

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

для лікарського засобу  
*НЕБІТЕНЗ, таблетки по 5 мг*

### VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювань.

*Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ)* – це найбільш частий вид підвищення артеріального тиску (96% всіх випадків), що супроводжується стабільним підвищенням систолічного тиску вище 140 мм. рт. ст. і діастолічного тиску вище 90 мм. рт. ст. Зв'язок між підйомом артеріального тиску (АТ) і порушенням функцій інших органів при цьому виді гіпертензії не виявляється і є її відмінною рисою. Підвищення тиску відбувається в стані спокою, і такі скачки тиску призводять до порушення функціонування артерій і серця. При прогресуванні даної патології та відсутності лікування можуть наставати важкі ускладнення, що призводять до інвалідизації і смерті (порушення кровопостачання мозку, гострої недостатності кровопостачання серця та інші).

АГ займає 1-2 місце у смертності населення у всьому світі і на 88,1 % визначає рівень смертності від хвороб системи кровообігу. Показник поширеності серед чоловіків – 32,5 %, серед жінок – 25,3 %. Чим вищий АТ, тим вищий ризик розвитку ускладнень та передчасної смерті. Медикаментозне лікування в адекватних дозах приводять до зниження тиску та суттєво зменшує ризик ускладнень.

*Хронічна серцева недостатність (ХСН)* – значна медико-соціальна проблема, в тому числі в Україні. Це патологічний стан, при якому серце недостатньо ефективно справляється зі своєю функцією і перекачує все менші обсяги крові. В результаті цього тканини і органи недоотримують необхідну кількість поживних речовин і кисню, і в організмі починає затримуватися рідина.

Поширеність серцевої недостатності у популяції становить 2-3%. Після 65-ти років вона спостерігається у 5% людей, після 70 років – у 10%. Близько половини таких пацієнтів помирає протягом 4 років. Хронічна серцева недостатність поширюється пропорційно до віку – від 1-3 % серед 50-річних осіб до 8-14% у людей, старших за 70 років. Середній вік хворих з клінічно вираженою ХСН становить 69-70 років. Приблизно половина пацієнтів з ХСН мають вік більше 70 років.

#### VI.2.2 Резюме результатів лікування.

У проведених 12 клінічних випробуваннях відзначено, що за ефективністю при артеріальній гіпертензії (підвищеному артеріальному тиску) небіволол не поступається іншим бета-адреноблокаторам. В порівняльних клінічних дослідженнях доведено, що в дозі 5 мг один раз на день небіволол знижує діастолічний тиск не в меншій мірі, ніж інші бета-адреноблокатори (атенолол, бісопролол, метопролол) в стандартних дозуваннях. По антигіпертензивній ефективності небіволол в добовій дозі 5мг можна порівняти з інгібіторами АПФ еналаприлом (10 мг) і лізиноприлом (20 мг), антагоністами кальцію: амлодипином (5-10 мг) і ніфедипіном-ретард (40 мг) і блокатором рецепторів ангіотензину II - лозартаном (50 мг). Небіволол більш ефективний, ніж ніфедипін, в попередженні підвищення артеріального тиску вранці.

У літніх хворих з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, після 8 місяців лікування небівололом (до 10 мг в день) фракція викиду лівого шлуночка достовірно збільшується з 25,4 до 31,9%. У великому (2128 пацієнтів) дослідженні результати свідчать про те, що небіволол достовірно (в середньому, на 14% в порівнянні з плацебо) зменшує загальне число випадків смерті або госпіталізацій у зв'язку з серцево-судинними причинами. Загальна смертність статистично достовірно знизилася під впливом небівололу в середньому на 12%, а серцево-судинна смертність - на 16%. Небіволол був найбільш ефективним у хворих молодше 75 років.

