ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Енап®-HL

Енап®-Н

(Enap®-HL)

(Enap®-H)

Склад:

діючі речовини: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг або еналаприлу малеату 10 мг і гідрохлоротіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнію стеарат, барвник хіноліновий жовтий (Е 104) – лише в Енап®-Н.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Енап®-HL: круглі плоскі таблетки білого кольору з насічкою з одного боку, зі скошеними краями.

Енап®-Н: круглі плоскі таблетки жовтого кольору з насічкою з одного боку, зі скошеними краями.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб є комбінацією інгібітора АПФ (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

АПФ – це пептидилова дипептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного оборотного зв'язку при вивільненні реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Отже, еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту в реалізації терапевтичних ефектів еналаприлу залишається нез'ясованою.

Механізм дії

Хоча механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка відіграє основну роль в регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид – діуретичний та антигіпертензивний засіб, який збільшує активність реніну плазми. Хоча еналаприл чинить антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією, супутнє призначення гідрохлоротіазиду сприяє більшому зниженню артеріального тиску у цих пацієнтів.

Подвійна блокада

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET – поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом, VA NEPHRON-D – дослідження нефропатії при діабеті, що проводилось департаментом США у справах ветеранів, вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину (АРА) II.

ONTARGET – дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого результату щодо нирок або серцево-судинної системи і зниження смертності, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можуть стосуватися інших інгібіторів АПФ та АРА II.

Таким чином, інгібітори АПФ та АРА II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE, дослідження аліскірену при діабеті II типу з застосуванням кінцевих точок, пов’язаних із серцево-судинними та нирковими захворюваннями, було покликано перевірити переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або АРА II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Смертність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж в групі плацебо, а зазначені побічні явища та серйозні побічні явища (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Немеланомний рак шкіри

В епідеміологічних дослідженнях було встановлено кумулятивний дозозалежний зв’язок між гідрохлоротіазидом та немеланомним раком шкіри (НМРШ). Одне дослідження охоплювало 71533 випадки базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), із 1430883 та 172462 пацієнтів групи контролю відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивна доза) були пов’язані із скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв’язок між сукупною дозою та випадками БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий зв’язок між раком губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи виявлено у контрольній групі з 63067 осіб при використанні стратегії випадкової вибіркової сукупності. Було продемонстровано чіткий зв’язок із сукупною дозою для кожного пацієнта зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), КР 3,9 (3,0–4,9) — для високої сукупної дози (щонайменше 25000 мг) та КР 7,7 (5,7–10,5) — для найвищої сукупної дози (щонайменше 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Еналаприл

Всмоктування
Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується, досягаючи максимальних концентрацій у сироватці крові протягом 1 години. Базуючись на показнику виведення з сечею, об’єм абсорбції еналаприлу при пероральному застосуванні становить приблизно 60–70 %.

Після абсорбції еналаприл швидко і екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора АПФ. Максимальні концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються через 3–4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Виводиться еналаприл головним чином нирками. Основними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % дози, і еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення в еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, що, імовірно, пов’язано зі зв’язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважний стан концентрацій еналаприлату у сироватці крові досягається на 4-й день перорального застосування еналаприлу. Прийом їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об’єм абсорбції і гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

Розподіл

Дослідження на собаках свідчать про те, що еналаприл не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр або проникає в незначній кількості; еналаприлат не потрапляє до мозку. Еналаприл перетинає плацентарний бар'єр. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, але не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

За винятком перетворення в еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками.

Виведення

Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основними компонентами препарату в сечі є еналаприлат, що становить близько 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. Ефективний період напіввиведення для накопичення еналаприлату після багаторазового перорального прийому еналаприлу малеату становить 11 годин. У дослідженнях концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми змінювався в межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Ниркова недостатність

