ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНЕАС
(ENEAS)

Склад:
діючі речовини: enalapril maleate; nitrendipine;
1 таблетка містить 10 мг еналаприлу малеату і 20 мг нітрендипіну;
допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; повідон К 25; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний; магнію стеарат; натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: жовтого кольору довгастої форми двоопуклі таблетки з тисненням «E/N» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту у комбінації з антагоністами кальцію. Код АТХ С09В В06.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Активні сполуки, що входять до складу лікарського засобу Енеас, чинять взаємнодоповнюючу дію.
Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який інгібує ангіотензинперетворювальний фермент, що каталізує перетворення ангіотензину І в ангіотензин ІІ. Пригнічення ангіотензинперетворювального ферменту призводить до зменшення концентрацій ангіотензину ІІ, зростання активності реніну у плазмі крові та зниження секреції альдостерону.
Механізм дії еналаприлу передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відіграє велику роль у регуляції артеріального тиску, тому еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект також у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією. Тривалий прийом еналаприлу пацієнтами з первинною артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю здатен покращити функцію нирок за рахунок збільшення швидкості клубочкової фільтрації.
Нітрендипін – антагоніст кальцію, похідний 1,4-дигідропіридину. Механізм антигіпертензивної дії пов'язаний з пригніченням надходження іонів кальцію через клітинні мембрани гладком'язових клітин стінок кровоносних судин. Шляхом зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію в клітинах нітрендипін знижує скоротливість м'язів судин, розширення периферичних артерій знижує загальний периферичний опір та патологічно підвищений артеріальний тиск. Нітрендипін має помірний натрійуретичний ефект, особливо на початку лікування.
Фармакокінетика.
Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, на абсорбцію еналаприлу не впливає наявність їжі у шлунково-кишковому тракті. Максимальної концентрації в сироватці крові досягає через 1 годину. Зв'язування з білками плазми крові становить 50–60 %. Після всмоктування еналаприл швидко гідролізується в еналаприлат. Максимальної концентрації в сироватці крові досягає через 3–4 години після перорального застосування препарату. Виводиться еналаприл головним чином нирками (у незміненому вигляді та 40 % у вигляді еналаприлату). За винятком перетворення до еналаприлату, інших ознак істотних метаболічних трансформацій еналаприлу немає. Графік концентрації еналаприлату в сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, яка асоціюється зі зв'язуванням АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок постійні концентрації еналаприлату досягалися на четвертий день прийому препарату. Ефективний напівперіод накопичення еналаприлату після багаторазового перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Ступінь всмоктування та гідролізу еналаприлу подібна у рекомендованому терапевтичному діапазоні.
Нітрендипін швидко і майже повністю (88 %) всмоктується. Максимальної концентрації в сироватці крові досягає через 1–3 години після прийому препарату. Біодоступність становить 20–30 %. Зв'язування нітрендипіну з білками плазми крові становить 96–98 %. Нітрендипін практично повністю метаболізується в печінці шляхом окиснення. Період напіввиведення становить 8–12 годин. Накопичення активної сполуки або її метаболітів не спостерігалось. У пацієнтів з хронічними порушеннями функцій печінки спостерігалося підвищення концентрації нітрендипіну у плазмі крові.
Виводиться нітрендипін в основному нирками у вигляді неактивних метаболітів (приблизно 77 %) та через жовчні протоки.
Одночасне призначення еналаприлу малеату та нітрендипіну може незначною мірою підвищувати біодоступність цих сполук, не є клінічно значущим.

Клінічні характеристики.
Показання.
Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які потребують комбінованої терапії.

Протипоказання.
Енеас не слід застосовувати:
- пацієнтам з підвищеною чутливістю до еналаприлу, нітрендипіну або до інших компонентів лікарського засобу;
- пацієнтам з ангіоневротичним набряком в анамнезі, спричиненим будь-яким інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або спадковим/ідіопатичним ангіоневротичним набряком;
- у ІІ–ІІІ триместрі вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- пацієнтам із нестабільною гемодинамікою, особливо після серцево-судинного шоку, гострої серцевої недостатності, гострого коронарного синдрому, гострого інсульту;
- пацієнтам з двобічним стенозом ниркових артерій або пацієнтам з однобічним стенозом ниркової артерії єдиної нирки;
- при стенозі аорти або мітрального клапана з вираженим порушенням гемодинаміки та гіпертрофічною кардіоміопатією;
- пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) та пацієнтам під час гемодіалізу;
- пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності;
- вагітним або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Протипоказано одночасне застосування препарату Енеас з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 $м^2$) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).
Одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном. Прийом Енеасу не можна починати раніше ніж через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Гіпотензивна дія Енеасу посилюється при сумісному застосуванні з іншими гіпотензивними засобами, зокрема діуретиками, бета-блокаторами, альфа-адреноблокаторами, наприклад, празоліном.
Комбінації еналаприлу малеату з іншими засобами, які необхідно застосовувати з обережністю.
Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).
Гіпотензивна терапія. Супутній прийом цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом нітрогліцерину, інших нітратів або інших вазодилататорів може додатково зменшити артеріальний тиск.
Калійзберігаючі діуретики та калієві добавки або калієвмісні замінники солі. Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретиками. При одночасному прийомі з калійзберігаючими діуретиками (наприклад, спіронолактоном, еплереноном, тріамтереном, амілоридом), калієвими добавками та препаратами, які збільшують рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин), можливе збільшення концентрації калію у плазмі крові, особливо у хворих із порушеннями функції нирок. При сумісному застосуванні таких препаратів необхідно контролювати концентрацію калію у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).
Хоча рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують Енеас, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), калійні добавки або калієвмісні замінники солі можуть призвести до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Слід також бути обережними при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Тому комбінація Енеасу з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендується. Якщо призначено супутнє застосування, їх слід застосовувати з обережністю та часто контролювати рівень калію в сироватці крові.
Діуретики (тіазидні або петльові). 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 кількості споживання солі або якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.
Протидіабетичні 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 ефект найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому таких препаратів пацієнтами з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).
Літій. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомлялося про зворотне підвищення рівня літію в сироватці крові та його токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в 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 рівнів 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, що включають селективні інгібітори циклооксигенази-2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що включають селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2-інгібітори), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений нестероїдними протизапальними засобами, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.
Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2-інгібітори, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію сироватки крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища зворотні. Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.
Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. За результатами декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.
Препарати золота. Зрідка повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають приливи крові до обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.
Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.
Алкоголь. Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.
Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та бета-блокатори. Еналаприл можна безпечно застосовувати супутньо з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками та бета-блокаторами.
Баклофен. Баклофен може посилювати гіпотензивну дію препарату. Необхідний контроль за артеріальним тиском та коригування дози.
Циклоспорин. У разі одночасного застосування інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.
Гепарин. Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові .
Аміфостин. Аміфостин посилює гіпотензивну дію препарату.
При застосуванні з алопуринолом, цитостатиками, імуносупресорами, системними кортикостероїдами, прокаїнамідом можливий розвиток лейкопенії.
Комбінації нітрендипіну з іншими засобами, які необхідно застосовувати з обережністю.
Циметидин та ранітидин. Циметидин (меншою мірою – ранітидин) сприяє збільшенню концентрації нітрендипіну в плазмі крові, проте клінічна значущість цього ефекту невідома.
Дигоксин. Нітрендипін може підвищувати концентрацію дигоксину у плазмі крові при сумісному застосуванні. *Пацієнт повинен знаходитися під наглядом* для визначення *симптомів передозування дигоксином.* Необхідно контролювати плазмові рівні дигоксину.
М'язові релаксанти. Нітрендипін може посилювати дію та тривалість м'язових релаксантів, таких як панкуроній.
Грейпфрутовий сік гальмує окисний метаболізм нітрендипіну, збільшуючи концентрацію останнього у плазмі крові, внаслідок чого посилюється гіпотензивний ефект Енеасу.
Нітрендипін метаболізується в слизовій оболонці кишечнику та печінки з участю системи цитохром Р450 3А4. Засоби, які стимулюють цю систему, наприклад, антиконвульсанти (фенітоїн, фенобарбітал, карбомазепін) та рифампіцин можуть спричинити сильне зниження біологічної доступності нітрендипіну. Засоби, які пригнічують цю ферментативну систему, наприклад, протигрибкові засоби (інтраконазол та ін.), сприяють збільшенню концентрації нітрендипіну у плазмі крові.
Бета-блокатори. Нітрендипін та бета-блокатори володіють синергічними ефектами. Це може мати особливе значення для пацієнтів, чиї судинні реакції симпатичної нервової системи не регулюються додатковим застосуванням бета-блокаторів.

Особливості застосування.
