

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (МНН: небіволол, гідрохлоротіазид)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

За оцінками, приблизно 20 % дорослих у світі мають гіпертонічну хворобу, яку визначають тоді, коли артеріальний тиск (АТ) вище 140/90 мм рт ст. Відсоток чоловіків з гіпертонічною хворобою вище, ніж жінок до 45 років. У віці від 45 до 64 років поширеність на вік однакова для обох статей, але від 65 років поширеність вища у жінок, ніж у чоловіків. У всьому світі приблизно 1 мільярд людей мають гіпертонію, яка є причиною більш ніж 7,1 мільйонів смертей на рік.

У загальному у європейських країнах поширеність гіпертонії становить приблизно 30–45% у загальній популяції, при цьому різко зростаючи зі старінням (ESH/ESC GUIDELINES, 2013).

VI.2.2 Резюме переваг лікування

Ефективність та переносимість комбінації Небіволу/Гідрохлоротіазиду були продемонстровані в кількох дослідженнях, в яких брали участь пацієнти старше 18 років та літнього віку, які отримували монотерапію небівололом або комбінацією діючих речовин (небіволу/гідрохлоротіазид).

НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, застосовується для лікування високого артеріального тиску (есенціальної гіпертензії).

НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить небівололу 5 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг як діючі речовини: небіволол – серцево-судинний препарат, який належить до групи лікарських засобів, що знижують артеріальний тиск, іменованих блокаторами β -адренорецепторів; гідрохлоротіазид – діуретик, який діє за рахунок збільшення кількості виділеної сечі. Поєднання лікарських засобів з різним первинним механізмом дії та адитивно/синергетичним гіпотензивним ефектом розглядаються як найбільш ефективні комбінації; у цьому відношенні комбінації бета-блокаторів та тіазидних діуретиків визнані керівними принципами серед найбільш раціональних комбінацій.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не було зафіксовано жодних прогалин у відомостях щодо ефективності для цільової популяції.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Низький кров'яний тиск (гіпотензія)	Гіпотензія є наслідком венодилатації та зниження серцевого викиду через симпатичну блокаду (Martindale - 2017). До ознак та симптомів гіпотензії	Рекомендовано ретельний контроль кров'яного тиску під час початкового титрування або подальшої корекції дози небівололу (Національний інститут здоров'я; James PA et al

	<p>відносяться:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Запаморочення або легке головокружіння - Нечіткий зір - Сплутаність свідомості - Слабкість - Втома (відчуття втоми) - Нудота (відчуття болю у шлунку) (James PA et al 2014). 	<p>2014).</p> <p>Застосування небівололу протипоказане пацієнтам із систолічним кров'яним тиском < 90 мм.рт.ст (Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
<p>Серйозні циркуляторні проблеми з руками або ногами (Порушення периферичного кровообігу)</p>	<p>Пацієнти з порушенням периферичного кровообігу, такими як хвороба Рейно відчувають інтенсивний спазм судин із супутніми змінами кольору та подальшою гіперемією в одній або декількох частинах тіла. Пацієнти часто описують 3 фази зміни: спочатку білий (звуження судин), потім синій (ціаноз), а потім червоний (швидкий відтік крові). Уражені частини тіла, як правило, найбільш схильні до холодкових травм (Medscape on line - 2017).</p>	<p>Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати обережно: у пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки можливе загострення цих розладів (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
<p>Застосування у пацієнтів з проблемами серця (порушення ритму та скорочень) (Застосування у пацієнтів з хворобами серця (порушення ритму та скорочень))</p>	<p>Лікарський засіб може впливати на спосіб серцебиття та функції, а також на електроліти (які можуть впливати на роботу серця) та кровообіг; як наслідок, людям з серцево-судинними проблемами можуть загрожувати порушення ритму та скорочень.</p>	<p>Блокатори β-адренорецепторів слід застосовувати з обережністю пацієнтам з атріовентрикулярним блоком першого ступеня через негативний вплив β - адреноблокаторів, пацієнтам із стенокардією Принцметала через невказане альфарецепторне опосередковане звуження коронарної артерії: антагоністи бета-адренорецепторів можуть підвищувати кількість та тривалість ангінозних нападів (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою)</p>
<p>Застосування у пацієнтів з нелікованою феохромоцитомою, пухлиною, що продукує катехоламін (Застосування у пацієнтів з базовою феохромоцитомою)</p>	<p>Феохромоцитомою це катехоламін-продукуючі пухлини, у пацієнтів з феохромоцитомою, що застосовують небіволол, може виникнути гіпертензія (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>	<p>У пацієнтів із встановленою або підозрою на феохромоцитому, небіволол/гідрохлоротіазид протипоказаний (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>