Еналаприлат виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Лактація

Після одноразової пероральної дози 20 мг у п'ятьох жінок після пологів середня пікова концентрація еналаприлу у грудному молоці становила 1,7 мкг/л (діапазон від 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4–6 годин після прийому. Середня пікова концентрація еналаприлату становила 1,7 мкг/л (діапазон 1,2–2,3 мкг/л); піки спостерігалися в різний час протягом 24 годин. За даними пікової концентрації в грудному молоці, розрахункова максимальна доза, яку отримує немовля при грудному вигодовуванні, становить близько 0,16 % від материнської дози у перерахунку на масу тіла. Жінка, яка приймала еналаприл для перорального застосування по 10 мг на добу протягом 11 місяців, мала пікову концентрацію еналаприлу в молоці 2 мкг/л через 4 години після прийому та пікову концентрацію еналаприлату 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, яку визначали в грудному молоці протягом 24 годин, становила 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока відповідно. Концентрація еналаприлату в грудному молоці не визначалася (< 0,2 мкг/л) через 4 години після одноразового прийому 5 мг еналаприлу у однієї жінки та 10 мг у двох жінок; рівні еналаприлу не визначалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу та до інших інгібіторів АПФ, гідрохлоротіазиду та до інших похідних сульфонамідів або до інших компонентів лікарських засобів Енап®-Н або Енап®-HL.

- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов’язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.

- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

- Тяжкі порушення функції нирок [кліренс креатиніну менше 30 мл/хв або рівень креатиніну у сироватці крові перевищує 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл)].

- Стеноз ниркової артерії.

- Під час проведення гемодіалізу.

- Клінічний стан після трансплантації нирки.

- Тяжкі порушення функції печінки.

- Анурія, первинний гіперальдостеронізм.

- Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкаліємія.

- Рефрактерна гіпонатріємія.

- Симптомна гіперурикемія (подагра).

- Вагітність або планування вагітності (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Не слід застосовувати еналаприл з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Особливості застосування»).

- Одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном – через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Лікарський засіб не слід застосовувати протягом 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану – препарату, що містить інгібітор неприлізину, — або після переходу з нього на інший препарат (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналприлу малеат та гідрохлоротіазид

Інші антигіпертензивні препарати

Супутнє застосування таких лікарських засобів може посилювати гіпотензивний ефект препарату. Одночасне застосування нітрогліцерину та інших нітратів або вазодилататорів може додатково знизити артеріальний тиск.

Літій

При одночасному застосуванні літію і інгібіторів АПФ оборотно підвищується концентрація літію у сироватці крові і збільшується його токсичність. Одночасне застосування тіазидних діуретиків та інгібіторів АПФ може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію. Застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду з літієм не рекомендується.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу і неселективні НПЗП, можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків та або інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, пацієнти літнього віку або пацієнти з дегідратацією, включаючи тих, хто отримує лікування діуретиками), які застосовують НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, одночасне застосування АРА II та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію в сироватці крові та подальше погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність. Такі ефекти, як правило, оборотні. Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та потребують ретельного контролю функції нирок на початку супутньої терапії та регулярно під час супутнього лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада РААС при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену пов’язана з підвищеним ризиком побічних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із прийомом одного препарату, що блокує РААС (див. розділи «Фармакодинамічні властивості», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Еналаприл

Калійзберігаючі діуретики, калієвмісні харчові добавки або замінники солі калію

Хоча рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують еналаприл, може виникати гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або замінників солі, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при сумісному застосуванні еналаприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, наприклад триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно амілориду. Тому комбінація 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»).

Препарати, що підвищують ризик ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане у зв’язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) і вілдагліптином підвищує ризик розвитку

ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пацієнтів, які одночасно застосовують котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик розвитку гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперкаліємія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

Гепарин

Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином. Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Діуретики (тіазид 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 розпочинаючи лікування з низьких доз препарату.

Трициклічні антидепресанти/ антипсихотичні засоби/ наркотики.

Одночасне застосування анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів з інгібіторами АПФ може призвести до подальшого зниження артеріального тиску.

Препарати золота

Поодинокі реакції, подібні на реакції на нітрити (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, набряк обличчя, запаморочення, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія), спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися ін’єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні препарати

Епідеміологічні дослідження вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може підвищити ефект зниження глюкози у крові з ризиком гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Побічні реакції»).

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори

Еналаприл з обережністю можна застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у

кардіологічних дозах), тромболітичними засобами і бета-блокаторами.

