

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Nebivolol Sopharma przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nadciśnienie

Nadciśnienie (wysokie lub podwyższone ciśnienie krwi) jest problemem zdrowotnym o zasięgu globalnym. Nadciśnienie przyczynia się do rozpowszechnienia występowania chorób serca, udaru, zaburzeń czynności nerek oraz przedwczesnej śmierci i niepełnosprawności. W 2008 roku, na całym świecie, u około 40% dorosłych w wieku powyżej 25 lat zdiagnozowano nadciśnienie. Liczba ludzi, u których występuje ta choroba wzrosła z 600 milionów w 1980 roku, do 1 miliarda w 2008 roku. Dane umożliwiające porównanie częstości występowania nadciśnienia w różnych krajach europejskich są ograniczone. Wydaje się, że odsetek osób chorujących na nadciśnienie wynosi około 30 - 45% w populacji ogólnej, a częstość występowania wzrasta stopniowo wraz z wiekiem. Wydaje się również, że istnieją różnice w średnim ciśnieniu krwi w poszczególnych krajach.

Choroby układu sercowo - naczyniowego są rocznie przyczyną około 17 milionów zgonów na całym świecie, co stanowi niemal jedną trzecią wszystkich zgonów. 9,4 miliona zgonów rocznie jest spowodowanych powikłaniami związanymi z nadciśnieniem. Nadciśnienie jest odpowiedzialne za przynajmniej 45% zgonów spowodowanych przez choroby serca oraz 51% zgonów spowodowanych przez udar.

Przewlekła niewydolność serca

Okolo 1 - 2% dorosłych w krajach zachodnich cierpi na niewydolność serca (ograniczenie możliwości pompowania krwi przez serce), częstość występowania wzrasta do $\geq 10\%$ u osób w wieku 70 lat i powyżej. Istnieje wiele przyczyn niewydolności serca. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez *European Society of Cardiology*, choroba naczyń wieńcowych (naczyń krwionośnych dostarczających krew do serca) jest przyczyną około dwóch trzecich przypadków niewydolności serca, jakkolwiek nadciśnienie i cukrzyca (podwyższony poziom cukru we krwi) są w wielu przypadkach możliwymi czynnikami predysponującymi. Istnieje wiele innych przyczyn niewydolności serca, w tym przebyta infekcja wirusowa, nadużywanie alkoholu, chemioterapia oraz idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa (powiększenie serca o nieznannej przyczynie, prowadzące do zaburzenia jego funkcji). Przed 1990 rokiem, czyli przed wprowadzeniem do leczenia nowych grup leków oraz rozruszników serca, 60 - 70% pacjentów umierało w ciągu 5 lat od zdiagnozowania choroby. W przypadku zaostrzenia objawów pacjentów często i wielokrotnie kierowano do leczenia w warunkach szpitalnych, co spowodowało wystąpienie swoistej „epidemii” hospitalizacji w wielu krajach. Badania przeprowadzone w Szkocji i Szwecji wykazały, że współcześnie stosowane metody leczenia pozwoliły zmniejszyć odsetek hospitalizacji w ostatnich latach o 30 - 50%, jak również w mniejszym, ale istotnym stopniu, zmniejszyć śmiertelność.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Opublikowane badania wykazały, że stosowanie nebiwololu raz dziennie znacząco zmniejsza ciśnienie skurczowe (górną wartość ciśnienia), jak i rozkurczowe (dolną wartość ciśnienia) u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do placebo (tabletki nie zawierająca działających składników), w sposób zależny od dawki i z dobrą tolerancją. Nebivolol jest dobrze tolerowany, a występujące działania niepożądane są podobne do obserwowanych po podaniu placebo. Badania bezpośrednio porównujące nebiwolol z innymi lekami beta - adrenolitycznymi (lekami z tej samej grupy), jak również innymi lekami obniżającymi ciśnienie, wykazały podobną skuteczność w

obniżaniu ciśnienia, przy czym stosowanie nebiwololu wiązało się z rzadszym występowaniem działań niepożądanych.

