczenia, zatem zasadne wydaje się stworzenie produktu, w którym połączenie bisoprolol z małą dawką kwasu acetylosalicylowego ma na celu zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie określono.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne, znane zagrożenia

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy	Postępowanie profilaktyczne
Krwawienie z żołądka oraz owrzodzenie i perforacja żołądka	Kwas acetylosalicylowy może podrażniać błonę śluzową przewodu pokarmowego, powodując wrzody i krwawienie. Większość niepożądanych reakcji polekowych wiąże się z wpływem leku na przewod pokarmowy. Nieleczony wrzód żołądka może prowadzić do perforacji. Ryzyko perforacji rośnie w przypadku stosowania kwasu acetylosalicylowego w połączeniu z ogólnie dostępnymi lekami przeciwzapalnymi (np. ibuprofenem) i z alkoholem.	Należy zwracać baczność uwagę na ewentualne objawy krwawienia z żołądka opisane w ulotce dla pacjenta. Ryzyko krwawienia z żołądka można zmniejszyć poprzez unikanie łączenia kwasu acetylosalicylowego z lekami przeciwzapalnymi czy z alkoholem. Można również unikać innych połączeń lekowych o dobrze udokumentowanym związku z występowaniem tego typu powikłań. Krwawienia/wrzody występują w ściśle określonych warunkach; można zatem zaobserwować towarzyszące im objawy i zastosować leczenie zanim dojdzie do perforacji.
Reakcje nadwrażliwości	Każdy lek może potencjalnie wywołać reakcję alergiczną. Nasilenie reakcji alergicznych w przypadku omawianego połączenia lekowego może być ciężkie, np. anafilaksja i ciężkie odczyny skórne.	Pacjenci z nadwrażliwością w wywiadzie powinni wystrzegać się stosowania tego produktu. Reakcja nadwrażliwości może jednak wystąpić również u pacjentów z ujemnym wywiadem alergicznym. Należy zatem zwracać pacjentom uwagę na konkretne objawy, na które powinni uważać i które powinni zgłaszać lekarzowi.
Skurcz oskrzeli u chorych na astmę lub przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP)	Mechanizm działania kwasu acetylosalicylowego może powodować uwalnianie mediatorów prozapalnych wywołujących skurcz oskrzeli. Potencjalne ryzyko wystąpienia tego zjawiska jest większe u osób cierpiących już na choroby układu oddechowego takie jak astma czy POChP.	Stosowanie tego produktu jest przeciwwskazane u pacjentów z astmą czy POChP o ciężkim przebiegu. Dodatkowe informacje na temat postępowania u pacjentów z łagodniejszą postacią tych schorzeń można znaleźć w części dotyczącej ostrzeżeń i środków ostrożności.

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy	Postępowanie profilaktyczne
Niewydolność serca u pacjentów z ostrą niewydolnością serca lub wstrząsem kardiogenym	Bisoprolol działa na receptory obecne w sercu, w wyniku czego częstość i siła skurczu są mniejsze. Powoduje to obniżenie ciśnienia krwi wypompowywanej z serca i krążącej w ustroju, co z kolei obniża ciśnienie tętnicze krwi. Spotęgowanie tego działania w przypadku ostrej niewydolności serca czy wstrząsu kardiogenego mogłoby prowadzić do zagrażających życiu powikłań.	Stosowanie tego leku jest przeciwwskazane w tej grupie pacjentów, a u pacjentów, u których może dojść do spadków ciśnienia tętniczego zaleca się ostrożność przy stosowaniu tego leku.
Bradykardia, niedociśnienie tętnicze lub zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, szczególnie u pacjentów z wyjściową bradykardią, niedociśnieniem, blokiem zatokowo-przedsionkowym, zespołem chorego węzła zatokowego, blokiem przedsionkowo-komorowym (I, II lub III stopnia) lub otrzymujących równoległe dożylnie antagonistów kanałów wapniowych z grupy werapamilu	Bisoprolol działa na receptory obecne w sercu. Leki, które przyczyniają się do spadku ciśnienia tętniczego, wpływają również na akcję serca (zmniejszając częstość rytmu serca).	Dokładnie opisano okoliczności, w jakich dochodzi do dodatkowego obniżenia ciśnienia tętniczego, podano też informacje dotyczące właściwego postępowania w takich przypadkach oraz wymieniono objawy, na które pacjenci powinni zwracać uwagę.
Choroba tętnic obwodowych, szczególnie u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych czy zespołem Raynauda	Bisoprolol może nasilać objawy choroby tętnic obwodowych, szczególnie w początkowym etapie leczenia.	Nie należy stosować tego leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami ze strony tętnic obwodowych. U pacjentów z lżejszymi postaciami tych schorzeń należy zachować ostrożność przy stosowaniu tego leku.

