

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ЕНАЛАПРИЛ, таблетки по 10 мг № 20 (10x2) у блістерах
МНН — *Enalapril***

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ЕНАЛАПРИЛ, таблетки використовується за такими показаннями:

З лікувальною метою при:

– Лікування артеріальної гіпертензії.

– Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.

– Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$).

1. Артеріальна гіпертензія (АГ).

В цілому, поширеність АГ знаходиться в діапазоні 30-45% загальної популяції, з різким зростанням в міру старіння. За офіційними даними Центру медичної статистики МОЗ в Україні у 2015 році зареєстровано 10450502 випадків захворювання на артеріальну гіпертензію (АГ) усіх форм серед дорослого населення (віком 18 років і старше), в тому числі вперше в житті – 704632 випадки. Перебувало на диспансерному обліку на кінець 2015 року – 8069703 осіб.

Поширеність АГ серед жителів міст становить 30%, у сільській місцевості – 36%. З 2009 по 2013 рік кількість хворих на АГ збільшилась на 263303 особи (+3,3%), що є свідченням ефективної роботи закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу. Поширеність АГ в осіб пенсійного віку перевищує середній показник в 1,8 рази і становить 60014,7 на 100тис. населення (у 2015 році було зареєстровано 5840116 осіб похилого віку з АГ).

Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова.
http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/KN/KN_ArterGipert.pdf

2. Серцева недостатність (СН).

У розвинених країнах поширеність СН становить 1-2% від дорослої популяції, а в осіб віком >70 років вона зростає до $\geq 10\%$. Серед пацієнтів віком > 65 років, які зі скаргами на задишку під час навантаження звертаються до закладів надання первинної допомоги, на недиагностовану СН страждає кожна шоста особа. У чоловіків і жінок віком 55 років ризик виникнення СН упродовж подальшого життя становить 33 і 28% відповідно.

СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ТА КОМОРБІДНІ СТАНИ.
https://strazhesko.org.ua/upload/ch_rekomendaciyi_dlya-sayta.pdf

3. Безсимптомна дисфункція лівого шлуночка (БДЛШ).

В одному з найбільших європейських досліджень з БДЛШ, North Glasgow MONICA Study, ехокардіографію провели 1640 чоловікам та жінкам віком від 25 до 74 років (без діагностованих кардіоваскулярних захворювань), випадково відібраним із міського населення. Дисфункція лівого шлуночка (ЛШ), яку визначали як фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) $\leq 30\%$, була виявлена у 2,9%; приблизно в половині випадків (1,4%) вона була безсимптомною. У разі використання порогового рівня ФВЛШ $\leq 35\%$ розповсюдженість БДЛШ у популяції становила 5,5%. Подібні епідеміологічні показники відзначались у

Фрамінгемському та Роттердамському дослідженнях. Ці дані свідчать, що БДЛШ має значно більшу поширеність, ніж вважалося раніше.

Розповсюдженість БДЛШ зростає з віком і є в 28 разів вищою у чоловіків порівняно з жінками. Якщо враховувати супутні захворювання, найбільшу поширеність БДЛШ має в пацієнтів з діагностованою ішемічною хворобою серця (5%) та у хворих на цукровий діабет (16,7%).

МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ» <http://health-ua.com/article/31959-suchasn-strateg-vedennya-bezsimplomno-disfunkc-ivogo-shlunochka>

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Відкрите дослідження ефективності та переносимості препарату «Еналаприл», таблетки по 0,01 г виробництва ПАТ «Лубнифарм» при лікуванні гіпертонічної хвороби було проведено на базі міської клінічної лікарні № 8, м. Харків 2004 рік. Референтним препаратом був «Ренітек», виробництва компанії «MSD», США. В дослідженні взяли участь 60 хворих на гіпертонічну хворобу II стадії (розділені на 2 групи по 30 чоловік). Вік хворих: 18 – 65 років. Пацієнти першої та другої групи приймали по 10 мг на добу препарату «Еналаприл» та «Ренітек» відповідно.

В результаті проведеного клінічного дослідження, було зроблено наступні висновки:

1) Препарат «Еналаприл» є високоефективним антигіпертензивним препаратом, що не поступається по ефективності препарату «Ренітек», виробництва компанії «MSD». Обидва позитивно впливають на добовий ритм АТ.