Nebiwolol wykazał również znaczące zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w dużej grupie pacjentów w podeszłym wieku cierpiących na przewlekłą niewydolność serca, niezależnie od stopnia niewydolności serca.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami wynikającymi z leczenia

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nebiwololu u dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania nebiwololu u tej grupy pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ryzyka istotne, zidentyfikowane

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
Zaburzenia układu immunologicznego (reakcje alergiczne)	W niektórych przypadkach nebiwolol może powodować reakcje alergiczne. Grupa leków nazywanych beta - adrenolitykami, do której należy nebiwolol, może zwiększać wrażliwość na alergeny (substancje wywołujące reakcję alergiczną), jak również może zaostrzać reakcje alergiczne.	Pacjenci, którzy są uczuleni na nebiwolol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, nie powinni go stosować.
Zaburzenia psychiczne (koszmary senne, depresja)	W niektórych przypadkach nebiwolol może powodować wystąpienie koszmarów sennych lub depresji (uczucie przygnębienia).	Jeśli taka reakcja wystąpi u pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, uczucie mrowienia, omdlenie)	Podczas leczenia nebiwolelem zgłaszano występowanie bólu głowy, zawrotów głowy oraz uczucia mrowienia. W bardzo rzadkich przypadkach możliwe jest wystąpienie omdlenia.	Jeśli taka reakcja wystąpi u pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia oka (zaburzenia widzenia)	U nie więcej niż 1 na 100 pacjentów leczonych nebiwolelem występują zaburzenia widzenia.	Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia, należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia serca: wolne bicie serca, zaburzona praca serca (niewydolność serca), zaburzenia przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu (spowolnienie przewodnictwa przedsionkowo - komorowego / blok przedsionkowo -	Grupa leków, do której należy nebiwolol, zwalnia rytm serca oraz przewodzenie impulsów w sercu. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami serca.	Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami serca (ciężka niewydolność serca), znanymi zaburzeniami przewodzenia (takimi jak zespół chorego węzła zatokowego lub blok przedsionkowo - komorowy) lub rytmem serca wolniejszym niż 60 uderzeń na

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
komorowy).		minutę, nie powinni stosować tego leku.
Zaburzenia naczyń krwionośnych oraz krążenia: niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi), nasilenie chromania przestankowego (kulenie spowodowane bólem nóg wywołanym przez niewystarczający dopływ krwi)	Nebiwołol może powodować niedociśnienie lub nasilenie objawów u pacjentów z chromaniem przestankowym.	Pacjenci powinni poinformować lekarza o występowaniu chromania przestankowego przed rozpoczęciem leczenia. Jeśli stan ten nasili się podczas leczenia nebiwołolem lub u pacjenta wystąpi niskie ciśnienie krwi (uczucie zawrotów głowy), należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia oddychania: płytki oddech (duszność), świszczący oddech (skurcz oskrzeli)	Nebiwołol może powodować płytki oddech (duszność) oraz świszczący oddech, zwłaszcza u pacjentów, u których wcześniej występował świszczący oddech, na przykład w przebiegu przewlekłej, obturacyjnej choroby płuc (POChP) - choroby charakteryzującej się trwałym lub tymczasowym zwężeniem drobnych oskrzeli lub w przebiegu astmy.	Pacjenci, u których wcześniej występował świszczący oddech, na przykład w przebiegu POChP lub astmy, nie powinni stosować tego leku.
Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, nudności, biegunka, dyspepsja (niestrawność), wzdęcia, wymioty	Nebiwołol może wywoływać wymienione objawy.	Jeśli taka reakcja wystąpi u pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia skóry: świąd, zaczerwieniona, swędząca wysypka (wysypka rumieniowa), zaostrenie łuszczycy (złożona, przewlekła choroba zapalna obejmująca skórę)	Nebiwołol może powodować świąd, zaczerwienioną, swędzącą wysypkę lub nasilenie objawów u pacjentów z łuszczycą.	Pacjenci powinni poinformować lekarza o łuszczycy przed rozpoczęciem leczenia.
Trudności w uzyskaniu lub podtrzymaniu erekcji (impotencja)	U nie więcej niż 1 na 100 pacjentów przyjmujących nebiwołol mogą wystąpić trudności w uzyskaniu lub podtrzymaniu erekcji.	Jeśli taka reakcja wystąpi u pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.
Zaburzenia ogólne: zmęczenie, obrzęk	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących nebiwołol może wystąpić zmęczenie lub obrzęk.	Jeśli taka reakcja wystąpi u pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.
Jednoczesne stosowanie z	Jednoczesne stosowanie	Nie należy stosować