Симптоматична гіпотензія. Симптоматичну гіпотензію спостерігали 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, із гіпонатріємією або порушенням функції нирок. Таким пацієнтам лікування слід починати під наглядом лікаря. При зміні доз еналаприлу та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним.
Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. У період застосування інгібіторів АПФ, особливо протягом перших тижнів лікування, може виникнути набрякання обличчя, кінцівок, очей, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини або гортані. Однак у рідкісних випадках тяжкий ангіоневротичний набряк може розвинутися після довготривалого лікування інгібіторами АПФ. У таких випадках слід повністю припинити лікування. Навіть тоді, коли відзначається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти потребують подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім. Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини або гортані може бути летальним. Слід негайно розпочати невідкладну терапію. Пацієнта слід госпіталізувати та спостерігати за ним щонайменше протягом 12-24 годин аж до повного зникнення симптомів.
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 протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після останньої дози лікарського засобу Енеас. Лікування Енеасом не можна розпочинати раніше ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад набряку дихальних шляхів або язика, з порушенням або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід з обережністю призначати рацекадотрил, інгібітори mTOR (наприклад сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптин пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.
Нейтропенія/агранулоцитоз. У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, є випадки розвитку нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнень нейтропенія виникає рідко. Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам з колагенозом судин (наприклад, системний червоний вовчак, склеродермія), з супутньою терапією антидепресантами, алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих факторів, особливо якщо вже присутнє порушення функцій нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивались серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. Якщо таким пацієнтам слід застосовувати препарат Енеас, рекомендується проводити аналіз кількості лейкоцитів у крові. Для пацієнтів слід провести інструктаж щодо негайного повідомлення про будь-які ознаки інфекції. Застосування препарату слід відмінити, якщо виявлена чи підозрюється нейтропенія (нейтрофілів менше 1000/$мм^3$).
Порушення функції нирок. Пацієнтам із 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.
Про порушення функції нирок повідомлялося у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або із захворюванням нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить зворотний характер.
У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, застосування еналаприлу сумісно з діуретиками спричиняло зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини 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. підрозділ «Реноваскулярна гіпертензія/стеноз ниркової артерії»).
Пацієнти з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв; креатинін в сироватці крові ≤ 3 мг/мл) не потребують коригування дози. Дані щодо застосування препарату Енеас у пацієнтів з нещодавно пересадженою ниркою відсутні.
Протеїнурія. У пацієнтів з нирковою недостатністю у поодиноких випадках може виникати протеїнурія. Пацієнтам з протеїнурією (більше 1 г/добу) слід застосовувати препарат після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та під контролем клінічних лабораторних показників.
Пацієнти з порушенням з боку печінки. Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з легким та середнім ступенем печінкової недостатності, оскільки недостатньо досвіду застосування комбінованої терапії. Пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності протипоказано застосовувати препарат. У пацієнтів літнього віку з ослабленою функцією печінки виведення нітрендипіну може уповільнюватися, що може призвести до артеріальної гіпотензії. У разі виникнення побічних явищ (холестатичної жовтяниці, збільшення показників печінкових ферментів), що можуть призвести до некрозу печінки та іноді – до летального наслідку, слід припинити терапію препаратом та звернутися до лікаря.
Реноваскулярна гіпертензія/стеноз ниркової артерії. При лікування інгібіторами АПФ у пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією та стенозом ниркової артерії (двобічним або однобічним) значно підвищується ризик виникнення артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, що може призвести до втрати функцій нирок навіть з дуже незначними змінами креатиніну в сироватці крові (див. розділ «Протипоказання»).
Калій у сироватці крові. Інгібітори АПФ можуть спричиняти збільшення рівня калію, особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю та/або недостатністю серцево-судинної системи. Не рекомендується сумісна терапія з калійзберігаючими діуретиками та харчовими добавками, що вміщують калій. Якщо є негайна потреба в комплексній терапії, необхідно контролювати концентрацію калію в сироватці крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, 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, тріамтерену 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). 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 із 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»).
Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай не є значним. Однак у пацієнтів з порушеною функцією нирок та/або у пацієнтів, які приймають добавки калію (включаючи замінники солі), калійзберігаючі діуретики, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинових рецепторів, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори ангіотензинових рецепторів слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, а також слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (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»).
