

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Енап[®]

(Енап[®])

Склад:

діюча речовина: еналаприлат;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 1,25 мг еналаприлату;

допоміжні речовини: спирт бензиловий, натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин без видимих механічних домішок.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Код АТХ C09A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Еналаприлат пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент, який каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Пригнічення ангіотензинперетворювального ферменту призводить до зменшення концентрації ангіотензину II, зростання активності реніну у плазмі та зниження секреції альдостерону.

Фармакодинамічний ефект

Антигіпертензивний ефект та гемодинамічні ефекти еналаприлату у пацієнтів з підвищеним

артеріальним тиском є результатом розширення резистентних судин та зниження загальної периферійної резистентності, що поступово знижує артеріальний тиск. Знижується систолічний та діастолічний тиск і тиск у головній легеневій артерії, підвищується коронарний кровообіг, підвищується серцевий індекс та ударний об'єм серця (при незмінній частоті скорочень серця).

Після внутрішньовенної ін'єкції ефект препарату настає через 5-15 хв, максимальний ефект - через 1-4 години, а його дія триває приблизно протягом 6 годин.

Еналаприлат не впливає на метаболізм глюкози, ліпопротеїнів, сечової кислоти і холестерину. Препарат можна призначати пацієнтам, які хворіють на діабет, мають хронічні обструктивні легеневі захворювання, стенокардію, застійну серцеву недостатність.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування еналаприлат погано абсорбується та майже неактивний, тому його слід вводити лише внутрішньовенно.

Розподіл

Після внутрішньовенної ін'єкції препарат швидко розподіляється у більшості тканин організму з найвищими концентраціями у легенях, нирках та кровоносних судинах. Період напіввиведення становить 4 години. Від 50 до 60 % еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.

Метаболізм

Еналаприлат не метаболізується; 100 % еналаприлату виділяється із сечею.

Виведення

Еналаприлат виводиться головним чином нирками, за допомогою гломерулярної фільтрації та тубулярної секреції. Виведення відбувається у кілька стадій, що пояснюється міцним зв'язуванням з ангіотензинперетворювальним ферментом сироватки крові. Період напіввиведення на початковій стадії становить приблизно 11 годин, а на останній - 35 годин.

Порушення функції нирок

У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. Виведення сповільнюється; а тому коригування дози слід проводити відповідно до функції нирок.

Еналаприлат може бути видалений із загального кровообігу шляхом гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 1,03 мл/с (62 мл/хв).

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія, гіпертензивний криз.

Еналаприлат показаний для лікування артеріальної гіпертензії у випадках, коли пероральне лікування неможливе.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу, еналаприлату, інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Протипоказано вагітним і жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Не слід застосовувати Енап® із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ [швидкість клубочкової фільтрації] < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Протипоказане одночасне застосування з інгібітором неприлізину (наприклад, сакубітрилом) через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Терапію слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після припинення терапії сакубітрилом/валсартаном — препаратом, що містить інгібітор неприлізину. Застосування сакубітрилу/валсартану можна розпочинати не раніше ніж через 36 годин після припинення застосування лікарського засобу Енап® (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки з калієм

Хоча рівень калію в сироватці зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які приймають еналаприл, може виникнути гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Також слід бути обережним при одночасному застосуванні еналаприлу з іншими засобами, що підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик амілорид. Тому поєднання еналаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму

циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.

Інші антигіпертензивні препарати

Поєднання еналаприлу з іншими антигіпертензивними засобами може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом нітрогліцерина, інших нітратів або вазодилататорів може додатково зменшити артеріальний тиск.

Притидіабетичні препарати

Епідеміологічні дослідження показали, що сумісне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей феномен найбільш вірогідний протягом перших тижнів супутнього прийому та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Препарати літію

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотні підвищення рівня літію в сироватці крові та його токсичності. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація необхідна для пацієнта, слід здійснювати ретельний контроль рівня літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію в сироватці крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища оборотні.

