

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

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Stabilna dławica piersiowa to choroba serca, która występuje wówczas, gdy serce nie otrzymuje wystarczającej ilości tlenu. Choroba ta zwykle pojawia się pomiędzy 40 a 50 rokiem życia. Najczęstszym objawem dławicy piersiowej jest ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej. Dławica piersiowa występuje częściej w przypadku szybszej czynności serca, na przykład po wysiłku, w sytuacjach, którym towarzyszą emocje, w zimnym otoczeniu lub po posiłku. U osób z dławicą piersiową zwiększenie częstości akcji serca wywołuje ból w klatce piersiowej.

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

Produkt zawierający metoprolol z iwabradyną to preparat złożony o ustalonych dawkach stosowany w leczeniu dławicy piersiowej. Połączenie dwóch substancji czynnych w jednym preparacie umożliwia uproszczenie terapii poprzez zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek, co sprzyja stosowaniu się przez pacjentów do zaleceń lekarskich.

Iwabradynę badano w pięciu dużych badaniach klinicznych, które objęły łącznie ponad 4 000 dorosłych pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową. Preparat porównywano z placebo (terapią pozorowaną) u 360 pacjentów, atenololem (lekiem beta-adrenolitycznym) u 939 pacjentów oraz amlodypiną (innym lekiem przeciwdławicowym) u 1 195 pacjentów. Ponadto, porównywano iwabradynę z placebo w terapii skojarzonej z atenololem u 889 pacjentów i amlodypiną u 728 pacjentów. Badania trwały od trzech do czterech miesięcy. Główną miarą skuteczności leczenia był całkowity czas trwania próby wysiłkowej na rowerze lub bieżni, mierzony na początku i na końcu badania.

U pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową, iwabradyna była skuteczniejsza niż placebo oraz równie skuteczna jak atenolol i amlodypina w zwiększaniu zdolności do wysiłku. Ponadto, Procoralan®/Corlenter® był skuteczniejszy od placebo w przypadku terapii w połączeniu z atenololem. Natomiast stosowanie produktu Procoralan®/Corlenter® w połączeniu z amlodypiną nie przynosiło dodatkowych korzyści.

Przeciwdławicowe działanie winianu metoprololu badano w wielu badaniach z udziałem dorosłych pacjentów.

### **VI.2.3. Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia**

Populacje pacjentów, dla których doświadczenie w stosowaniu produktu jest ograniczone, w tym pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby oraz pacjenci z zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego (takimi jak blok odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego), opisano w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

## VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

### Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zmniejszenie częstości akcji serca (bradykardia)	Zmniejszenie częstości akcji serca występuje często w przypadku iwabradyny (u 1 do 10 na 100 pacjentów), szczególnie w ciągu pierwszych 2-3 miesięcy początkowego leczenia. Zmniejszenie częstości akcji serca występuje często w przypadku winianu metoprololu (u 1 do 10 na 100 pacjentów). Może powodować zawroty głowy (często), niedociśnienie, omdlenie, uczucie osłabienia, uczucie omdlewania (niezbyt często) i złe samopoczucie (rzadko). Badania prowadzone w ramach bieżącej praktyki klinicznej nie wskazują na wzrost zagrożenia u pacjentów przyjmujących jednocześnie metoprolol i iwabradynę.	Tak, przez przestrzeganie zaleceń z ChPL, szczególnie: - leczenia preparatem złożonym zawierającym metoprolol i iwabradynę nie wolno rozpoczynać u pacjentów z objawową bradykardią. - dostosowania dawki (zwiększenie lub zmniejszenie dawki) należy dokonać na podstawie serii pomiarów częstości akcji serca, badania EKG lub 24-godzinnego monitorowania w warunkach ambulatoryjnych, za pomocą poszczególnych składników - metoprololu i iwabradyny, zapewniając pacjentowi optymalną dawkę metoprololu w przypadku zmniejszania dawki.
Zaburzenia widzenia (wrażenie widzenia silnego światła)	Zaburzenia widzenia, opisywane jako przemijające wrażenia widzenia silnego światła, występują bardzo często w przypadku produktu Procoralan <sup>®</sup> /Corlento <sup>®</sup> (u więcej niż 1 na 10 pacjentów) i są powiązane z mechanizmem działania tego leku. Zaburzenia te mają charakter przemijającego wrażenia widzenia silnego światła i są zazwyczaj wywołane przez nagłe zmiany natężenia światła. Na ogół występują w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a w późniejszym okresie mogą się powtarzać. Ustępują w czasie leczenia lub po jego zakończeniu, nie pozostawiając trwałych następstw. Podczas monoterapii winianem metoprololu nie stwierdzono przemijających wrażeń wzrokowych, a jedynie rzadkie przypadki ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ) zaburzeń widzenia, suchości i (lub) podrażnienia oczu oraz zapalenia spojówek.	- Zależność od dawki Występowanie wrażenia widzenia silnego światła jest zależne od dawki. Należy to uwzględnić przy doborze dawki i zmianach dawkowania. - Zidentyfikowane czynniki powodujące zaburzenie Wrażenie widzenia silnego światła jest zwykle powodowane przez nagłe zmiany natężenia światła. Należy brać pod uwagę możliwość wystąpienia takich zaburzeń widzenia podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, w sytuacjach, gdy może dojść do nagłych zmian natężenia światła, szczególnie podczas prowadzenia pojazdów w nocy.
Nieregularne bicie serca (blok przedsionkowo-komorowy drugiego lub trzeciego stopnia)	Nieregularne bicie serca występuje bardzo rzadko w przypadku produktu Procoralan <sup>®</sup> /Corlento <sup>®</sup> (u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów). Stosowanie winianu metoprololu jest przeciwwskazane u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia.	Przeciwwskazanie do stosowania metoprololu z iwabradyną w ustalonych dawkach u pacjentów z nieregularnym biciem serca (blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia).