В підгрупі хворих, у яких підтримуюча доза небіволола становила 10 мг в день, смертність від серцево-судинних причин знижувалася на 27% в порівнянні з плацебо. При цьому ризик раптової смерті у хворих ХСН знижувався під впливом небівололу на 38%. Побічні ефекти небівололу статистично достовірно не відрізнялися від плацебо.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Тривалий досвід застосування діючої речовини небівололу гідрохлориду, що входить до складу препарату Небітенз, таблетки, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції. Ефективність оцінювалась у пацієнтів різного віку, різних рас, з різними супутніми захворюваннями. Наявні дані дозволяють припустити, що безпека та ефективність небівололу однакова у пацієнтів різних рас та в осіб різної статі.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<b>Зменшення частоти серцевих скорочень (Брадикардія)</b>	Небіволол зв'язується зі специфічними рецепторами серцевого м'яза, так званими $\beta_1$ -рецепторами. Тому, серце реагує повільніше на подразники, які збільшують частоту серцевих скорочень, і загальна частота серцебиття також може зменшитися. Це може статися в одного з тисячі – одного зі ста пацієнтів (рідко), але частіше у пацієнтів, які вже мають серцеві проблеми (не більше, ніж кожен десятий пацієнт, загальна частота). Повільне серцебиття може проявлятися у запамороченні, втомі, слабкості або відчутті власного серцебиття. Брадикардія може бути виявлена шляхом підрахунку пульсу.	Не приймати Небітенз, якщо попередньо відомо про частоту серцевих скорочень менше 60 ударів на хвилину; слідкувати за частотою серцевих скорочень в період лікування, якщо пульс у стані спокою понижується до 50-55 ударів за хвилину і/або у пацієнта розвиваються симптоми, які вказують на брадикардію, то дозу рекомендують зменшити. Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.
<b>Зниження артеріального тиску (Гіпотензія)</b>	Гіпотензивний ефект зумовлений зменшенням серцевого викиду, пригніченням продукції реніну й ангіотензину II, послабленням центральних адренергічних впливів. Селективність небівололу може приводити до посилення гіпотензивної дії за рахунок вазодилатації, опосередкованою стимуляцією $\beta_2$ -адренорецепторів периферичних артерій.	Не приймати Небітенз, якщо попередньо відомо про артеріальну гіпотензію (систоличний артеріальний тиск менше 90 мм рт. ст.); приймати ЛЗ лише в рекомендованій дозі лікарем; при використанні препарату притримуватися рекомендацій в інструкції щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.
<b>Серцева недостатність,</b>	У пацієнтів із серцевими проблемами здатність серця	Не приймати Небітенз, якщо попередньо відомо про гостру

<p><b>погіршення серцевої недостатності або кардіогенний шок</b></p>	<p>підтримувати кровообіг в організмі може зменшитися. Небіволол може спричинити подальше зниження потужності серця в одного з тисячі – одного зі ста пацієнтів (рідко).</p>	<p>серцеву недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом. Хворим з хронічною серцевою недостатністю призначають препарат у випадку, якщо має місце хронічна серцева недостатність без епізодів її гострої декомпенсації протягом останніх 6 тижнів. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>
<p><b>Бронхоспазм</b></p>	<p>У пацієнтів з анамнезом бронхіальної астми або іншими проблемами з диханням легені можуть дуже чутливо реагувати на лікування бета-блокаторами, такими як небіволол. У легенях є специфічні рецептори, які у випадку блокування спричиняють ущільнення в легенях. Хоча небіволол не блокує ці специфічні рецептори, може існувати деяка мінімальна активність, що спричиняє небажані реакції в одного з тисячі – одного зі ста пацієнтів (рідко).</p>	<p>Не приймати Небітенз, якщо попередньо відомо про бронхоспазм та бронхіальну астму в анамнезі; чітко дотримуватися рекомендованої дози лікарем; пацієнтам з обструктивними захворюваннями дихальних шляхів препарат слід застосовувати з обережністю, бо може посилитись констрикція дихальних шляхів. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>
<p><b>Маскування симптомів зниження рівнів цукру у крові та підвищення функції щитоподібної залози (Маскування симптомів гіпоглікемії або тиреотоксикозу)</b></p>	<p>Бета-адреноблокатори можуть посилювати цукрознижуючу дію інсуліну. Через блокаду контрінсулярної дії катехоламінів та усунення адренергічних симптомів розвивається гіпоглікемія. Розширення судин та пов'язана з цим полегшена доставка інсуліну до тканин має більше значення в зменшенні інсулінорезистентності, ніж <math>\beta</math>-селективність бета-адреноблокаторів.</p>	<p>Використовувати Небітенз з обережністю не тільки у хворих на цукровий діабет, але й при порушенні толерантності до глюкози, а також при захворюваннях щитоподібної залози. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>