Артеріальна гіпотензія. У деяких випадках Енеас може спричинити ортостатичну гіпотензію. Пацієнти повинні бути обстежені з метою виявлення та усунення клінічних ознак порушення водно-сольового балансу внаслідок застосування сечогінних засобів, низькосольової дієти, гемодіалізу, діареї або блювання. Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної гіпотензії, яка зникає після надання хворому положення лежачи і корекції рівня артеріального тиску та об'єму циркулюючої крові. Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. При виникненні артеріальної гіпотензії хворого слід перевести в лежаче положення. У разі необхідності – ввести внутрішньовенно 0,9 % розчину натрію хлориду. Скороминуча артеріальна гіпотензія при відновленому артеріальному тиску та об'ємі циркулюючої рідини не є протипоказанням для лікування препаратом Енеас.
Стеноз аорти або аортального клапана. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам зі стенозом аорти або аортального клапана. При виражених порушеннях гемодинаміки не слід застосовувати препарат (див. розділ «Протипоказання»).
Кашель. Спостерігалися випадки кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний постійний характер і припиняється після відміни препарату. Кашель, що виник під час лікування інгібіторами АПФ, необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.
Первинний гіперальдостеронізм. Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай резистентні до терапії антигіпертензивними засобами, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у зв'язку з цим не рекомендується застосовувати препарат.
Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Через підвищений ризик анафілактичних реакцій, таких як набряк обличчя, гіперемія, артеріальна гіпотензія та задишка, препарат не слід призначати пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі з використанням поліакрилонітрильних мембран з високою пропускною здатністю (таких як AN 69®). Застосування препарату Енеас протипоказано пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі.
Гіпоглікемія. Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати чи 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»).
Анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності/десенсибілізації до отрути комах. У деяких випадках у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, розвивалися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції під час аферезу ліпопротеїнів низької щільності з використанням сульфату декстрану. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ під час проведення специфічної імунотерапії (десенсибілізації) до отрути комах (наприклад, бджіл або оси), можуть виникнути анафілактоїдні реакції (наприклад, зниження артеріального тиску, задишка, блювання, шкірна алергія), які в деяких випадках можуть бути небезпечними для життя. У разі необхідності проведення аферезу або специфічної імунотерапії (десенсибілізації) до отрути комах, таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасової заміни інгібіторів АПФ іншими препаратами для лікування артеріальної гіпертензії або серцевої недостатності.
Хірургічні операції/анестезія. Під час великих хірургічних операцій або при анестезії з застосуванням препаратів, які підвищують артеріальний тиск, препарат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, вона коригується за допомогою збільшення об'єму плазми.
Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину. Комбінування інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід обмежити в індивідуально визначених випадках, які супроводжуються ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Фертильність. У поодиноких випадках нітрендипін може спричинити зворотні біохімічні зміни в головці сперматозоїдів при штучному заплідненні, що може вплинути на функціональний стан сперми. При повторній невдачі екстракорпорального запліднення та при відсутності інших причин застосування антагоністів кальцію може розглядатися як можлива причина цього явища.
Етнічні відмінності. Як і в інших інгібіторів АПФ, антигіпертензивна дія Енеасу менш виражена у чорношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас, напевне, через частіші розповсюдження низькоренінової форми гіпертензії серед чорношкірого населення.
Пацієнтам із рідкісними видами спадкової непереносимості галактози, порушеннями всмоктування глюкози-галактози, дефіцитом лактази саамів не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність. Епідеміологічні дані щодо тератогенного ризику після застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не переконливі; проте невелике збільшення ризику не може бути виключено. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, який має встановлений профіль безпеки для використання під час вагітності. У разі діагностування вагітності слід негайно припинити лікування інгібіторами АПФ і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ протягом II та III триместрів вагітності спричиняє фетотоксичність (зниження функції нирок, маловоддя, уповільнення окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія). Олігогідрамніон, що є наслідком зниження функції нирок, може призвести до контрактур кінцівок плода, краніофаціальних деформацій і розвитку гіпопластичних легень. Якщо застосування інгібіторів АПФ мало місце, починаючи з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового контролю нирок та черепа плода. Немовлята, матері яких приймали інгібітори АПФ, потребують ретельного спостереження з метою виявлення у них артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).
Годування груддю. Обмежені фармакокінетичні дані показали екскрецію еналаприлу з грудним молоком у невеликих кількостях (див. розділ «Фармакокінетика»). Лікарський засіб не слід застосовувати в період годування груддю недоношених дітей та в перші декілька тижнів після народження дитини, оскільки через недостатність клінічного досвіду існує гіпотетичний ризик впливу на серцево-судинну систему та нирки. Застосування препарату Енеас у період грудного годування немовляти може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати на предмет появи будь-яких побічних ефектів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
У деяких хворих під час застосування препарату можлива зміна швидкості реакції, що перешкоджає керуванню автотранспортом або іншими механізмами. Це особливо важливо на початку лікування та при заміні препарату, а також при взаємодії з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.