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням органа-мішені супутня терапія інгібітором АПФ та АРА асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату РААС. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітору АПФ з АРА II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Гідрохлоротіазид

Недеполяризуючі міорелаксанти

Можливе посилення чутливості до дії міорелаксантів.

Алкоголь, барбітурати, наркотичні анальгетики

Може відбуватися потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Антидіабетичні препарати (пероральні антидіабетичні засоби та інсулін)

На тлі лікуванні тіазидами можливе зниження толерантності до глюкози. Може виникнути потреба в зміні дозування. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактатацидозу внаслідок можливої ниркової недостатності, пов’язаної з прийомом гідрохлоротіазиду.

Інші антигіпертензивні препарати

Адитивний ефект.

Холестирамін та смоли колестиполу

Аніонно-обмінні смоли можуть зменшити всмоктування гідрохлоротіазиду. Однократні дози холестираміну або смол колестиполу знижують всмоктування гідрохлоротіазиду зі шлунково-кишкового тракту відповідно на 85 % та 43 %.

Подовження інтервалу QT (наприклад, прокаїнамід, аміодарон, соталол)

Підвищений ризик тахікардії типу «пірует».

Серцеві глікозиди

Гіпокаліємія може підвищити чутливість або збільшити клінічну реакцію серця на токсичність дигіталісу (наприклад, підвищена шлуночкова збудливість).

Кортикостероїди, адренокортикотропний гормон

Гідрохлоротіазид може посилювати порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбеноксолон або зловживання проносними засобами

Гідрохлоротіазид може спричинити підвищення втрати калію і/або магнію.

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може знадобитися корекція доз лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові. Може виникнути необхідність у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасний прийом тіазидів може підвищувати частоту виникнення випадків гіперчутливості до алопуринолу.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін)

Тіазиди можуть знизити реакцію у відповідь на пресорні аміни, але недостатньо для того, щоб виключати супутній прийом.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)

Збільшують біодоступність тіазидних діуретиків внаслідок зниження моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть знижувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їх мієлосупресивний ефект.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Довготривале застосування НПЗП може знижувати сечогінну, натрійуретичну та антигіпертензивну дію діуретиків.

Саліцилати

У разі прийому високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичну дію на центральну нервову систему.

Метилдопа

Є окремі повідомлення про виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Лікарські препарати, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові

Періодичний контроль вмісту калію в сироватці крові та ЕКГ рекомендовані при одночасному прийомі еналаприлу/гідрохлоротіазиду з лікарськими засобами, на які впливає зміна вмісту

калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні препарати), а також з наступними засобами (в тому числі з антиаритмічними), які спричиняють тахікардію типу «пірует», при цьому гіпокаліємія є сприятливим фактором тахікардії типу «пірует» (шлуночкової тахікардії):

· антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

· антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

· деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіоридазин, хлорпромазин, левомепромазин,

трифлупіразин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

· інші препарати (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкаміцин для внутрішньовенного введення).

Солі кальцію

Тіазидні діуретики можуть збільшувати вміст кальцію у сироватці крові внаслідок зниження його виведення. При необхідності призначення препаратів кальцію дозу слід підбирати під контролем вмісту кальцію в сироватці крові.

Вплив на результати лабораторних досліджень

Завдяки впливу на метаболізм кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Карбамазепін

З огляду на ризик симптоматичної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний і біологічний моніторинг.

Йодовмісні контрастні засоби

У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз контрастних засобів. Пацієнтам потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

Амфотерицин В (парентеральний), кортикостероїди, адренокортикотропні гормони (АКТГ) або проносні стимулятори

Гідрохлоротіазид може посилювати електролітний дисбаланс, особливо гіпокаліємію.

Бета-блокатори та діазоксид

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами підвищує ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи гідрохлоротіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

Амантадин

Тіазиди, тому числі гідрохлоротіазид, збільшують ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

Особливості застосування.