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини; слід ретельно контролювати функцію нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада (наприклад при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів, подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою появи (розвитку) артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі з гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, який впливає на дію РААС. Не слід застосовувати Енап® з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

Препарати золота

Зрідка повідомляли про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають набряк обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Лікарські засоби, що підвищують ризик ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (наприклад, сакубітрілом) протипоказано, оскільки це підвищує ризик ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Інгібітори mTOR

Супутній прийом АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад темсиролімус, сиролімус, еверолімус) і вілдагліптином підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори

Еналаприл можна безпечно застосовувати супутньо з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками та β-блокаторами.

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

Пацієнти, які одночасно приймають котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), мають підвищений ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин

Під час одночасного застосування інгібіторів АПФ і циклоспорину може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль рівня калію у сироватці крові.

Гепарин

Під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль рівня калію у сироватці крові.

Особливості застосування.

Еналаприлат для парентерального застосування швидко зменшує підвищений артеріальний тиск і покращує функцію серця.

Симптоматична гіпотензія

Хворі на артеріальну гіпотензію з тяжкою серцевою недостатністю, гіпонатріємією та/або гіповолемією через терапію діуретиками, внаслідок безсольової дієти і діалізу або через діарею і блювання становлять підгрупу пацієнтів, у яких артеріальний тиск залежить від реніну та активації ренін-ангіотензинової системи (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування слід починати під наглядом лікаря, при зміні дози препарату та/або діуретика нагляд повинен бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця або із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Артеріальна гіпотензія та її тяжкі наслідки є поодинокими та зворотними явищами. Їх можна уникнути завдяки припиненню лікування діуретиками та дієти з низьким вмістом солі перед початком лікування препаратом Енап[®], якщо це можливо.

Якщо лікування еналаприлатом всіх зазначених пацієнтів неможливо припинити, то рекомендовано починати лікування діуретиком обережно, з нижчої дози (½ ампули) еналаприлату.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтальне положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин натрію хлориду для розширення об'єму плазми. Транзиторна гіпотонія не є протипоказанням до лікування еналаприлом. Після нормалізації артеріального тиску і об'єму плазми пацієнти зазвичай переносять подальші дози добре.

Стеноз аорти або мітрального клапана серця/гіпертрофічна кардіоміопатія

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам зі стенозом аорти або з ідіопатичним гіпертрофічним субаортальним стенозом і генералізованим атеросклерозом. Артеріальна гіпотензія у таких пацієнтів може призвести до гіпоперфузії та ішемії серця, мозку та нирок. Пацієнти із захворюванням периферичних судин або з генералізованим атеросклерозом можуть мати захворювання судин нирок, яке клінічно не проявляється. Починати терапію таких пацієнтів еналаприлатом треба дуже обережно, з меншої дози (0,625 мг).

Інгібітори АПФ слід обережно вводити пацієнтам з обструкцією вивідного тракту лівого

шлуночка та уникати у випадках кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції вивідного тракту лівого шлуночка.

Порушення функції нирок

Пацієнти із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) потребують коригування дози відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з відповіддю на лікування. Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну та калію в сироватці крові.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує імовірність наявного стенозу артерії нирок (див. розділ «Особливості застосування»: Реноваскулярна артеріальна гіпертензія).

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. У пацієнтів зі стенозом єдиної нирки може спостерігатися тимчасове порушення функції нирки або навіть гостра ниркова недостатність ураженої нирки. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати з малих доз під ретельним наглядом лікаря з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

Трансплантація нирки

Немає достатніх даних щодо лікування еналаприлом хворих із недавньою трансплантацією нирки, тому лікування еналаприлом таких хворих не рекомендується.

Печінкова недостатність

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітора АПФ та знаходитись під відповідним медичним наглядом.

Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, зафіксовано появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом судин (наприклад системний червоний вовчак, склеродермія), які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції стійкі до інтенсивної антибіотикотерапії. При призначенні еналаприлу/еналаприлату таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Підвищена чутливість та ангіоневротичний набряк

У поодиноких випадках під час лікування еналаприлатом з'являється ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може відбутися у будь-який час у процесі лікування. У таких випадках слід повністю припинити лікування, призначити антигістамінні препарати та запровадити відповідний нагляд за хворим, щоб впевнитися, що зникли повністю всі симптоми підвищеної чутливості. При ангіоневротичному набряку язика без дихальної недостатності пацієнтам може знадобитися тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомляли про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу, що може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. розділ «Протипоказання»). Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Терапію слід розпочинати не раніше ніж через 36 годин після припинення терапії сакубітрилом/валсартаном. Застосування сакубітрилу/валсартану можна розпочинати не раніше ніж через 36 годин після припинення застосування лікарського засобу Енап® (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (mammalian target of rapamycin) (наприклад темсиролімус, сиролімус, еверолімус) та вілдагліптином підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (набряк дихальних шляхів або язика, з порушеннями функцій органів дихання або без них) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід з обережністю розпочинати лікування рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) і вілдагліптином у пацієнтів, які вже приймають інгібітори АПФ.

Анафілактоїдні реакції протягом десенсибілізації

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом десенсибілізації до осиної або бджолої отрути, рідко можуть виникнути реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), що становлять загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожною десенсибілізацією.

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдами низької щільності

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдами низької щільності з декстрину сульфатом, рідко можуть виникнути реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), що становлять загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом

тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які проходять сеанси гемодіалізу

Повідомлялося про підвищену чутливість, реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), у пацієнтів, які проходять сеанси діалізу із застосуванням поліакрилонітрильних мембран (наприклад AN 69) і застосовують одночасно інгібітор АПФ. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалізних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

Гіпоглікемія

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівні цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Хірургічні операції/анестезія

Під час великих хірургічних операцій або при анестезії із застосуванням препаратів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона коригується шляхом збільшення об'єму рідини.

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай незначний. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, гіпоальдостеронізмом, віком > 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом, у разі супутнього прийому калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення рівня калію в сироватці крові (наприклад гепарин, триметоприм або котримоксазол [триметоприм/сульфаметоксазол] і, особливо, антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, слід з обережністю застосовувати калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину, а також слід контролювати рівень калію в сироватці крові і функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ліміт

Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність або період годування груддю

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують вагітність (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Якщо вагітність встановлена, лікування еналаприлом слід негайно припинити (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Еналаприл не рекомендується застосовувати у період годування груддю (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Етнічні особливості

Еналаприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Особливі попередження щодо допоміжних речовин

Препарат містить бензиловий спирт (Е 1510), який може викликати токсичні та анафілактоїдні реакції у немовлят і дітей віком до 3 років, тому він протипоказаний для недоношених дітей та новонароджених.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у дозі, тобто по суті вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують вагітність (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Пацієток, які планують завагітніти, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними, однак не можна виключати невелике підвищення ризику. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, [олігогідрамніон](#), ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

У випадках, якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався у період вагітності, слід проводити

періодичні ультразвукові обстеження для оцінки інтраамніотичного простору. Однак як лікарям, так і пацієнтам необхідно знати про те, що **олігогідрамніон** може розвинутися вже після появи у плода необоротних ушкоджень.

Якщо застосування інгібіторів АПФ відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа ембріона.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати крізь плаценту, можна частково вивести з організму новонародженого шляхом перитонеального діалізу та теоретично – шляхом обмінного переливання крові, хоча немає досвіду щодо проведення останньої процедури (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Еналаприл та еналаприлат проникають у грудне молоко, але їх вплив на немовля, яке вживає грудне молоко, залишається невизначеним. Годування груддю не рекомендується під час лікування інгібіторами АПФ.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтам не рекомендовано використовувати транспортні засоби та працювати з ними до з'ясування реакції на лікування. При переході на лікування еналаприлом слід враховувати можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності, що погіршує здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати дорослим.