Таблетки ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води.
Рекомендується індивідуальний підбір дози для проведення комбінованої терапії.
За показаннями та під контролем лікаря можливий прямий перехід від монотерапії до фіксованої комбінації.
Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу.
Пацієнти з порушенням з боку печінки. Пацієнтам з тяжким ступенем печінкової недостатності протипоказано застосовувати препарат (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з легким та помірним ступенем печінкової недостатності не протипоказана монотерапія еналаприлом та нітрендипіном. Необхідно з обережністю застосовувати препарат пацієнтам з легким та середнім ступенем печінкової недостатності у зв'язку з відсутністю даних щодо застосування препарату у даній групі пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).
Пацієнти з порушенням функцій нирок. Пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності протипоказано застосовувати препарат (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв) або пацієнтам, які проходять гемодіаліз (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Діти. Клінічні дані щодо ефективності і безпеки застосування препарату для лікування дітей та підлітків відсутні, тому його не слід застосовувати дітям.

Передозування. Дотепер явищ передозування у результаті застосування лікарського засобу Енеас відзначено не було. Найбільш ймовірний симптом передозування – артеріальна гіпотензія.
Лікування. Первинна детоксикація – промивання шлунка, призначення абсорбентів та/або сульфату натрію (якщо це можливо протягом перших 30 хв). Необхідний ретельний нагляд за показниками життєдіяльності. У випадку артеріальної гіпотензії хворого необхідно покласти у положення лежачи на спині та забезпечити відновлення водно-електролітного балансу. При тяжкому ступені передозування можливе внутрішньовенне введення катехоламіну, ангіотензину II та проведення гемодіалізу (швидкість 62 мл/хв; слід уникати поліакрилонітрильних мембран з високою пропускною здатністю). При брадикардії призначати атропін. Можливе застосування штучного водія ритму. Необхідно ретельно контролювати концентрацію креатиніну та електролітів у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції. Нижче наведені побічні ефекти, що можуть виникати в результаті монотерапії однією з активних речовин.
Найбільш часті побічні реакції (1–10 %): гіперемія, набряки, головний біль, кашель.
Нечасті побічні реакції (0,1–1 %): запаморочення, тахікардія, еритематозне висипання, нудота, диспепсія, артеріальна гіпотензія. Дуже рідкі побічні реакції (< 0,01 %), включаючи поодинокі випадки: астенія, гіпотермія, пальпітація, периферична ішемія, гематурія, фарингіт, трахеїт, диспное, здуття живота, підвищення рівнів печінкових ферментів, гіпокаліємія, сонливість, парестезія, тремор та судоми. Наведена інформація про побічні реакції базується на спонтанних постмаркетингових повідомленнях про побічні реакції під час застосування препарату Енеас.
Наступні побічні реакції були пов'язані з використанням будь-якого препарату в монотерапії:

Еналаприл

З боку серцево-судинної системи.
Нечасто: артеріальна та/або ортостатична гіпотензія з такими симптомами: запаморочення, слабкість, порушення зору, рідко – синкопе (особливо на початку лікування; при збільшенні дози еналаприлу малеату та/або діуретиків у пацієнтів з порушенням водно-електролітного балансу, серцевою недостатністю, тяжкою або артеріальною нирковою гіпертензією).
Дуже рідко: у зв'язку з раптовим зниженням артеріального тиску – тахікардія, пальпітація, аритмія, брадикардія, фібриляція передсердь, біль за грудиною, стенокардія, інфаркт міокарда, швидкоминуче ішемічне порушення мозкового кровообігу, порушення мозкового кровообігу, інсульт, емболія легеневої артерії, інфаркт легень, набряк легень.
З боку нирок та сечовивідних шляхів.
Нечасто: виникнення або загострення порушень функції нирок, ниркова недостатність.
Рідко: олігурія, протеїнурія, у пацієнтів з порушеною функцією нирок може виникати біль у попереку.
Дуже рідко: гостра ниркова недостатність.
З боку дихальної системи.
Часто: задишка.
Нечасто: сухий кашель, біль у горлі, хрипи, бронхіт, ринорея.
Рідко: диспное, синусит, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.