Еналаприл і гідрохлоротіазид

Артеріальна гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Симптоматичну артеріальну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Енап®-Н або Енап®-HL, артеріальна гіпертензія розвивається частіше за наявності виснаження солі/об'єму, наприклад унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, діалізу, наявності діареї або блювання (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). У таких пацієнтів необхідно проводити регулярний контроль рівня електролітів у сироватці крові. Симптоматична артеріальна гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, що відображається при застосуванні високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або порушеннях функції нирок. Лікування таких пацієнтів слід починати під наглядом лікаря, а пацієнтам слід ретельно дотримуватися скоригованих доз препарату та/або сечогінного засобу. Подібну увагу слід приділити лікуванню пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У разі гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та, у разі необхідності, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Минуща гіпотензія при призначенні лікарського засобу не є протипоказанням для подальшого його застосування, якщо після нормалізації об'єму циркулюючої крові артеріальний тиск підвищується, терапія може бути відновлена у звичайних дозах.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат може спричиняти додаткове зниження системного артеріального тиску. Таку реакцію на прийом препарату можна очікувати і її не слід розцінювати як підставу для припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика та/або лікарського засобу з еналаприлом/гідрохлоротіазидом.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Існують свідчення, що при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену у пацієнтів підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, АРА II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинамічні властивості»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, вона має проводитися під наглядом лікаря з ретельним моніторингом функції нирок, водно-електролітного балансу та

артеріального тиску.

Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і АРА II у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Порушення функції нирок

Повідомляли про порушення функції нирок, спричинене еналаприлом, особливо у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. Якщо діагноз встановлено швидко і проведено відповідне лікування, ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай оборотна.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без раніше існуючої ниркової недостатності при прийомі еналаприлу разом з діуретиком спостерігається підвищення сечовини і креатиніну у сироватці крові . Можуть знадобитися зменшення дози еналаприлу та/або припинення прийому діуретиків. У такому разі необхідно враховувати можливість існування стенозу ниркових артерій.

Гіперкаліємія

Комбінація еналаприлу та діуретика в низьких дозах може спричинити виникнення гіперкаліємії.

Літій

Супутній прийом еналаприлу та літію зазвичай не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Пацієнти літнього віку

Ефективність і переносимість еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду, що застосовуються одночасно, подібні як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Еналаприл

Аортальний або мітральний стеноз/ гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка та уникати застосування в разі кардіогенного шоку і гемодинамічно значущої обструкції.

Реноваскулярна гіпертензія

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом аорти єдиної здорової нирки, які приймають АПФ інгібітори, існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії. Навіть при слабких змінах креатиніну сироватки крові може погіршитися функція нирок. У цих пацієнтів лікування слід розпочинати під суворим медичним контролем, з низьких доз і при ретельному коригуванні доз та контролі функції нирок.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран із високою проникністю (наприклад, AN 69), під час лікування інгібіторами АПФ у деяких випадках розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалізних мембран іншого типу або антигіпертензивних засобів іншої групи.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо застосування лікарського засобу пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Енап®-Н або Енап®-HL.

Порушення функції печінки

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до фульмінантного некротичного гепатиту (іноді) з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ і у яких виникла жовтяниця або значне збільшення рівнів ферментів печінки, слід відмінити інгібітор АПФ та встановити відповідний медичний нагляд.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Були повідомлення про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ. Нейтропенія рідко виникає у пацієнтів із нормальною функцією нирок і без особливих факторів ризику. Еналаприл слід дуже обережно застосовувати пацієнтам із колагенозом, при імунонодепресивній терапії, при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації вищевказаних факторів ризику, особливо якщо раніше встановлено порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками.

При застосуванні еналаприлу цим пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг лейкоцитів, а пацієнта слід попередити щодо інформування лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Гіперкаліємія

Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, пацієнтів віком > 70 років, пацієнтів із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, пацієнтів із гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом, пацієнтів, які супутньо приймають калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення рівня калію у сироватці крові (наприклад гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або АРА). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Калійзберігаючі діуретики та адреноблокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, та слід ретельно контролювати функції нирок та рівень калію у сироватці крові (див.

розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія.