Енап[®], розчин для ін'єкцій, слід вводити внутрішньовенно струминно повільно, протягом щонайменше 5 хв. Його також можна вводити розведеним у 50 мл 5 % глюкози, 0,9 % розчині натрію хлориду (фізіологічний розчин), 5 % розчині глюкози у 0,9 % розчині натрію хлориду або 5 % глюкози у лактаті Рінгера.

Звичайна рекомендована доза для лікування артеріальної гіпертензії та гіпертонічних кризів (гострого підвищення артеріального тиску) становить 1 ампулу (1,25 мг), яку слід вводити повільно внутрішньовенною ін'єкцією або інфузією протягом щонайменше 5 хв кожні 6 годин.

При переході від лікування еналаприлом до лікування еналаприлатом звичайна доза становить 1 ампулу (1,25 мг) кожні 6 годин.

Зазвичай лікування еналаприлатом триває 48 годин. Після цього пацієнта слід перевести на терапію таблетками еналаприлу. При переході від парентерального лікування еналаприлатом до перорального лікування еналаприлом рекомендована початкова доза становить 5 мг 1 раз на добу для пацієнтів, яким вже вводили по 1 ампулі (1,25 мг) еналаприлату кожні 6 годин. При необхідності дозу можна збільшити. Для пацієнтів, які спочатку лікувались половиною

звичайної дози еналаприлату (0,625 мг), рекомендована доза при переході до перорального лікування становить 2,5 мг еналаприлу на добу.

Дозування для пацієнтів, які лікуються діуретиками

Пацієнтам, які приймають діуретики, рекомендована початкова доза становить $\frac{1}{2}$ ампули (0,625 мг). Якщо клінічний ефект через 1 годину буде незадовільним, та ж сама доза може бути повторена, і лікування продовжується повною дозою (1 ампула кожні 6 годин) через 6 годин.

Дозування при нирковій недостатності.

Дози еналаприлату для пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю залежать від кліренсу креатиніну. Пацієнтам із кліренсом креатиніну $> 0,5$ мл/с (креатинін сироватки – до 265 мкмоль/л) слід призначати звичайні дози еналаприлату по 1 ампулі (1,25 мг) кожні 6 годин. Пацієнтам із кліренсом креатиніну $< 0,5$ мл/с (креатинін сироватки перевищує 265 мкмоль/л) призначають початкову дозу $\frac{1}{2}$ ампули (0,625 мг). Якщо клінічний ефект через годину буде незадовільний, треба повторно ввести таку ж дозу. Лікування продовжувати у повній дозі по 1,25 мг (1 ампула) кожні 6 годин.

Дозування при гемодіалізі

Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

Рекомендована доза для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, становить 0,625 мг ($\frac{1}{2}$ ампули) кожні 6 годин.

Пацієнти літнього віку

Дозу еналаприлату слід коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Енап[®], розчин для ін'єкцій, не слід застосовувати дітям через недостатність даних щодо ефективності та безпеки застосування.

Передозування.

Найімовірнішим проявом передозування є артеріальна гіпотензія. Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, пацієнта треба покласти на спину і, у разі необхідності, відкоригувати об'єм плазми такого пацієнта за допомогою внутрішньовенної інфузії 0,9 % розчину натрію хлориду. У тяжких випадках рекомендується призначення ангіотензину II.

Під час лікування передозування у пацієнта слід контролювати артеріальний тиск, частоту дихання, концентрацію калію в сироватці крові та діурез.

Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для лікування еналаприлатом. Після стабілізації артеріального тиску та об'єму плазми пацієнти зазвичай добре переносять дану дозу препарату (1 мг/1,25 мг). Еналаприлат можна видалити із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. При гемодіалізі кліренс еналаприлату становить 38-62 мл/хв; після чотиригодинного гемодіалізу концентрації еналаприлату в сироватці зменшуються на 45-57 %.

Побічні реакції.