Ryzyko	Co jest wiadome	Możliwość zapobiegania
sultoprydem (lek stosowany w leczeniu schizofrenii) lub floktafeniną (lek przeciwbólowy)	nebiwololu z sultoprydem może powodować zaburzenia przewodnictwa w sercu, prowadzące do bardzo szybkiego bicia serca (arytmia komorowa). Podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu z floktafeniną (lek przeciwbólowy), możliwe jest obniżenie ciśnienia krwi, w niektórych przypadkach do skrajnie niskich wartości, co może wywołać wstrząs (stan zagrożenia życia z bardzo niskim ciśnieniem krwi oraz słabym zaopatrzeniem narządów wewnętrznych w krew, co może objawiać się poprzez zawroty głowy oraz lekki ból głowy, szybkie bicie serca, błądliwość skóry, pocenie się, niepokój oraz utrata przytomności).	jednocześnie nebiwololu z wymienionymi wyżej lekami.

Ryzyka istotne, potencjalne

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za czynnik ryzyka)
Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania innych antagonistów receptorów beta - adrenergicznych (leków z tej samej grupy, w której znajduje się nebiwolol)	Podczas stosowania leków z tej samej grupy, w której znajduje się nebiwolol, obserwowano następujące działania niepożądane: splątanie, halucynacje, psychoza (ciężka choroba psychiczna, w której kontakt z rzeczywistością zostaje silnie zniekształcony, a pacjent ma problemy z odróżnieniem rzeczy wyobrażonych od rzeczywistości), uczucie zimna/siność stóp i dłoni, suchość oczu. Niewydolność struktur oka (toksyczność oczno - śluzówkowo - skórna) była zgłaszana podczas stosowania leków zawierających praktolol. Nie wiadomo, czy nebiwolol może wywoływać takie reakcje.
Stosowanie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (choroba serca, w której serce nie jest w stanie pompować odpowiedniej ilości krwi)	U niektórych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca nebiwolol może powodować zaostrzenie choroby. Pacjenci cierpiący na tę chorobę będą dokładnie kontrolowani przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca oraz, jeśli będzie to konieczne, lekarz dostosuje dawkę nebiwololu, aby zapobiec zaostrzeniu choroby.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami związanymi z wewnętrznymi gruczołami	U pacjentów z cukrzycą (wysoki poziom cukru we krwi), stosowanie nebiwololu może maskować niektóre z objawów niskiego stężenia