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, необхідний ретельний глікемічний контроль, особливо у перший місяць лікування інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищена чутливість/ ангіоневротичний набряк

У пацієнтів, яких лікували інгібіторами АПФ, включаючи Енап®-Н або Енап®-HL, у деяких випадках з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Він може виникати у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування препаратів Енап®-Н або Енап®-HL необхідно негайно припинити і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитися у повному зникненні симптомів. Навіть якщо відзначається лише набряк язика при відсутності дихального дистресу, пацієнту може знадобитися тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними і кортикостероїдними агентами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомляли про летальний ангіоневротичний набряк гортані або язика. При виникненні набряку язика, голосової щілини або гортані імовірне виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли операцію на органах дихання. У цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або заходи для забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів.

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

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення при застосуванні інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано в зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати протягом 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна починати протягом 36 годин після застосування останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад: сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптином підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватися обережності на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Анафілактоїдні реакції при десенсибілізуючій терапії

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

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

Рідко при аферезі ЛПНЩ за допомогою декстрансульфату у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть проявлятися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Таких реакцій можна уникнути при тимчасовій відміні терапії інгібітором АПФ перед кожним аферезом.

Кашель

Повідомляли про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель у зв'язку з лікуванням 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 вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цими механізмами взаємодії, вона коригується за допомогою збільшення об'єму рідини.

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це необхідно, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Расові відмінності

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас, можливо через більшу поширеність станів із низьким рівнем реніну серед пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертензію.

Гідрохлоротіазид

Порушення функції нирок

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для лікування пацієнтів з порушеннями функції нирок, а також коли рівень кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або вираженій нирковій недостатності) (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та нижче).

Таблетки Енап®-Н або Енап®-HL не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю

(кліренс креатиніну < 80 мл/хв), доки титрування окремих компонентів не досягне дози лікарського засобу в комбінованій таблетці.

Порушення функції печінки

Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть при незначних порушеннях водно-електролітного балансу може виникнути печінкова кома. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія тіазидами може змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. Лікування тиазидами може спровокувати прояви латентного діабету.

Тіазиди можуть знижувати рівні натрію, магнію та калію у сироватці крові.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками; однак протягом застосування малих доз (12,5 мг) повідомлялося про мінімальний ефект або про його відсутність. Крім того, у клінічних дослідженнях гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг не спостерігалося клінічно значущого впливу на показники глюкози, холестерину, тригліцеридів, натрію, магнію або калію.

Тіазиди можуть зменшити виведення кальцію з сечею та спричинити періодичне незначне підвищення кальцію у сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням тестів щодо функції щитовидної залози.

Терапія тіазидними діуретиками може спричиняти гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Цей вплив на гіперурикемію є дозозалежним. Однак еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти і таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

У пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні проміжки часу.

Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричиняти дисбаланс рідини та електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, втомлюваність, м’язовий біль або судоми, м’язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання).

Хоча протягом застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним вживанням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникати гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

Тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

Вплив на результати лабораторних аналізів:

− препарат може знижувати рівень зв’язаного з білками йоду у плазмі крові;

− лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;

− препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну в сироватці крові;

− гідрохлоротіазид, що може давати позитивний результат в антидопінговому тесті.

Підвищена чутливість

У пацієнтів, схильних до алергії, або у хворих на бронхіальну астму в анамнезі можуть виникати реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду.

При застосуванні тіазидних діуретиків спостерігалося загострення або активація системного червоного вовчака.

Немеланомний рак шкіри

За даними двох епідеміологічних досліджень, які внесені до Датського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК)], внаслідок збільшення кумулятивної дози гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізувальна дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлоротіазид, повинні бути проінформовані про ризик розвитку НМРШ. Таким пацієнтам слід рекомендувати вживати профілактичних заходів для зниження впливу сонячного та штучного ультрафіолетового випромінювання. Підозрілі ураження шкіри слід негайно досліджувати, включаючи гістологічні дослідження методом біопсії. Доцільність застосування гідрохлоротіазиду також слід повторно оцінити у пацієнтів, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Хороїдальна ефузія, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Сульфонаміди або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до виникнення хороїдальної ефузії з вадами зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають зниження гостроти зору або очний біль, які, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми включають алергію на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому

гідрохлортіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом еналаприлу/гідрохлоротіазиду слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після гідрохлоротіазиду.