<p><b>Загострення стенокардії</b> <b>Принцметала, захворювання периферичних судин, псоріазу</b></p>	<p>Поєднання псоріатичних ушкоджень шкіри з типовими морфологічними змінами мікроциркуляторного русла зумовлює більш виразний ступінь порушень. У хворих на стенокардію Принцметала внаслідок безперешкодної вазоконстрикції коронарних артерій, опосередкованої через <math>\alpha</math>-адренорецептори блокатори <math>\beta</math>-адренорецепторів можуть збільшувати частоту і тривалість нападів стенокардії.</p>	<p>Хворим із псоріазом в анамнезі призначати Небітенз можна тільки ретельно виваживши ситуацію. Небітенз слід застосовувати з обережністю при лікуванні пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (хвороба або синдром Рейно, переміжна кульгавість), оскільки може розвинутися загострення зазначених захворювань; хворих на стенокардію Принцметала. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>
<p><b>Уповільнення розвитку плода у вагітних</b></p>	<p>Застосування бета-блокаторів, особливо з I триместру вагітності, асоціюється з достовірно більш високою частотою розвитку фетоплацентарної недостатності (ФПН), народження дітей з меншою масою тіла, підвищення активності реніангіотензинової системи, зниження рівня найважливішого гормону вагітності – прогестерону.</p>	<p>Фармакологічні ефекти небівололу чинять <b>негативну дію на вагітність, плід та немовля</b>, тому його застосовують лише тоді, коли користь від застосування переважає ризик для плода. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>
<p><b>Гіперчутливість включаючи ангіоневротичний набряк</b></p>	<p>Як і на інші лікарські засоби на Небітенз можуть виникати реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк.</p>	<p>Протипоказаний при підвищеній чутливості діючої речовини або інших компонентів препарату. Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування являється ефективним заходом для попередження даного ризику.</p>

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p><b>Застосування в період лактації</b></p>	<p>Всі ліки від гіпертонії проникають в грудне молоко. Дослідження на тваринах показали тератогенну або ембріотоксичну дію бета-адреноблокаторів на плід, але контрольовані дослідження на людях не проводилися. Є підозри, що вони можуть викликати оборотну шкідливу дію, обумовлену фармакологічними властивостями, але не викликають розвиток вроджених аномалій. Ці ліки можна застосовувати тільки в тих випадках, коли користь від їх застосування переважає потенційний ризик. Під час лікування небівололом годувати груддю не рекомендується.</p>
<p><b>Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю</b></p>	<p>Небіволол метаболізується в печінці, зокрема з утворенням активних гідроксиметаболітів. Це спричиняє навантаження</p>

<i>або порушенням функції печінки</i>	на гепатоцити. В умовах порушення функції печінки можливі негативні впливи на неї при застосуванні небівололу. Застосування небівололу протипоказане при печінковій недостатності або порушеннях функції печінки.
---------------------------------------	--

#### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
<i>Застосування у дітей</i>	Досвіду застосування у дітей немає.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Небітенз містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Інструкція для медичного застосування наявна в упаковці та являється доступною для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів охорони здоров'я.

Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Даний препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### **VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Не застосовано.

#### **ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

Не застосовано.

#### **ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Відсутні.

#### **VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
1.1	28.08.2018	Гіперчутливість включаючи ангіоневротичний набряк Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю або порушенням функції печінки	Додано один важливий ідентифікований ризик та один потенційний ризик.
1.1	28.08.2018	Серцева недостатність, погіршення серцевої недостатності або кардіогенний шок Маскування симптомів гіпоглікемії або тіреотоксикозу Загострення стенокардії Принцметала, захворювання периферичних судин, псоріазу	Змінено формулювання трьох ідентифікованих ризиків.