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za czynnik ryzyka)
organizmu (zaburzenia metaboliczne)	cukru we krwi, takie jak szybkie lub nieregularne bicie serca. U pacjentów cierpiących na nadczynność tarczycy (nadmierne wytwarzanie hormonów tarczycy), stosowanie nebiwololu może maskować szybkie bicie serca, które jest charakterystycznym objawem tej choroby. Jeżeli stosowanie nebiwololu zostanie nagle przerwane, objawy nadczynności tarczycy mogą się zaostrzyć. Lekarz prowadzący będzie ściśle kontrolował pacjentów cierpiących na tę chorobę.
Jednoczesne stosowanie z lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń rytmu serca (klasa I leków przeciwaritmicznych), takimi jak chinidyna, hydrochinidyna, cybenzolina, flekainid, dyzopiramid, lidokaina, meksyletyna, propafenon	Jednoczesne stosowanie nebiwololu oraz wymienionych leków może powodować osłabienie skurczu mięśnia sercowego oraz zmiany w przewodzeniu impulsów elektrycznych w sercu. Zazwyczaj lekarz nie przepisuje nebiwololu wraz z tymi lekami, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.
Jednoczesne stosowanie z niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (antagoniści kanału wapniowego): werapamil, diltiazem	Jednoczesne stosowanie nebiwololu oraz wymienionych leków może powodować osłabienie skurczu mięśnia sercowego oraz zmiany w przewodzeniu impulsów elektrycznych w sercu oraz, w niektórych przypadkach, bardzo niskie ciśnienie krwi. Zazwyczaj lekarz nie przepisuje nebiwololu wraz z tymi lekami, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.
Jednoczesne stosowanie z niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (klonidyna, guanfacyna, moksonidyna, metylodopa, rylmenidyna)	Jednoczesne stosowanie nebiwololu wraz z tymi lekami może spowodować pogorszenie pracy serca. Nagłe przerwanie stosowania tych leków, zwłaszcza przed rozpoczęciem stosowania nebiwololu, może spowodować zwiększenie ciśnienia krwi. Zazwyczaj lekarz nie przepisuje nebiwololu wraz z tymi lekami, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.
Jednoczesne stosowanie z lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń rytmu serca (klasa III leków przeciwaritmicznych): amiodaron	Jednoczesne stosowanie tych leków może spowolnić przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu i powodować nieregularne bicie serca.
Jednoczesne stosowanie z lekami znieczulającymi (leki stosowane w celu zmniejszenia lub usunięcia bólu)	Połączenie nebiwololu oraz leków znieczulających może powodować dalsze obniżanie ciśnienia krwi. Jeśli pacjent ma zostać poddany znieczuleniu, należy poinformować lekarza o stosowaniu nebiwololu.
Jednoczesne stosowanie z insuliną oraz doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	Nebiwolol stosowany jednocześnie z lekami przeciwcukrzycowymi może maskować niektóre z objawów niskiego stężenia cukru we krwi (szybkie i/lub nieregularne bicie serca).
Jednoczesne stosowanie z	Jednoczesne stosowanie może nasilić działanie obniżające ciśnienie

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za czynnik ryzyka)
baklofenem (lek stosowany w leczeniu przykurczu mięśni), amifostyną (lek ochraniający komórki, stosowany podczas chemioterapii nowotworów)	krwi. Lekarz prowadzący odpowiednio dostosuje dawkę nebiwololu.
Jednoczesne stosowanie z meflokiną (lek stosowany w leczeniu malarii)	Jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych oraz meflokiny może powodować zmiany aktywności elektrycznej serca (wydłużenie odcinka QT).
Jednoczesne stosowanie z niektórymi lekami stosowanymi w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (antagoniści kanału wapniowego typu dihydropirydyny): amlodypina, felodypina, lacydypina, nifedypina, nikardypina, nimodypina, nitrendypina	Jednoczesne stosowanie wraz z tymi lekami może nasilić obniżenie ciśnienia krwi i spowodować pogorszenie pracy serca u pacjentów z niewydolnością serca.
Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwpsychotycznymi (leki stosowane w leczeniu zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia), np. chlorpromazyna, triflupromazyna, tiorydazyna lub lekami przeciwdepresyjnymi (stosowanymi w leczeniu depresji), takimi jak amitryptylina, nortryptylina, imipramina lub barbituranami (fenobarbital) lub nitrataми (nitrogliceryna) stosowanymi w leczeniu bardzo wysokiego ciśnienia krwi oraz zawału serca, jak również innymi lekami obniżającymi ciśnienie	Jednoczesne stosowanie wraz z tymi lekami może nasilić obniżenie ciśnienia krwi.
Jednoczesne stosowanie z lekami sympatomimetycznymi (stosowanymi w leczeniu problemów z oddychaniem lub astmy, np. salbutamol, terbutalina, fenoterol, izoprenalina lub w leczeniu bardzo niskiego ciśnienia krwi -	Jednoczesne stosowanie wraz z tymi lekami może znosić działanie nebiwololu i powodować podwyższenie ciśnienia krwi, szybkie lub nieregularne bicie serca.

