

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЕНАЛОЗИД® МОНО**

**(ENALOSID® MONO)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату у перерахуванні на 100 % суху речовину 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, фаскою і рискою.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Еналозид® Моно (еналаприлу малеат) – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

*Механізм дії*

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, еналаприлу малеат також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду.

Механізм, через який еналаприлу малеат знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із

пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС); еналаприлу малеат може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування Еналозиду® Моно у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів в горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

Симптоматична постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може вимагати кількох тижнів терапії. Раптова відміна еналаприлу малеату не асоціювалася зі швидким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай досягається через 2-4 години після перорального прийому одноразової дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту залежить від дози. Але у разі застосування у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти зберігалися щонайменше протягом 24 годин.

У ході гемодинамічних досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування еналаприлу малеату збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації звичайно не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими вихідними рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні підвищувалися.

Під час досліджень у пацієнтів з цукровим діабетом або без нього з хворобою нирок після застосування еналаприлу спостерігалось зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі.

При сумісному прийомі з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти еналаприлу малеату щонайменше адитивні. Еналаприлу малеат може знизити або попередити розвиток тіазид-індукованої гіпокаліємії.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом перорального або ін'єкційного еналаприлу малеату асоціювався зі зниженням периферичного опору та тиску крові. Серцевий викид збільшувався, а частота серцевих скорочень (зазвичай збільшена у пацієнтів із серцевою недостатністю) зменшувалася. Також знижувався тиск у кінцевих легневих капілярах. Покращувалася переносимість фізичного навантаження та зменшувалася тяжкість серцевої недостатності, оцінені за критеріями NYHA (New York Heart Association). Ці ефекти зберігалися протягом тривалого лікування.

У пацієнтів з легкою та помірною серцевою недостатністю еналаприл сповільнював прогресування дилатації/збільшення міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили знижені кінцевий діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка та покращена фракція викиду.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Попередження) вивчали популяцію із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка < 35 %). 4228 пацієнтів були рандомізовані в групу прийому плацебо (n=2117) або еналаприлу (n=2111). У групі плацебо у 818 пацієнтів

розвинулася серцева недостатність або настала смерть (38,6 %) порівняно зі 630 пацієнтами у групі еналаприлу (29,8 %) (зниження ризику на 29 %, 95 % ДІ, 21 – 36 %,  $p < 0,001$ ). 518 пацієнтів у групі плацебо (24,5 %) і 434 пацієнти у групі еналаприлу (20,6 %) були госпіталізовані з приводу виникнення або погіршення серцевої недостатності або померли (зниження ризику на 20 %, 95 % ДІ, 9-30 %,  $p < 0,001$ ). У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Лікування) вивчали популяцію зі симптомами застійної серцевої недостатності у зв'язку зі систолічною дисфункцією (фракція викиду  $< 35$  %). 2569 пацієнтів, які отримували звичайне лікування з приводу серцевої недостатності, були рандомізовані у групи плацебо ( $n=1284$ ) або еналаприлу ( $n=1285$ ). У групі плацебо зафіксовано 510 летальних випадків (39,7 %) порівняно з 452 у групі еналаприлу (35,2 %) (зниження ризику на 16 %, 95 % ДІ, 5 – 26 %,  $p=0,0036$ ). У групі плацебо сталася 461 серцево-судинна смерть порівняно з 399 у групі еналаприлу (зниження ризику на 18 %, 95 % ДІ, 6 – 28 %,  $p < 0,002$ ), в основному за рахунок зниження смертності від прогресуючої серцевої недостатності (251 – у групі плацебо і 209 – у групі еналаприлу, зниження ризику на 22 %, 95 % ДІ, 6 – 35 %). Менше пацієнтів померли або були госпіталізовані з приводу погіршення серцевої недостатності (736 – у групі плацебо і 613 – у групі еналаприлу, зниження ризику на 26 %, 95 % ДІ, 18 – 34 %,  $p < 0,0001$ ). У цілому, в дослідженні SOLVD у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка лікарський засіб знизив ризик інфаркту міокарда на 23 % (95 % ДІ, 11 – 34 %,  $p < 0,001$ ) і знизив ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20 % (95 % ДІ, 9 – 29 %,  $p < 0,001$ ).