Особливі застереження щодо неактивних компонентів лікарського засобу

Енап®-Н та Енап®-HL містять лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою галактозною недостатністю, лактозною недостатністю Лаппа чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

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

Пацієнток, які планують вагітність, 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 можливо, розпочати альтернативну терапію.

Період годування груддю

Еналаприл і тіазидні діуретики проникають у грудне молоко. Застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду у період годування груддю протипоказано. Якщо застосування препарату вкрай необхідне, годування груддю слід припинити.

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

Під час керування автомобілем та іншими механізмами слід бути обережними та враховувати можливість виникнення небажаних реакцій з боку нервової системи, включаючи запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Артеріальна гіпертензія

Таблетки з фіксованою комбінацією еналаприлу малеату та гідрохлоротіазиду призначають пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється тільки одним еналаприлом.

Фіксовану комбінацію еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду не застосовують для початкової терапії. Зазвичай така комбінація рекомендується після коригування доз індивідуальних компонентів. При клінічній доцільності можна переходити одразу від монотерапії до фіксованої комбінації.

Режим дозування встановлюють індивідуально залежно від стану хворого та ступеня тяжкості

артеріальної гіпертензії. Лікування слід розпочинати з низьких доз з поступовим збільшенням дозування. Препарат застосовувати перорально незалежно від прийому їжі. Встановлену добову дозу слід приймати вранці разом із великою кількістю рідини.

Зазвичай доза становить 1 таблетку на добу. При необхідності дозу можна збільшити до 2 таблеток 1 раз на добу.

Таблетки з фіксованою комбінацією 10 мг/25 мг та 10 мг/12,5 мг можуть замінити терапію, що складається з прийому окремо 10 мг еналаприлу та відповідно 25 мг або 12,5 мг гідрохлоротіазиду, у пацієнтів, стан яких стабілізовано лікуванням індивідуальними компонентами.

Попереднє лікування діуретиками: симптоматична гіпотензія може виникнути на початку терапії еналаприлом. Частіше вона спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу. Терапію діуретиками слід припинити за 2–3 дні до початку терапії препаратами Енап®-Н або Енап®-HL.

Дозування при порушенні функції нирок

Кліренс креатиніну понад 30 мл/хв

Для пацієнтів із порушеннями нирок з кліренсом креатиніну ≥ 30 мл/хв перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування. Для таких пацієнтів петльові діуретики більш прийнятні за тіазиди. Доза еналаприлу та гідрохлоротіазиду має бути найменшою. Необхідний періодичний контроль калію і креатиніну, наприклад, кожні 2 місяці, коли стан пацієнта стабілізувався.

Кліренс креатиніну менше 30 мл/хв

Застосування препарату протипоказане.

Особливі популяції

Для пацієнтів зі зменшенням об’єму рідини/солі початкова доза еналаприлу становить 5 мг (застосовується у відповідному дозуванні) або менше. Для таких пацієнтів рекомендується титрування монокомпонентів.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку препарат застосовують у таких же самих дозах, як і молодшим пацієнтам. У разі фізіологічної ниркової недостатності перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування.

Немає обмеження у часі щодо тривалості лікування.

Діти. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Передозування.

Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Рекомендується викликання блювання та/або промивання шлунка, корекція дегідратації та електролітного дисбалансу, а також артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприл

Симптоми
Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою РААС та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркулярний шок, електролітний дисбаланс, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, запаморочення, тривожність та кашель, спазм м'язів, парестезію, виснаження, порушення свідомості, нудоту, блювання, спрагу, поліурію, олігурію, анурію, алкалоз, підвищення рівня азоту сечовини крові (в основному ниркова недостатність). Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищували у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, реєстрували після прийому відповідно 300 мг і 440 мг енелаприлу.

Лікування
Після прийому всередину великої кількості таблеток рекомендується припинення прийому препарату, моніторинг життєво важливих параметрів у лікарні, промивання шлунка, застосування активованого вугілля і проносного засобу. Лікування симптоматичне. Артеріальна гіпотензія корегується інфузією фізіологічного розчину. Зазвичай достатньо надати пацієнту горизонтального положення з низьким узголів'ям. У більш тяжких випадках слід зробити інфузію фізіологічного розчину і за можливості інфузія ангіотензину II також може бути корисною. Слід перевіряти артеріальний тиск пацієнта, пульс, дихання, концентрації сечовини, креатиніну та електролітів у сироватці крові і діурез.