<p>Одночасне застосування інших лікарських засобів (Взаємодія з лікарськими засобами (одночасне застосування з антиаритмічними препаратами I та III класу, верапамілом/дилтіаземом, літієм, лікарськими засобами, що впливають на рівні калію (калієві діуретики, кортикостероїди) солями кальцію та глікозидами наперстянки))</p>	<p>Коли небіволол/гідрохлоротіазид призначають разом з деякими препаратами, що впливають на ритм та/або функцію серця, та/або на кров'яний тиск та/або баланс рідини та/або можуть впливати на їх метаболізм/елімінацію, адитивні ефекти можуть виявляти проблеми серцевого ритму та/або функцію та/або баланс електролітів (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>	<p>Моніторинг кров'яного тиску та ЕКГ при одночасному застосуванні (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
<p>Застосування у пацієнтів з серйозними проблемами нирок (Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю)</p>	<p>У пацієнтів з хворобами нирок, гідрохлоротіазид (тіазиди) може загострювати ниркові порушення (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>	<p>Застосування небівололу/гідрохлоротіазиду протипоказане пацієнтам з анурією та тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).</p>
<p>Застосування під час вагітності та матерями, що годують (Застосування у період вагітності та годування груддю)</p>	<p>Відсутні дані для комбінації небівололу/гідрохлоротіазиду, але компоненти мають фармакологічний ефект, що може шкідливо впливати на вагітність та/або плід/новонародженого.</p>	<p>Небіволол не повинен застосовуватись під час вагітності, якщо у цьому нема нагальної необхідності, матково-плацентарний кровообіг та ріст плода слід контролювати. У разі шкідливого впливу на вагітність або плід слід розглянути альтернативне лікування. За новонародженим немовлям слід ретельно спостерігати. Годування груддю не рекомендовано під час застосування небівололу.</p> <p>Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для есенціальної гіпертензії у вагітних, окрім рідкісних ситуацій, де інше лікування не може бути призначено.</p> <p>Застосування небівололу/гідрохлоротіазиду під час годування груддю не</p>

		рекомендується. Якщо небіволол/гідрохлоротіазид застосовується під час годування груддю, дози повинні застосовуватися максимально низькі (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).
--	--	--

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включно причину, чому вважається потенційним ризиком)
Застосування у пацієнтів з астмою чи хрипкістю (Застосування у пацієнтів з астмою та бронхоспазмом)	Лікарський засіб класу небівололу (блокатори β-адренорецепторів) може викликати звуження бронхів різного ступеня. Насправді, клінічне застосування цих препаратів у пацієнтів, що страждають респіраторними захворюваннями (наприклад, бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень [ХОЗЛ] є суперечливим через їх можливий прямий вплив на бронхомоторний тонус, альвеолярну вентиляцію та гіперреактивність бронхів. β-адренергічні блокуючі засоби можуть викликати звуження бронхів, викликаючи задишку, дихання та дискомфорт у грудях (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).
Змінений рівень хімічних речовин у крові, званих електролітами (Дисбаланс електролітів)	Лікарський засіб класу небівололу (тіазиди), включно гідрохлоротіазид, може викликати рідинний або електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз). Попереджувальними ознаками рідинного та електролітного дисбалансу можуть бути сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, тривожність, біль у м'язах чи спазми, м'язова втома, гіпотензія, олігурія, тахікардія та шлунково-кишкові порушення такі як нудота та блювота. Тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію з сечею і можуть викликати проміжне та незначне підвищення рівня сироваткового кальцію за відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Показано, що тіазиди посилюють екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).
Застосування у пацієнтів з аутоімунним захворюванням в анамнезі, яке характеризується сверблячими плямами (Застосування у пацієнтів із псоріазом в анамнезі)	Лікарський засіб класу небівололу (блокатори β-адренорецепторів) може бути пов'язаний із загостренням захворювання (псоріаз), тому застосування небівололу/гідрохлоротіазиду протипоказане таким пацієнтам.
Зміна рівня цукру у хворих на діабет (Зміна глікемічного	Коли рівень глюкози в крові знижується (гіпоглікемія), організм реагує симптомами (тахікардія, серцебиття), які можуть бути масковані при терапії небівололом.

профілю у хворих на діабет)	Лікарський засіб класу гідрохлоротіазиду (тіазиди) може порушити толерантність до глюкози та проявитися у латентному цукровому діабеті.
-----------------------------	---

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей та підлітків до 18 років (Застосування у дітей та підлітків < 18 років)	Ефективність та безпеку препарату небіволол/гідрохлоротіазид у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлено. Дані відсутні. Тому застосування у дітей та підлітків не рекомендується (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).
Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки (Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю)	Дані про пацієнтів з печінковою недостатністю або порушенням функції печінки обмежені. Тому застосування небівололу/гідрохлоротіазиду у цих пацієнтів протипоказане (ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою).

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для медичного застосування (ІМЗ) / Короткі характеристики лікарського засобу (КХЛЗ), які надають лікарям, фармацевтам та іншим спеціалістам системи охорони здоров'я детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації.