#### *Клінічна фармакологія у дітей*

Досвід застосування лікарського засобу дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У процесі клінічного дослідження за участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла  $\geq 20$  кг і швидкістю гломерулярної фільтрації  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> пацієнти з масою тіла  $< 50$  кг отримували 0,625 мг, 2,5 мг або 20 мг еналаприлу на добу, пацієнти з масою тіла  $\geq 50$  кг отримували 1,25 мг, 5 мг або 40 мг еналаприлу на добу. Прийом еналаприлу 1 раз на добу зменшував нижнє значення артеріального тиску залежно від дози.

Дозозалежний антигіпертензивний ефект еналаприлу був однаковим у всіх підгрупах (вік, стадія за Таннером, стать, раса). Однак найнижчі з досліджених доз, 0,625 мг і 1,25 мг, що відповідає в середньому 0,02 мг/кг 1 раз на добу, не забезпечили тривалого антигіпертензивного ефекту. Максимальна досліджена доза становила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних реакцій у дітей не відрізняється від такого у дорослих пацієнтів.

#### *Фармакокінетика.*

**Абсорбція.** Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, максимальна концентрація еналаприлу в сироватці крові досягається протягом 1 години після прийому всередину. Ступінь всмоктування еналаприлу при прийомі всередину таблеток становить приблизно 60 %. Наявність їжі в шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування перорального еналаприлу. Після всмоктування прийнятий всередину еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітору АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально.

Ефективний період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

*Розподіл.* У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій не більше 60 % еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.

*Біотрансформація.* За винятком перетворення на еналаприлат, більше не існує жодного доказу значного метаболізму еналаприлу.

*Виведення.* Еналаприлат виводиться, головним чином, нирками. Головними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % дози, та незмінений еналаприл (приблизно 20 %).

*Порушення функції нирок.* У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) еналаприлату у стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) AUC збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану сповільнюється.

Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 62 мл/хв.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

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

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу або до будь-якого іншого інгібітора АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Еналазид® Моно не слід застосовувати разом із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

Лікарський засіб не застосовувати у комбінації з інгібіторами неприлізину (наприклад, зі

сакубітрилом). Не застосовувати Еналозид® Моно протягом 36 годин після переходу з/на прийом сакубітрилу/валсартану, препарату, що містить інгібітор неприлізину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Гіпотензивна терапія*

Супутній прийом цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково зменшити артеріальний тиск.

#### *Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм або інші препарати, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові*

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад, препаратів, до складу яких входить триметоприм), особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо застосування наведених вище лікарських засобів показане 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»). Гіпотензивний ефект можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або розпочати терапію з низької дози еналаприлу.

#### *Протидіабетичні препарати*

Сумісне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії, найбільш імовірно – у пацієнтів протягом перших тижнів сумісного прийому та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

#### *Літій сироватки*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомлялося про оборотні підвищення рівня літію у сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію у сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг 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 (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2)

НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, можуть знижувати ефект діуретиків та інших атигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2.

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

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, пацієнти літнього віку або пацієнти зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним моніторингом функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого 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 рівня 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 артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що діє на РААС.

Не слід застосовувати лікарський засіб Еналозид® Моно з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### Препарати золота

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

### Інгібітори mTOR

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (такими як темсіролімус, сиролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

### Інгібітори неприлізину

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (наприклад, зі сакубітрілом) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

### Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

### Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

### Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та $\beta$ -блокатори

Еналаприл можна безпечно вводити супутньо з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками та  $\beta$ -блокаторами.

## **Особливості застосування.**

### **Симптоматична гіпотензія**

Симптоматичну гіпотензію спостерігали у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих із діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «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, які застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування Еналозидом® Моно слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози Еналозиду® Моно та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином потрібно вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі Еналозиду® Моно не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів зі серцевою недостатністю із нормальним або зниженим артеріальним тиском Еналозид® Моно може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату є очікуваною та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У випадках, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або лікарським засобом Еналозид® Моно.

### Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку, їхнього прийому слід уникати у випадках кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

### Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну в крові.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричинював 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 ймовірність наявного стенозу ниркової артерії (див. розділ «Особливості застосування»: Реноваскулярна гіпертензія).

### Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним лікарським наглядом з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

### Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо прийому препарату Еналозид® Моно пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Еналозид® Моно.

### 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 інгібітору АПФ та знаходитись під відповідним медичним спостереженням.

### Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала



рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які отримують імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких з цих пацієнтів розвивались серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

#### Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування еналаприлом і встановити постійний нагляд за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього нагляд можна припинити. Навіть у випадках, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати більш тривалого нагляду, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний випадок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У випадках, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічним втручанням на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу, це може спричинити обструкцію дихальних шляхів, тому слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) і/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, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, який не пов'язується із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Сумісний прийом інгібіторів АПФ з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів неприлізину може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих розвивались анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

#### Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, протягом аферезу ліпопротеїдів низької

щільності з декстрану сульфатом виникали анафілактоїдні реакції, що становили загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути, якщо тимчасово припиняти прийом інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

### Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

### Гіпоглікемія

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати чи інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень 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. Звичайно кашель має непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

### Проведення хірургічних операцій/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

Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком > 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад гепарин, препарати, до складу яких входить триметоприм). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Літій

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

### Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Є дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гостру ниркову недостатність). Таким чином, не рекомендується подвійна блокада RAAS шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Якщо подвійна блокада є необхідною, терапія повинна відбуватися під наглядом спеціалістів та під постійним контролем функції нирок, рівня електролітів та показників артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам із діабетичною нефропатією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Лактоза

Лікарський засіб Еналозид® Моно містить лактозу, і тому пацієнти з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

### Етнічні особливості

Як і інші інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, еналаприл є менш ефективним для зниження кров'яного тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, через більшу розповсюдженість станів з низьким рівнем реніну серед пацієнтів негроїдної раси, що страждають на гіпертензію.

### Діти

Є обмежений досвід ефективного та безпечного застосування лікарського засобу дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років, але немає жодного досвіду застосування при інших показаннях. Також є мало даних щодо фармакокінетики у дітей віком від 2 місяців (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Еналозид® Моно не рекомендується застосовувати для лікування дітей з іншими, окрім артеріальної гіпертензії, захворюваннями.

Еналозид® Моно не рекомендується застосовувати новонародженим і дітям, у яких швидкість гломерулярної фільтрації  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, через відсутність даних (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Вагітність

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти.

Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Препарат Еналозид® Моно не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час застосування лікарського засобу підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Інгібітори АПФ при застосуванні у II та III триместрах вагітності можуть спричинити фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогіDRAMніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок та черепа плода.

За новонародженими, матері яких приймали інгібітори АПФ, потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення у них артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

#### *Період годування груддю*

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці. Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначимими, застосування препарату Еналозид® Моно не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят в перші кілька тижнів після народження, оскільки існує ризик розвитку ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід застосування. У випадку старших немовлят застосування препарату Еналозид® Моно у період годування груддю може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

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

При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід взяти до уваги інколи можливий розвиток запаморочення або втоми.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналозид® Моно. У разі призначення препарату у дозі менше 5 мг є можливість розділити таблетку.

Дозування потрібно добирати індивідуально відповідно до стану кожного пацієнта (див. розділ «Особливості застосування») та реакції артеріального тиску у відповідь.

#### Артеріальна гіпертензія

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Еналозид® Моно приймають 1 раз на

день. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг.

У пацієнтів із дуже активованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (наприклад з реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне падіння артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а початок лікування повинен проходити під наглядом лікаря.

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та ризику виникнення артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. Якщо можливо лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом Еналозид® Моно. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу.

#### Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності Еналозид® Моно слід застосовувати разом з діуретиками та, за необхідності, препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза Еналозиду® Моно для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним лікарським контролем для того, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування Еналозидом® Моно серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку слід призначати одноразово або розділити на два прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2-4 тижнів. Такий терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за два прийоми.