Еналаприлат – це метаболіт еналаприлу. Тому під час лікування препаратом Енап[®], розчин для ін'єкцій, можливі такі самі побічні ефекти, як і під час лікування препаратом Енап[®], таблетки, або іншими інгібіторами АПФ.

У контрольованих клінічних дослідженнях еналаприлату найпоширенішим побічним ефектом у пацієнтів із підвищеною чутливістю була артеріальна гіпотензія (1,8 %). Побічними ефектами, що мали місце у понад 1 % пацієнтів, також були головний біль (2,9 %) та нудота (1,1 %). Поодинокими побічними ефектами, які з'являлися у 0,5–1 % пацієнтів, були інфаркт міокарда, втома, запаморочення, гарячка, висипання на шкірі та запор.

Побічні реакції, наведені за системами органів і за частотою: дуже часто > 1/10; часто > 1/100, < 1/10; нечасто > 1/1000, < 1/100; рідко > 1/10000, < 1/1000; дуже рідко < 1/10000; частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

У кожній групі частоти небажані реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

- *З боку системи крові та лімфатичної системи:*
- нечасто: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну);
- рідко: нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.
- *З боку ендокринної системи:*
- невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.
- *З боку метаболізму:*
- нечасто: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).
- *З боку психіки*
- часто: депресія;
- нечасто: сплутаність свідомості, безсоння, нервозність;
- рідко: порушення сновидінь, розлади сну.
- *З боку нервової системи:*

- дуже часто: запаморочення;
- часто: головний біль, синкопе, зміна смаку;
- нечасто: сонливість, парестезія, вертиго.
- *З боку органів зору:*
- дуже часто: затуманення зору.
- *Розлади слуху та лабіринту*
- нечасто: шум у вухах.
- *З боку серцевої системи:*
- часто: біль у грудній клітці, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія;
- нечасто: серцебиття, інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу*, можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»).
- *З боку судинної системи:*
- часто: гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію);
- нечасто: припливи, ортостатична гіпотензія;
- рідко: феномен Рейно.
- *З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:*
- дуже часто: кашель;
- - часто: задишка;
- - нечасто: ринорея, запалення горла, дисфонія, фарингіт, бронхоспазм/астма;
- - рідко: інфільтрат легень, риніт, алергійний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.
- *З боку травного тракту:*
- дуже часто: нудота;
- часто: діарея, абдомінальний біль, спотворення смаку;
- нечасто: непрохідність кишечника, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки;
- рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит;
- дуже рідко: набряк.
- *З боку печінки та жовчовивідних шляхів:*

- рідко: печінкова недостатність, гепатит — гепатоцелюлярний або холестатичний включаючи некроз; холестаза, включаючи жовтяницю.
- *З боку шкіри та підшкірних тканин:*
 - часто: висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про [ангіоневротичний набряк](#) обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»);
 - нечасто: підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція;
 - рідко: поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсикодермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.
 - Зафіксовано комплекс симптомів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний результат на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія та лейкоцитоз. Можливі екзантема, фоточутливість та інші зміни на шкірі.
- *З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток:*
 - нечасто: м'язові судоми.
- *З боку нирок та сечовивідних шляхів:*
 - нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія;
 - рідко: олігурія.
- *З боку статеві системи та молочних залоз:*
 - нечасто: імпотенція;
 - рідко: гінекомастія.
- *Загальні порушення:*
 - дуже часто: астенія;
 - часто: втома;
 - нечасто: гарячка.
- *Лабораторні показники:*
 - часто: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові;
 - нечасто: підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія;
 - рідко: підвищення ферментів печінки, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові.
- *Показники захворюваності були порівнянними з такими в групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.
- При виникненні тяжких побічних ефектів лікування слід припинити.

Звітання про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу до Державного експертного центру МОЗ України за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Препарат не можна змішувати з амфотерицином В та фенітоїном через помутніння розчину та утворення осаду.

Упаковка. По 1 мл розчину для ін'єкцій в ампулі; 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.