2) Досліджуваний препарат достовірно знижує плазмову концентрацію натрію, при цьому ступінь збільшення добового діурезу є вищим, ніж у препараті порівняння.

3) Препарат не чинить негативного впливу на лабораторні показники, що свідчить про його безпеку.

4) Терапія досліджуваним препаратом не призводить до погіршення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Отчет о проведении клинического исследования «Изучение эффективности и переносимости препарата Эналаприл, таблетки по 0,005 и 0,01 г, производства ОАО «Лубныфарм» при лечении гипертонической болезни, Харьков 2004 г.

VI.2.3. Невідоме щодо результатів лікування.

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним для зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, у зв'язку з тим, що низький рівень реніну визначається частіше у цій популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк	Будь-який медикамент може викликати алергічну реакцію. Це індивідуальна особливість організму, яка виникає при	Проведення лікування під наглядом лікаря. Всім хворим, які страждають від алергії

	<p>попаданні в організм якогось компонента препарату. При цьому неприємна симптоматика часто виникає не відразу, а лише при повторному введенні або споживанні медикаментів. В організмі відбувається сенсibilізація і синтез антитіл у проміжок між прийомом двох доз препарату. Іноді алергія виникає абсолютно несподівано – після першого ж використання лікарського засобу. Наслідки можуть бути різноманітними: від незначних шкірних висипань, свербіж, які купіруються відміною даного препарату та використанням антигістамінних ЛЗ до тяжких алергічних реакцій, що несуть загрозу для життя людини та вимагають негайної госпіталізації.</p>	<p>або коли-небудь стикалися з алергією потрібно обов'язково повідомити про це лікаря, оскільки існує ризик анафілактичних реакцій. Призначати в даних випадках ЛЗ протипоказано.</p>
2. Симптоматична гіпотензія	<p>У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском еналаприл може додатково зменшити рівень артеріального тиску. Зниження артеріального тиску може розвинути при супутньому прийомі діуретичних (сечогінних), судинорозширювальних лікарських засобів. Наслідки можуть варіюватися в залежності від величини зниження артеріального тиску та стану здоров'я хворого. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, а також із захворюванням судин мозку, надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інсульту або інфаркту міокарда.</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря, раціональна комбінація лікарських засобів, постійний контроль артеріального тиску</p>
3. Ниркова недостатність	<p>У пацієнтів із серцевою недостатністю, у зв'язку з прийомом інгібіторів АПФ,</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. Пацієнтам з порушенням</p>

	<p>може відбуватися погіршення функції нирок. Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії при лікуванні інгібіторами АПФ у пацієнтів зі стенозом (звуженням) ниркових артерій. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай має оборотний характер.</p>	<p>функції нирок слід проводити індивідуальний підбір дози (за кліренсом креатиніну). Необхідний лабораторний контроль рівня креатиніну, калію, сечовини.</p>
<p>4. Ниркова дисфункція, гіпотензія, гіперкаліємія як наслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)</p>	<p>Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи проводиться за допомогою комбінації іАПФ та антагоністів рецепторів ангіотензину II. В такому випадку існує збільшений ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії, непритомних станів та погіршення функції нирок.</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. Подвійна блокада РААС повинна обмежуватися лише окремими випадками. Необхідний моніторинг артеріального тиску, функції нирок і рівня електролітів.</p>
<p>5. Захворювання крові (в т.ч. недостатність кісткового мозку, нейтропенія агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія)</p>	<p>У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії(зниження кількості нейтрофілів), агранулоцитозу (зниження рівня гранулоцитів), тромбоцитопенії (зниження рівня тромбоцитів), панцитопенія (дефіцит усіх формених елементів крові) та анемії (зниження кількості еритроцитів). У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко.</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. Необхідний моніторинг лабораторних показників формених елементів крові.</p>
<p>6. Панкреатит</p>	<p>Описані випадки виникнення гострого панкреатиту у пацієнтів, що приймали еналаприл.</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. При виникненні симптомів панкреатиту, терапію еналаприлом слід припинити.</p>
<p>7. Тяжкі шкірні реакції</p>	<p>У пацієнтів, що мають</p>	<p>Проведення лікування</p>