Пропоноване титрування дози лікарського засобу Еналозид® Моно для пацієнтів зі серцевою недостатністю/ безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

| Тиждень        | Доза, мг/добу                                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Тиждень 1      | з 1 по 3 день: 2,5 мг/добу* за 1 прийом<br>з 4 по 7 день: 5 мг/добу за 2 прийоми |
| Тиждень 2      | 10 мг/добу за 1 або 2 прийоми                                                    |
| Тиждень 3 та 4 | 20 мг/добу за 1 або 2 прийоми                                                    |

\*Для пацієнтів із порушеннями функції нирок або для таких, які приймають діуретики, слід врахувати особливі застереження (див. розділ «Особливості застосування»).

Як до, так і після початку лікування Еналозидом® Моно слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки

повідомлялось про артеріальну гіпотензію та (більш рідко) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, за можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Еналозид® Моно. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози Еналозиду® Моно не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, та не свідчить про необхідність припинення прийому препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

#### Дозування при нирковій недостатності

Повинен бути збільшений інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшене дозування препарату.

| Стан нирок                                                          | Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв | Початкова доза (мг/добу) |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Незначні порушення функції                                          | $30 < \text{CrCL} < 80$ мл/хв    | 5-10 мг                  |
| Помірні порушення функції                                           | $10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/хв | 2,5 мг                   |
| Виражені порушення (зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі) | $\text{CrCL} \leq 10$ мл/хв      | 2,5 мг у дні діалізу□    |

□Див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

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

#### Пацієнти літнього віку

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

#### Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років

Існує обмежений досвід проведення клінічних досліджень застосування лікарського засобу Еналозид® Моно при лікуванні артеріальної гіпертензії у дітей (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта.

Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг. Еналозид® Моно приймають 1 раз на добу.

Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).

Еналозид® Моно не рекомендований для новонароджених та дітей з рівнем гломерулярної фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

#### Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Лікарський засіб Еналозид® Моно не рекомендований новонародженим та дітям із рівнем гломерулярної фільтрації <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

### **Передозування.**

Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Основними ознаками передозування, згідно з наявними даними, є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і співпадає з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривогу та кашель. Рівні еналаприлату в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлу малеату (такі як штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат можна видалити із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»: Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі). При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

### **Побічні реакції.**

Нижчезазначені небажані ефекти було зафіксовано під час прийому еналаприлу протягом клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду з такою частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ – $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ – $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

*З боку крові та лімфатичної системи:* нечасто – анемія (включаючи апластичну та гемолітичну); рідко – нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

*З боку ендокринної системи:* частота невідома – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*Метаболічні порушення:* нечасто – гіпоглікемія.

*З боку нервової системи і психіки:* часто – депресія, головний біль; нечасто – сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертиго; рідко – розлади сну, аномальні сновидіння.

*З боку органів зору:* дуже часто – затуманення зору.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже часто – запаморочення; часто – гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія; нечасто – ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда чи інсульт\*, можливо, внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – феномен Рейно.

*З боку дихальної системи:* дуже часто – кашель; часто – задишка; нечасто – ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма; рідко – легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, фарингіт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* дуже часто – нудота; часто – діарея, біль у животі, зміна смаку; нечасто – кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки; рідко – стоматит/афтозні виразки, глосит; дуже рідко – ангіоневротичний набряк кишечника.

*З боку гепатобіліарної системи:* рідко – печінкова недостатність, гепатит – гепатоцелюлярний чи холестатичний; гепатит, включаючи некроз; холестаза, включаючи жовтяницю.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* часто – висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк (обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані); нечасто – підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який включав деякі або всі з таких проявів: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію і лейкоцитоз. Як побічні реакції можуть також виникати висипання, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* нечасто – порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія; рідко – олігурія.

*З боку статевий системи та молочних залоз:* нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

*Загальні порушення та порушення умов введення:* дуже часто – астенія; часто – втомлюваність, нечасто – м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

*Зміни лабораторних показників:* часто – гіперкаліємія, підвищення креатиніну у сироватці крові; нечасто – підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія; рідко – підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну у сироватці крові.

\*Частота випадків була порівняна під час клінічних досліджень у групі прийому плацебо та активних контрольних групах.

**Термін придатності.** 2 роки.



Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 2 або 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.