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy	Postępowanie profilaktyczne
Maskowanie objawów hipoglikemii u chorych na cukrzycę	Reakcje polekowe związane ze stosowaniem tego produktu przypominają objawy hipoglikemii. Bisoprolol może również wchodzić w interakcje z lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy potęgując ich działanie hipoglikemizujące. Hipoglikemia jest również potencjalną reakcją niepożądaną przy stosowaniu kwasu acetylosalicylowego. Hipoglikemia jest potencjalnie zagrażającym życiu stanem wymagającym opieki medycznej.	Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z wahaniami glikemii, u których ryzyko hipoglikemii jest zwiększone. Podano również informacje na temat potencjalnych reakcji niepożądanych i ewentualnych interakcji międzylekowych mogących towarzyszyć stosowaniu tego leku.
Krwawienie, szczególnie u pacjentów z udarem krwotocznym, skazą krwotoczną, zaburzeniami krzepnięcia lub obfitymi krwawieniami miesięcznymi w wywiadzie albo równolegle stosujących leki przeciwzakrzepowe, trombolityczne lub przeciwplatekcyjne	Kwas acetylosalicylowy hamuje powstawanie zakrzepów, wydłużając czas krwawienia. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego u pacjentów ze schorzeniami, w przebiegu których może dojść do krwawień zwiększa ryzyko wydłużenia czasu krwawienia i potencjalnych powikłań chorobowych.	Podano informacje na temat mechanizmu działania leku oraz warunków, które mogą zwiększać ryzyko krwawienia. Pacjentów należy również powiadomić o tym, na jakie objawy powinni zwracać uwagę.
Nadmierna wrażliwość na alergeny, nasilanie reakcji anafilaktycznej i zmniejszanie skuteczności epinefryny (adrenaliny)	Działanie to jest charakterystyczne dla całej klasy antagonistów receptorów beta-adrenergicznych. Wrażliwość na alergeny może zatem zaburzać skuteczność terapii modyfikujących odpowiedź organizmu na alergeny.	Należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów. Podano również ostrzeżenie co do ewentualnej mniejszej skuteczności działań ratunkowych. Postępowanie w przypadkach nagłych u tych pacjentów wymaga zatem wdrożenia dodatkowych środków.

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy	Postępowanie profilaktyczne
Działania toksyczne metotreksatu, litu czy digoksyny	Bisoprolol wchodzi w interakcje z digoksyną prowadząc do spowolnienia akcji serca. Kwas acetylosalicylowy, szczególnie w dużych dawkach, wchodzi w interakcje z metotreksatem zmniejszając eliminację tego leku; w takich przypadkach jego stosowanie jest przeciwwskazane. Kwas acetylosalicylowy wchodzi również w interakcje z digoksyną potencjalnie nasilając przebieg niewydolności serca i zwiększając stężenie digoksyny w osoczu. Kwas acetylosalicylowy może również wchodzić w interakcje z litem, przez co hamuje jego eliminację.	Należy uświadomić pacjentom potencjalne interakcje lekowe i konsekwencje łączenia takich leków. Stosowanie metotreksatu w dawce powyżej 15 mg/tydz. w połączeniu z tym lekiem jest przeciwwskazane.
Niewydolność łożyska, zahamowanie wzrostu płodu, małowodzie, wewnątrzmaciczne obumarcie płodu, przerwanie ciąży, poród przedwczesny, zatrzymanie akcji porodowej	Kwas acetylosalicylowy i bisoprolol mogą wywierać działanie na płód. Bisoprolol może zmniejszać ilość krwi docierającej do płodu, co prowadzi do wymienionych działań niepożądanych. Kwas acetylosalicylowy może zmniejszać ilość płynu owodniowego i hamować akcję porodową.	Pacjentów należy powiadomić o możliwości wpływu tego produktu na przebieg ciąży. Stosowanie produktu w ciąży powinno być ograniczone do sytuacji, w których oczekiwane korzyści przewyższają zagrożenia.
Hipoglikemia, bradykardia, przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, nadciśnienie płucne, niedomykalność zastawki trójdzielnej, uszkodzenie nerek, mogące prowadzić do niewydolności nerek i wykrzepiania krwi u noworodków narażonych na działanie leku przed urodzeniem	Kwas acetylosalicylowy i bisoprolol mogą wywoływać efekty u noworodków.	Pacjentów należy powiadomić o ewentualnym wpływie produktu na płód w czasie ciąży. Stosowanie produktu w ciąży dopuszcza się jedynie w sytuacjach gdy przewidywane korzyści przewyższają zagrożenia.