Дуже рідко: бронхоспазм/астма, легеневий інфільтрат, стоматит, глосит, сухість у роті, пневмонія, ангіоневротичний набряк із залученням гортані, глотки та/або язика, що в окремих випадках може спричинити непрохідність дихальних шляхів (група ризику – пацієнти негроїдної раси).
З боку шлунково-кишкового тракту та печінки.
Нечасто: нудота, біль у верхній частині живота, порушення травлення, подразнення шлунка, пептичні виразки.
Рідко: блювання, діарея, запор, втрата апетиту.
Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечнику, порушення функцій печінки, гепатит гепатоцелюлярний чи холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаз (включаючи жовтяницю), печінкова недостатність, панкреатит, непрохідність кишечнику, стоматит, глосит.
З боку ендокринної системи.
Дуже рідко: гінекомастія.
Невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.
З боку нервової системи.
Нечасто: головний біль, втомлюваність, сонливість, безсоння.
Рідко: запаморочення, порушення сну, депресія, імпотенція, периферична невропатія з парестезією, порушення рівноваги, м'язові судоми, нервозність, сплутаність свідомості, аномальні сновидіння.
З боку судин та шкіри.
Часто: висипання.
Нечасто: алергічні шкірні реакції (екзантема).
Рідко: еритродермія, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані.
Дуже рідко: тяжкі форми шкірних реакцій (пемфігус, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроз), фоточутливість, підвищене потовиділення, облисіння, оніхолізис та загострення хвороби Рейно. Порушення з боку шкіри можуть супроводжуватися жаром, міалгією/міозитом, артралгією/артритом, васкулітом, серозитом, еозинофілією, лейкоцитозом, збільшенням рівня показників швидкості зсідання еритроцитів, позитивним тестом на антинуклеарні антитіла.
З боку обміну речовин.
Нечасто: гіпоглікемія.
З боку органів чуття.
Рідко: дзвін у вухах, затуманення зору, зміна смаку або короткочасна втрата смаку, втрата нюху, сухість очей, сльозоточивість.
Загальні порушення і реакції у місці введення.
Дуже часто: астенія.
Нечасто: припливи.
Зміни лабораторних показників.
Нечасто: зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, кількості лейкоцитів та тромбоцитів.
Рідко: у пацієнтів з порушеною функцією нирок, колагенозом або пацієнтів, які застосовують алопуринол, прокаїнамід або імуносупресори: апластична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія (у поодиноких випадках – агранулоцитоз, панцитопенія), пригнічення кісткового мозку, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби; у пацієнтів з порушеною функцією нирок, тяжкою формою серцевої недостатності, реноваскулярною артеріальною гіпертензією: підвищення концентрації сечовини, креатиніну, калію в сироватці крові, зниження концентрації натрію, гіперкаліємія (у хворих на цукровий діабет), посилене виділення альбуміну із сечею.
У поодиноких випадках зафіксована гемоліз/гемолітична анемія (у зв'язку з дефіцитом G-6-PDH), підвищення концентрації печінкових ферментів та білірубіну.

Нітрендипін

Загальні розлади.
Нечасто: астенія, грипоподібні симптоми.
З боку серцево-судинної системи.
Нечасто: аритмія, тахікардія, пальпітація серця, периферичний набряк, гіперемія, розширення судин.
Дуже рідко: артеріальна гіпотензія, стенокардія, відчуття болю за грудиною.
З боку шлунково-кишкового тракту.
Нечасто: нудота, діарея.
Рідко: болі в животі, запор, диспепсія, блювання.
Дуже рідко: гіпертрофічний гінгівіт.
З боку ендокринної системи.
Дуже рідко: гінекомастія.
З боку крові.
Дуже рідко: лейкопенія, агранулоцитоз.
З боку нервової системи.
Нечасто: головний біль.
Рідко: нервозність, парестезія, тремор, запаморочення.
З боку дихальної системи.
Рідко: диспное.
З боку шкіри та м'язів.
Рідко: свербіж, висипання, кропив'янка, міалгія.
З боку органів чуття.
Рідко: порушення зору.
З боку сечостатевої системи.
Дуже рідко: підвищена частота сечовипускання, поліурія.
Зміни лабораторних показників.
У поодиноких випадках зафіксовано підвищення концентрації печінкових ферментів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Джоан Бускалла, 1-9, Сант-Кугат-дель-Валлес, 08173 Барселона, Іспанія/ Joan Buscalla, 1-9, Sant Cugat del Valles, 08173 Barcelona, Spain.