Інформація про вищезазначені проблеми безпеки міститься у розділах ІМЗ для НЕБІЛЕТ® ПЛЮС 5/12,5, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку

Дослідження/ захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ ефективності	Статус	Запланована дата надання проміжних і заключного звітів
Фаза IV, рандомізоване, подвійне сліпе, перехресний дизайн, період запуску плацебо MEBN/06/NEB- CBP/001 (NeMeCAP) EudraCT number: 2009-015824-27	<u>Первинні цілі:</u> Порівняти відмінності між центральним та периферичним артеріальним тиском між небівололом/гідрохлоротіазидом та метопрололом/гідрохлоротіазидом, що оцінено неінвазивно шляхом апланаційної	Порівняти відмінності між центральним та периферичним артеріальним тиском між небівололом/гідрохлоротіазидом та метопрололом/гідрохлоротіазидом, що оцінено неінвазивно шляхом апланаційної	Заверше но	7 березня 2014

	<p>тонометрії.</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Порівняти впливи небівололу/гідрохлоротіазиду та метопрололу/гідрохлоротіазиду на: <ul style="list-style-type: none"> - інсулінову чутливість - ліпідний профіль <p><u>Третинні цілі:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • порівняти впливи небівололу/гідрохлоротіазиду та метопрололу/гідрохлоротіазиду на: <ul style="list-style-type: none"> - кров'яний тиск, серцевий викид та системний судинний опір, виміряний приладом Nexfin • гемодинамічну відповідь на нітрогліцерин 	<p>тонометрії.</p> <p>Додатково, мета дослідження була порівняти впливи небівололу/гідрохлоротіазиду та метопрололу/гідрохлоротіазиду на інсулінову чутливість, ліпідний профіль, кров'яний тиск, серцевий викид та системний судинний опір що виміряний приладом Nexfin, та гемодинамічну відповідь на нітрогліцерин.</p>		
<p>Фаза IV, одноцентрове, подвійне сліпе, паралельна група MEN IFR/08/NEB-NYP/01 (NINFE) EudraCT number: 2008-002314-21</p>	<p><u>Первинні цілі:</u></p> <p>Порівняти ефективність небівололу 5 мг з ірбесартан 150 мг, обидва у комбінації з гідрохлоротіазидом 12,5 мг на ендотеліальну функцію, виміряну як середню відсоткову зміну постішемичного реактиву, використовуючи напівплетизмографічну систему Endo-PAT (Itamar Medical Ltd, Caesarea, Israel).</p> <p><u>Вторинні цілі:</u></p> <p>Оцінити ендотеліальну функцію шляхом вимірювання рівнів IL-6, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, тромбомодуліну, ПЛР або апоптозис індукованого</p>	<p>Метою дослідження було перевірити гіпотезу про неповноцінність короточасного лікування небівололом порівняно з ірбесартаном, в комбінації з гідрохлоротіазидом (HCTZ) мікросудин, кровообігу, ендотеліальної судинної функції, жорсткості артерій та центрального артеріального тиску у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, що не піддаються терапії</p>	<p>Завершено</p>	<p>20 жовтня 2012</p>

	<p>сироваткою пацієнтів; Оцінити еластичність судин шляхом вимірювання індексу збільшення або швидкості пульсової хвилі; оцінити антигіпертензивну дію двох методів лікування за допомогою вимірювання амбулаторно артеріального тиску або оцінки артеріального тиску протягом 24 годин; оцінити безпеку двох методів лікування шляхом моніторингу побічних реакцій; оцінити функціональні та токсичні ефекти шляхом моніторингу зміни та тенденції значень лабораторних тестів</p>			
<p>Фаза IV, мультицентрове подвійне сліпе, активно-контрольоване, дво-паралельні групи MEIN/10/Neb+HC TZ-Нур/001 (NEHIS) EudraCT number: 2010-023104-28</p>	<p>Первинна ціль: Демонстрація переваги комбінації небіволол/гідрохлоротіазид порівняно з ірбесартан/гідрохлоротіазид в період зниження систолічного артеріального тиску після 12 тижнів лікування у пацієнтів літнього віку з ізольованою систолічною гіпертензією.</p> <p>Вторинна ціль: Дослідити переносимість комбінації небіволол/гідрохлоротіазид у порівнянні з ірбесартан/гідрохлоротіазид.</p>	<p>Дослідження було спрямовано на демонстрування переваг комбінації небіволол/гідрохлоротіазид порівняно з ірбесартан/гідрохлоротіазид в період зниження систолічного артеріального тиску після 12 тижнів лікування у пацієнтів літнього віку з ізольованою систолічною гіпертензією та дослідження переносимості комбінації небіволол/гідрохлоротіазид у порівнянні з ірбесартан/гідрохлоротіазид.</p>	<p>Завершено</p>	<p>21 травня 2015</p>

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Жодне з вищеперахованих досліджень не є умовою для дозволу на реєстрацію.

VI.2.7 Резюме змін до плану управління ризиками протягом часу

Не застосовується.