Ryzyko	Co jest wiadome (w tym powód, dla którego uważa się to za czynnik ryzyka)
efedryna)	
Jednoczesne stosowanie z lekami metabolizowanymi przez ten sam enzym wątrobowy, co nebiwolol (izoenzym CYP2D6)	Jednoczesne stosowanie nebiwololu wraz z tymi lekami prowadzi do zwiększenia ilości nebiwololu w organizmie, co może spowodować spowolnienie pracy serca oraz inne działania niepożądane. Takimi lekami są: leki stosowane w leczeniu depresji (fluoksetyna, paroksetyna, bupropion), lęku lub schizofrenii (lewomepromazyna, tiorydazyna), malarii (chlorchina), zakażeń grzybiczych (terbinafina), nieregularnego bicia serca (chinidyna).
Stosowanie w okresie ciąży	Działanie nebiwololu może mieć szkodliwy wpływ na ciążę i (lub) na płód/novorodka. Leki blokujące receptory beta - adrenergiczne, do których należy nebiwolol, zmniejszają przepływ krwi przez łożysko, co zostało powiązane z opóźnieniem wzrostu płodu, wewnątrzmacicznym obumarciem płodu, poronieniem lub porodem przedwczesnym. Działania niepożądane (np. niskie stężenie cukru we krwi oraz wolne bicie serca) mogą wystąpić u płodu oraz noworodka. Nie należy stosować nebiwololu podczas ciąży, chyba, że jest to wyraźnie konieczne. Jeśli uznano, że leczenie nebiwolelem jest konieczne, należy monitorować przepływ krwi przez łożysko oraz rozwój płodu. Po porodzie noworodek będzie dokładnie obserwowany.

Informacja brakująca

Ryzyko	Co jest wiadome
Stosowanie u dzieci i młodzieży	Nie przeprowadzono badań u dzieci i młodzieży. Z tego względu, nie zaleca się stosowania leku u dzieci i młodzieży.
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	Ponieważ dane dotyczące stosowania u pacjentów z niewydolnością wątroby są ograniczone, nie zaleca się stosowania leku w tej grupie pacjentów.
Jednoczesne stosowanie z glikozydami naparstnicy (stosowane w leczeniu niewydolności serca)	Podczas jednoczesnego stosowania nebiwololu oraz glikozydów naparstnicy można oczekiwać wydłużenia czasu przewodzenia impulsów elektrycznych w sercu. Jednakże, dotychczas nie odnotowano takiego przypadku w badaniach klinicznych nebiwololu.
Stosowanie w okresie karmienia piersią	Badania na zwierzętach wykazały, że nebiwolol przenika do mleka matki. Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego. Większość leków z tej samej grupy, do której należy nebiwolol, przenika do mleka ludzkiego, jednak w różnym stopniu. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia nebiwolelem.
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że możliwe jest wystąpienie zawrotów głowy oraz zmęczenia. Działania te mogą wystąpić szczególnie po rozpoczęciu leczenia lub po

Ryzyko	Co jest wiadome
	zwiększeniu dawki.
Przedawkowanie	Brak danych dotyczących przedawkowania nebiwololu. Objawy przedawkowania leków należących do tej samej grupy są następujące: wolne bicie serca, niskie ciśnienie krwi, świszczący oddech oraz nagłe pogorszenie czynności serca (ostra niewydolność serca).

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

Wszystkie produkty posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która umożliwia lekarzom, farmaceutom oraz innym pracownikom służby zdrowia uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, ryzyka oraz zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja ChPL, przekazana uproszczonym językiem stanowi ulotkę dla pacjenta. Czynności określone w tych dokumentach znane są, jako rutynowe czynności minimalizujące ryzyko.

Ten lek nie posiada żadnych specjalnych warunków ani ograniczeń dotyczących jego bezpiecznego i skutecznego stosowania, znanych, jako dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie zaplanowano żadnych badań po wprowadzeniu do obrotu.

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

Tabela 1. Historia istotnych zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagrożenia dot. bezpieczeństwa	Uwagi
-	-	-	-