Istotne, potencjalne zagrożenia

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy (w tym przyczyna, dla której uznaje się to za potencjalne zagrożenie)
Nie określono	—

Brak danych

Zagrożenie	Obecny stan wiedzy
Stosowanie produktu podczas karmienia piersią	Brak jest danych na temat potencjalnego wydzielania bisoprololu z mlekiem matki. Kwas acetylosalicylowy i jego metabolity występują w małych ilościach w mleku matki. Z tego względu nie zaleca się karmić piersią podczas stosowania tego produktu.
Stosowanie produktu u dzieci (<18 roku życia)	Brak jest danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania kwasu acetylosalicylowego/bisoprololu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia. Prawdopodobieństwo stosowania tego leczenia w tej populacji jest zapewne małe ze względu na charakter wskazań i znikome występowanie tych zaburzeń w tej grupie wiekowej.
Zaburzenia czynności wątroby	Bisoprolol jest metabolizowany w wątrobie, gdzie połowa leku ulega przemianie do nieaktywnych metabolitów a druga połowa pozostaje w postaci niezmienionej. Kwas acetylosalicylowy jest w znacznej mierze metabolizowany w wątrobie. Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. W przypadku pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zaleca się ostrożność. Ze względu na fakt, że produkt jest wydalany w równej mierze z moczem (nerki) i z żółcią (wątroba) pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Nie badano parametrów farmakokinetycznych preparatu u pacjentów z wyrównaną przewlekłą niewydolnością serca ani z zaburzeniami czynności wątroby.
Niewydolność nerek	Bisoprolol ulega wydalaniu z moczem (przez nerki). Połowa leku podlega metabolizmowi do nieaktywnych metabolitów, a druga połowa jest wydalana w postaci niezmienionej. Kwas acetylosalicylowy w znacznej mierze ulega wydalaniu z moczem (przez nerki). Produktu nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Ze względu na fakt, że produkt jest wydalany w równej mierze z moczem (nerki) i z żółcią (wątroba), pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek nie wymagają zmniejszenia dawki. Nie badano parametrów farmakokinetycznych preparatu u pacjentów z wyrównaną przewlekłą niewydolnością serca ani z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia na temat stosowania tego leku, zagrożeń i zaleceń, co do ich minimalizacji. Informacje te, w skróconej wersji, napisanej w sposób przystępny dla niespecjalistów znajdują się w treści ulotki dla pacjenta. Treść tych dokumentów jest standardowym środkiem minimalizacji zagrożeń związanych z ekspozycją na działanie leku.

Bisoprolol znajduje szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego i dusznicy bolesnej. Lek ten przeszedł liczne badania, a profil jego bezpieczeństwa jest dobrze znany.

Kwas acetylosalicylowy stosuje się od dziesięcioleci w praktyce klinicznej, z różnych wskazań. Stosowanie tego leku przynosi korzyści pacjentom z niestabilną dusznicą bolesną ze względu na mechanizm działania zapobiegający powstawaniu zakrzepów. Lek ten przeszedł liczne badania, a profil jego bezpieczeństwa jest dobrze znany.

Omawiany preparat łączony nie wzbudza żadnych nowych zastrzeżeń pod kątem bezpieczeństwa.

Podniesione kwestie dotyczące bezpieczeństwa preparatów referencyjnych omówiono w treści ChPL i ulotki dla pacjenta. Nie uznano zatem za stosowne wprowadzania dodatkowych środków minimalizacji zagrożeń dla zdrowia.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

Nie zaplanowano.

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

Nie dotyczy.