	<p>гіперчутливість до еналаприлу, можуть виникати шкірні реакції (вони мають алергічне підґрунтя). Вони можуть бути різноманітними. Однією з тяжких шкірних реакцій є синдром Стівенса-Джонсона - це тяжке захворювання, яке відносять до підвиду алергічних впливів. Ця аномалія є досить шоковою для організму, оскільки в результаті прояву синдрому Стівенса-Джонсона, у хворих вражається досить великий відсоток шкірного покриву. Найчастіше синдром Стівенса-Джонсона викликається лікарськими речовинами.</p>	<p>під наглядом лікаря. Всім хворим, які страждають від алергії або коли-небудь стикалися з алергією потрібно обов'язково повідомити про це лікаря. Призначати в даних випадках ЛЗ протипоказано.</p>
<p>8. Гепатотоксичність</p>	<p>При прийомі інгібіторів АПФ може розвиватися жовтяниця і підвищення рівня печінкових ферментів. Відомі рідкісні випадки, коли прийом інгібіторів АПФ асоціювався з розвитком гепатиту (запалення печінки), який прогресував до некрозу печінки (відмирання клітин печінки).</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. Моніторинг лабораторних показників печінки. При виникненні симптомів захворювань печінки, терапію еналаприлом слід припинити.</p>
<p>9. Фетотоксичність і неонатальна токсичність при використанні в 2 і 3 триместрах вагітності</p>	<p>Усі препарати з групи інгібіторів АПФ можуть чинити фетотоксичний вплив (несприятливий вплив на стан внутрішньоутробного плоду: порушення функції нирок, затримка розвитку тощо), неонатальну токсичність (несприятливий вплив на стан новонародженої дитини: ниркова недостатність, зниження артеріального тиску, підвищення рівня калію в крові)</p>	<p>Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним. В подальшому буде необхідним ретельне спостереження за станом розвитку плоду, а також моніторинг стану здоров'я та розвитку новонародженого.</p>

<p>10. Одночасне застосування з препаратами літію</p>	<p>При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і препаратів літію (препарати, що використовуються для лікування психічних розладів) повідомлялося підвищення рівня літію в сироватці крові, як наслідок збільшується ризик токсичного впливу літію. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тiazидних діуретиків (сечогінні засоби) може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Негативний вплив літію проявляється, як правило, в порушенні функції нирок.</p>	<p>Проведення лікування під наглядом лікаря. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація необхідна для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в крові.</p>
--	--	---

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включаючи міркування про потенційні ризики)
<p>11. Тератогенність при використанні в 1 триместрі вагітності</p>	<p>Існує ймовірність, що прийом інгібіторів АПФ може спровокувати аномалії, мутації в процесі ембріонального розвитку. Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.</p>
<p>12. Використання під час годування груддю.</p>	<p>Кількість еналаприлу, що потрапляє до грудного молока є досить низькою. Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування еналаприлу не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід у цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування еналаприлу у період годування груддю можна розглядати, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.</p>

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо (включаючи міркування про потенційні ризики)
<p>13. Використання у дітей</p>	<p>Є обмежений досвід ефективного та безпечного застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років, але немає жодного досвіду застосування при інших показаннях. Також є</p>

	мало даних щодо фармакокінетики у дітей віком від 2 місяців. Еналаприл не рекомендується застосовувати для лікування дітей з іншими, окрім артеріальної гіпертензії, захворюваннями. Еналаприл не рекомендується застосовувати новонародженим і дітям, у яких швидкість гломерулярної фільтрації <30 мл/хв/1,73 м ² через відсутність даних.
--	---

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

Для лікарського засобу **ЕНАЛАПРИЛ, таблетки**, існує затверджена Інструкція для медичного застосування - офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні.

Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Ніяких додаткових заходів по мінімізації ризиків не потрібно. Планові заходи фармаконагляду вважаються достатніми, щоб контролювати профіль користі і ризику препарату і виявлення будь-яких проблем безпеки.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовно.