У більш тяжких випадках токсичні кількості еналаприлу та/або еналаприлату необхідно видалити з кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до терапевтичних засобів, слід призначити терапію із застосуванням кардіостимулятора. Постійно слід контролювати життєві показники, концентрації електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид
Найпоширенішими є симптоми, викликані недостатністю електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та дегідратацією внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувалися серцеві глікозиди, гіпокаліємія може спровокувати серцеву аритмію.

Побічні реакції.

Еналаприл /гідрохлоротіазид виробництва KRKA зазвичай добре переноситься. Найпоширеніші побічні ефекти, про які повідомлялося під час клінічного дослідження були головний біль та кашель.

Про наступні побічні реакції повідомлялося при застосуванні лікарського засобу, монотерапії еналаприлом або гідрохлоротіазидом.

Системи органів/ порушення	Дуже часто (≥ 1/10)	Часто (від ≥ 1/100 до < 1/10)	Нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100)	Рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000)	Дуже рідко (< 1/10000)	Невідомо (неможливо розрахувати за наявними даними)
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти та поліпи)						Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома) [1)]
З боку крові та лімфатичної системи			Анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію)	Нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, гранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання		
З боку імунної системи		Анафілактична реакція				
З боку ендокринної системи						Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)
Метаболічні порушення		Гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія	Гіпоглікемія[2)] гіпомагніємія, подагра[3)], електролітний дисбаланс (гіпонатріємія)	Підвищення рівня глюкози крові	Гіперкальціємія[2)]	
З боку нервової системи та психіки		Головний біль, депресія, синкопе, зміна смакових відчуттів	Сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, послаблення лібідо[3)], неспокій	Патологічні сни, порушення сну, парез (внаслідок гіпокаліємії)		
З боку органів зору	Втрата гостроти зору		Ксантопсія			Хороїдальна ефузія
З боку органу слуху і рівноваги			Шум у вухах			
З боку серцево-судинної системи	Запаморочення	Гіпотензія, ортостатична гіпотензія, порушення ритму, стенокардія, тахікардія	Припливи, серцебиття, некротичний ангіїт (васкуліт), інфаркт міокарда або інсульт[4)], можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику[2)]	Синдром Рейно		

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель	Задишка	Ринорея, біль у горлі та охриплість голосу, бронхоспазм/ астма	Легеневі інфільтрати, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легенів), риніт, алергічний альвеоліт/ еозинофільна пневмонія	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС)[2)]	
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Діарея, біль у животі	Ілеус, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм[3)]	Стоматит/ афтозні виразки, глосит	Ангіоневротичний набряк кишечнику	
З боку гепато-біліарної системи				Печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже наявною жовчнокам’яною хворобою)		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висип (екзантема), гіперчутливість/ ангіоневро-тичний набряк: обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані[2)]	Діафорез, свербіж, кропив’янка, алопеція	Мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пемфгоїд		Комплекс симптомів, який може включати: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/ артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищену швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію та лейкоцитоз. Висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви
З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини		Судоми м’язів[5)]	Артралгія[2)]			
З боку нирок та сечовидільної системи			Порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, глікозурія	Олігурія, інтерстиціальний нефрит		
З боку репродуктивної системи і молочних залоз			Імпотенція	Гінекомастія		

Загальні порушення та порушення умов введення	Астенія	Біль у грудях, підвищена втомлюваність	Нездужання, гарячка			
Лабораторні дослідження	Гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	Підвищення рівня азоту сечовини крові, гіпонатріємія	Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові	-	-	

[1)]Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв’язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

[2)]Див. розділ «Особливості застосування».

[3)]Спостерігалися тільки при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 і 25 мг.

[4)]Показник частоти був порівнянним з таким у групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.

[5)]Частота реакції «м’язові судоми» визначена як «часто» при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 і 25 мг, хоча частота цієї реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг визначена як «нечасто».

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров’я зобов’язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності.

Енап®-HL: 4 роки.

Енап®-Н: 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2 або по 6, або по 9 блістерів 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.