<p>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (zwiększone ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym)</p>	<p>Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze występuje często w przypadku produktu Procoralan®/Corlantor® (u 1 do 10 na 100 pacjentów). Może wystąpić u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (podwyższonym ciśnieniem krwi), zwłaszcza po zmianie terapii nadciśnienia. Metoprolol jest uznanym lekiem stosowanym w kontroli samoistnego nadciśnienia tętniczego.</p>	<p>Regularne monitorowanie ciśnienia tętniczego oraz ponowna ocena terapii nadciśnienia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy mają być poddani leczeniu metoprololem z iwabradyną.</p>
<p>Szybkie nieregularne skurcze przedsionków (migotanie przedsionków)</p>	<p>Migotanie przedsionków występuje często w przypadku produktu Procoralan®/Corlantor® (u 1 do 10 na 100 pacjentów). Dochodzi do niego wówczas, gdy przedsionki serca kurczą się szybko i nieregularnie, co powoduje nieprawidłowy rytm serca. Działanie przeciwaritmiczne leków beta-adrenolitycznych (wynikające z ich właściwości) zapewnia ochronę przed arytmia.</p>	<p>Preparat złożony zawierający metoprolol z iwabradyną w ustalonych dawkach jest wskazany w objawowym leczeniu przewlekłej stabilnej dławicy piersiowej u dorosłych pacjentów z prawidłowym rytmem zatokowym.</p>
<p>Nieprawidłowy zapis pracy serca (wydłużony odstęp QT w zapisie EKG)</p>	<p>Nieprawidłowy zapis pracy serca występuje niezbyt często w przypadku produktu Procoralan®/Corlantor® (u 1 do 10 na 1 000 pacjentów). Jest związany z działaniem iwabradyny, która zmniejsza częstość akcji serca. Z danych klinicznych wynika, że podawanie iwabradyny pacjentom przyjmującym leki beta-adrenolityczne nie powodowało wydłużenia odstępu QTc.</p>	<p>Należy unikać stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną u pacjentów z wrodzonym zespołem długiego odstępu QT lub przyjmujących leki wydłużające odstęp QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Powodowane przez iwabradynę zmniejszenie częstości akcji serca może nasilać wydłużenie odstępu QT, co może prowadzić do wystąpienia ciężkich arytmii, w szczególności zaburzenia <i>torsade de pointes</i>. Powinno się unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych wydłużających odstęp QT, stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia lub innych układów, z iwabradyną, ponieważ zmniejszenie częstości akcji serca może nasilać wydłużenie odstępu QT. Jeżeli takie skojarzenie jest konieczne, należy ściśle monitorować czynność serca. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków moczopędnych powodujących utratę potasu (tiazydowych leków moczopędnych i diuretyków pętlowych), gdyż hipokaliemia może zwiększać ryzyko arytmii. Iwabradyna może bowiem powodować bradykardię, a hipokaliemia w połączeniu z bradykardią jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza u pacjentów z zespołem wydłużonego odstępu QT (wrodzonym lub nabytym w wyniku przyjmowania leków).</p>