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

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу

Версія ПУР	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	23.01.2019	<u>Важливі ідентифіковані ризики:</u> 1.Гіперчутливість/Ангіоневротичний набряк. 2.Фетотоксичність або неонатальна токсичність. 3.Аортальний або мітральний. стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія. 4.Використання у пацієнтів з порушеннями функції нирок. 5.Печінкова недостатність. 6.Нейтропенія/агранулоцитоз. 7.Анафілактоїдні реакції. 8.Гіпоглікемія. 9.Гіперкаліємія.	Проаналізувавши літературні дані та інформацію розміщену на електронних ресурсах, заявником було видалено наступні ризики: «Аортальний або мітральний. стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія», «Гіпоглікемія», «Гіперкаліємія», «Депресія», «Диспное», «Інфаркт міокарда або інсульт». Додано наступні ризики: «Симптоматична гіпотензія», «Панкреатит». Оскільки, у постреєстраційному періоді виявлено раніше невідомий небезпечний вплив

		<p>10.Взаємодія з літієм. 11.Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) 12.Депресія. 13.Диспное.</p> <p><u>Важливі потенційні ризики:</u> 14. Інфаркт міокарда або інсульт.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація:</u> 15.Застосування у дітей. 16.Застосування у період вагітності. 17.Застосування у період годування груддю.</p>	<p>блокаторів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ на вагітних та плід, що може призвести до тяжких наслідків для їх життя та здоров'я, то заявником було прийнято рішення додати ризик «Тератогенність при використанні в 1 триместрі вагітності» як важливий потенційний. Ризик «Використання під час годування груддю» був пере класифікований із відсутньої інформації до потенційних ризиків.</p> <p>Слід зазначити, що назви деяких ризиків із версії 0.1 були змінені для забезпечення більш коректної характеристики даних проблем з безпеки, наприклад: «Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)» із версії 0.1 був змінений на «Ниркова дисфункція, гіпотензія, гіперкаліємія як наслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). 5.Захворювання крові (в т.ч. недостатність кісткового мозку, нейтропенія агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія). 6.Панкреатит. 7.Тяжкі шкірні реакції. 8.Гепатотоксичність. 9.Фетотоксичність і неонатальна токсичність при використанні в 2 і 3 триместрах вагітності. 10.Одночасне застосування з препаратами літію.</p> <p><u>Важливі потенційні ризики:</u> 11. Тератогенність при використанні в 1 триместрі вагітності. 12. Використання під час годування груддю.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація:</u> 13.Використання у дітей.</p>
0.2	18.04.2019	<p><u>Важливі ідентифіковані ризики:</u> 1.Реакції гіперчутливості / ангіоневротичний набряк. 2.Симптоматична гіпотензія. 3.Ниркова недостатність. 4.Ниркова дисфункція, гіпотензія, гіперкаліємія як наслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). 5.Захворювання крові (в т.ч. недостатність кісткового мозку, нейтропенія агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія). 6.Панкреатит. 7.Тяжкі шкірні реакції. 8.Гепатотоксичність. 9.Фетотоксичність і неонатальна токсичність при використанні в 2 і 3 триместрах вагітності. 10.Одночасне застосування з препаратами літію.</p> <p><u>Важливі потенційні ризики:</u> 11. Тератогенність при використанні в 1 триместрі вагітності. 12. Використання під час годування груддю.</p> <p><u>Важлива відсутня інформація:</u> 13.Використання у дітей.</p>	<p>Слід зазначити, що назви деяких ризиків із версії 0.1 були змінені для забезпечення більш коректної характеристики даних проблем з безпеки, наприклад: «Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)» із версії 0.1 був змінений на «Ниркова дисфункція, гіпотензія, гіперкаліємія як наслідок подвійної блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)» у версії 0.2; «Анафілактоїдні реакції» — «Тяжкі шкірні реакції»; «Фетотоксичність або неонатальна токсичність» — «Фетотоксичність і неонатальна токсичність при використанні в 2 і 3 триместрах вагітності»; «Використання у пацієнтів з порушеннями функції нирок» — «Ниркова недостатність»; «Печінкова недостатність» — «Гепатотоксичність»; «Нейтропенія/агранулоцитоз» — «Захворювання крові (в т.ч. недостатність кісткового мозку, нейтропенія агранулоцитоз, панцитопенія, гемолітична анемія)»; «Взаємодія з літієм» — «Одночасне застосування з</p>

ПУР 0.2 від 18.04.2019
ЕНАЛАПРИЛ,
таблетки по 10 мг

АТ «Лубнифарм»
Україна

			препаратами літню».
--	--	--	---------------------