<p>Nagła ciężka reakcja alergiczna - anafilaksja (objawy: nagłe objawy alergii, takie jak wysypka, świąd lub pokrzywka, obrzęk twarzy, warg, języka lub innych części ciała, duszność, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu)</p>	<p>Z danych przedstawionych w literaturze medycznej wynika, że podczas stosowania metoprololu i innych produktów leczniczych należących do tej samej klasy (leków beta-adrenolitycznych) zgłaszano przypadki ciężkich reakcji alergicznych (rzekomoanafilaktycznych lub anafilaktycznych), charakteryzujących się następującymi objawami: świąd, pokrzywka, obrzęk powiek, twarzy, warg, języka lub gardła i (lub) ból w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, które wymagały leczenia. Ponadto, metoprolol może potencjalnie utrudniać leczenie anafilaksji. Wstrząs anafilaktyczny to ciężka reakcja zagrażająca życiu, która może wystąpić w każdym momencie. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych podczas leczenia, należy zaprzestać przyjmowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną i skonsultować się z lekarzem.</p>	<p>Pacjenci z ciężkimi reakcjami alergicznymi w wywiadzie oraz pacjenci przechodzący leczenie odczuwające na czynniki wywołujące alergię (alergeny) są bardziej narażeni na wystąpienie nagłej ciężkiej reakcji alergicznej zagrażającej życiu (wstrząsu anafilaktycznego) i powinni przestrzegać środków ostrożności dotyczących stosowania.</p>
<p>Małe stężenie cukru (glukozy) we krwi (hipoglikemia)</p>	<p>Z danych przedstawionych w literaturze medycznej wynika, że małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) jest jednym z istotnych rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem metoprololu. Metoprolol może maskować objawy hipoglikemii (co może być niebezpieczne, szczególnie u osób z cukrzycą).</p>	<p>Chorych na cukrzycę, którzy mają przyjmować leki beta-adrenolityczne, należy poinformować o konieczności monitorowania stężenia glukozy we krwi oraz ewentualnej zmiany dawki leków hipoglikemizujących.</p>

### Istotne potencjalne zagrożenia

<b>Zagrożenie</b>	<b>Dostępne informacje</b>
<p>Nieregularne skurcze przedsionków tachyarytmia nadkomorowa (inna niż migotanie przedsionków)</p>	<p>Z badań klinicznych wynika, że u pacjentów może wystąpić tachyarytmia nadkomorowa (inna niż migotanie przedsionków). Badania prowadzone w ramach bieżącej praktyki klinicznej nie wskazują na wzrost zagrożenia u pacjentów przyjmujących Procoralan®/Corlenter®.</p>
<p>Zaburzenia immunologiczne</p>	<p>Z badań na zwierzętach wynika, że Procoralan®/Corlenter® może powodować zanik grasicy. Badania kliniczne nie wykazały, żeby Procoralan®/Corlenter® odgrywał jakąkolwiek rolę w występowaniu zaburzeń immunologicznych.</p>
<p>Nieregularne skurcze komór (ciężka arytmia komorowa)</p>	<p>Z danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu wynika, że u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka lub przyjmujących określone leki mogą wystąpić ciężkie arytmie komorowe. Badania prowadzone w ramach bieżącej praktyki klinicznej nie wskazują na wzrost zagrożenia u pacjentów przyjmujących Procoralan®/Corlenter®.</p>
<p>Zawał mięśnia sercowego</p>	<p>Wstępne wyniki badania SIGNIFY, które dotyczyło stosowania iwabradyny w innym schemacie terapeutycznym, pokazują, że ciężka bradykardia może prowadzić do zawału mięśnia sercowego.</p>

## Brakujące informacje

Zagrożenie	Dostępne informacje
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci (w wieku poniżej 18 lat)	W tej populacji nie prowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u kobiet w ciąży i karmiących piersią	W tej populacji nie prowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby	W tej populacji nie prowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek	W tej populacji nie prowadzono badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca oraz zaburzeniami przewodnictwa śródkomorowego	W tej populacji nie prowadzono specjalnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu złożonego zawierającego metoprolol z iwabradyną.

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

Dla każdego leku dostępna jest charakterystyka produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym przedstawicielom zawodów medycznych szczegółowych informacji na temat stosowania leku, a także zagrożeń oraz zaleceń, które te zagrożenia minimalizują. Skrócona wersja ChPL, w języku zrozumiałym dla osób nie będących przedstawicielami zawodów medycznych, jest dołączana do opakowania w formie ulotki informacyjnej dla pacjenta. Opisane w tych drukach informacyjnych środki określa się jako rutynowe środki minimalizujące ryzyko.

ChPL oraz ulotka dla pacjenta dla preparatu złożonego, zawierającego metoprolol i iwabradynę w ustalonych dawkach, są dostępne na stronie organu regulacyjnego.

### VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy, gdyż ten plan zarządzania ryzykiem jest składany w ramach procedury rejestracji preparatu złożonego, zawierającego metoprolol i iwabradynę w ustalonych dawkach.