ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛАПРИЛ

(ENALAPRIL)

Склад:

діюча речовина: еналаприлу малеат;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 0,01 г (10 мг);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору з розподільною рискою.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Еналаприл. Код АТХ С09А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналаприлу малеат – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

Механізм дії.

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

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, Еналаприл також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для

терапевтичного ефекту лікарського засобу залишається нез'ясованим.

Механізм, завдяки якому Еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніновою гіпертензією.

Застосування Еналаприлу при артеріальній гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному й вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

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

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

У процесі гемодинамічних досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду й незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування Еналаприлу зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації зазвичай не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів із низьким вихідним рівнем гломерулярної фільтрації цей рівень зазвичай підвищувався.

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

При сумісному застосуванні з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Еналаприл найменш адитивні. Еналаприл може знизити або попередити розвиток тіазид-індукованої гіпокаліємії.

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

У пацієнтів із легкою та помірною серцевою недостатністю еналаприл сповільнював прогресування дилатації/збільшення міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили зниження кінцевого діастолічного та систолічного об'єму лівого шлуночка та покращення фракції викиду.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали популяцію із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція

викиду лівого шлуночка < 35 %). 4228 пацієнтів були рандомізовані в групу застосування плацебо (n=2117) або еналаприлу (n=2111). У групі плацебо у 818 пацієнтів розвинулася серцева недостатність або летальний наслідок (38,6 %) порівняно з 630 пацієнтами у групі еналаприлу (29,8 %) (зниження ризику на 29 %, 95 % ДІ, 21-36 %, p < 0,001). 518 пацієнтів у групі плацебо (24,5 %) і 434 пацієнти у групі еналаприлу (20,6 %) померли або були госпіталізовані з приводу виникнення або погіршення серцевої недостатності (зниження ризику на 20 %, 95 % ДІ; 9-30 %, p < 0,001). У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали популяцію із симптомами застійної серцевої недостатності у зв'язку із систолічною дисфункцією (фракція викиду < 35 %). 2569 пацієнтів, які отримували звичайне лікування з приводу серцевої недостатності, були рандомізовані у групи плацебо (n=1284) або еналаприлу (n=1285). У групі плацебо сталося 510 летальних наслідків (39,7 %) порівняно із 452 у групі еналаприлу (35,2 %) (зниження ризику на 16 %, 95 % ДІ, 5-26 %, p=0,0036). У групі плацебо стався 461 серцево-судинний летальний наслідок порівняно з 399 у групі еналаприлу (зниження ризику на 18 %, 95 % ДІ, 6-28 %, p < 0,002), в основному за рахунок зниження летальності від прогресуючої серцевої недостатності (251 у групі плацебо і 209 у групі еналаприлу, зниження ризику на 22 %, 95 % ДІ, 6-35 %). Менше пацієнтів померли або були госпіталізовані з приводу погіршення серцевої недостатності (736 у групі плацебо і 613 у групі еналаприлу, зниження ризику на 26 %, 95 % ДІ, 18-34 %, p < 0,0001). У цілому, в дослідженні SOLVD у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка Еналаприл знизив ризик інфаркту міокарда на 23 % (95 % ДІ, 11-34 %, p < 0,001) і знизив ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20 % (95 % ДІ, 9-29 %, p < 0,001).

Клінічна фармакологія у дітей.

Досвід застосування дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У процесі клінічного дослідження з участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг і швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) > 30 $м^2$ мл/хв/1,73 $м^2$ пацієнти, які важили < 50 кг, отримували 0,625, 2,5 або 20 мг еналаприлу на добу і пацієнти, які важили 50 кг, отримували 1,25, 5 або 40 мг еналаприлу на добу. Застосування еналаприлу 1 раз на добу зменшувало нижнє значення артеріального тиску залежно від дози.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Після перорального застосування еналаприл швидко всмоктується, максимальна концентрація еналаприлу в сироватці крові досягається впродовж 1 години після застосування внутрішньо. Ступінь всмоктування еналаприлу при застосуванні перорально таблеток становить приблизно 60 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування перорально Еналаприлу. Після всмоктування прийнятий перорально

еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітора АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після застосування дози еналаприлу перорально.

Ефективний період напіввиведення (T½) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

Розподіл.

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

Біотрансформація.

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

Виведення.

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

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів із легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) AUC еналаприлату в стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів із нормальною функцією нирок після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану сповільнюється (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії.

Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.

Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 35 %).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини чи до будь-якого іншого інгібітора АПФ.

Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов’язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Не слід застосовувати Еналаприл із препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$).

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна терапія.

Супутнє застосування цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутнє застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити артеріальний тиск.

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

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад, препаратів, до складу яких входить триметоприм), особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо наведені вище засоби показані у зв’язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики).

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об’єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення застосування діуретика, збільшення об’єму 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 феномен найвірогідніший впродовж перших тижнів сумісного застосування та у разі наявності у пацієнта ниркової

недостатності (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Літій сироватки.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотне підвищення рівня літію у сироватці крові та токсичність. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію у сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується застосовувати еналаприл з літієм, але якщо така комбінація необхідна для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні.

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

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

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

Одночасне застосування НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, 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 оборотні.

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів із порушеннями 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 із порушеннями функції нирок. Пацієнтам слід споживати достатню кількість рідини та знаходитися під ретельним контролем функцій нирок на початку супутньої терапії та періодично впродовж такого лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS).

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функцій нирок і рівня електролітів. У процесі декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом із 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, діючого на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Еналаприл з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

Препарати золота.

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

Інгібітори mTOR.

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

Інгібітори неприлізину.

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (наприклад, з сакубітрилом) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь.

Спиртне підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та бета-блокатори.

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.

Повідомлялося, що у пацієнтів із підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія.

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

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

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском Еналаприл може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на застосування препарату є очікуваною та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У разі, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід знизити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або Еналаприлом.

Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.

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

Порушення функції нирок.

Пацієнтам із порушеннями 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 повідомляли у зв'язку із застосуванням еналаприлу, що головним чином спостерігалося у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.

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

Реноваскулярна гіпертензія.

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

Трансплантація нирки.

Немає досвіду щодо застосування препарату Еналаприл пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано застосовувати препарат.

Печінкова недостатність.

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнтам, які застосовують інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, слід припинити застосування інгібітора АПФ та знаходитися під відповідним медичним спостереженням.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів із нормальною функцією нирок та у разі відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам із колагенозом судин, які проходять імуносупресантну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існують порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-які прояви інфекції.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк.

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. Еналаприлу, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникали у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування Еналаприлом і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинутися обструкція дихальних шляхів. Коли в процес залучені язик, глотка або гортань та це може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000
(0,3-0,5 мл) і/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

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

Пацієнти 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. також розділ «Протипоказання»).

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

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

Анафілактоїдні реакції у процесі проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих.

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

Анафілактоїдні реакції впродовж аферезу ліпопротеїдів низької щільності.

Рідко у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ впродовж аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрану сульфатом, виникали анафілактоїдні реакції, що становили загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

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

Гіпоглікемія.

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

Кашель.

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

Проведення хірургічних операцій/анестезія.

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

Гіперкаліємія.

Впродовж лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалося підвищення рівня калію у крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком від 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім застосуванням калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, а також у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію у крові (наприклад, гепарин, препарати, до складу яких входить триметоприм). Зокрема, застосування калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтам із порушеннями функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію у крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозну, інколи летальну, аритмію. Якщо супутнє застосування еналаприлу та будь-якого із вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій.

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.

Комбінування інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід обмежити індивідуально визначеними випадками, які супроводжуються ретельним моніторингом функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лактоза.

Еналаприл містить лактозу, тому пацієнтам із рідкими спадковими порушеннями непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат. Еналаприл містить менше ніж 100 мг лактози у таблетці.

Діти.

Є обмежений досвід ефективного та безпечного застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років.

Етнічні особливості.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти.

Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Інгібітори АПФ при застосуванні під час другого та третього триместрів вагітності можуть спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

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

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

Період годування груддю.

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначимими, застосування препарату Еналаприл не рекомендується під час годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід у цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування препарату Еналаприл у період годування груддю може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною спостерігатимуть щодо появи будь-яких побічних ефектів.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл.

У разі призначення препарату в дозі менше 5 мг слід застосовувати препарати еналаприлу з можливістю такого дозування.

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

Артеріальна гіпертензія.

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Еналаприл приймати 1 раз на добу. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить

5-10 мг.

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

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

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

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка.

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

Пропонована титрація дози Еналаприлу для пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

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

* З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції нирок або тим, хто застосовує діуретики (див. розділ «Особливості застосування»).

Як до, так і після початку лікування Еналаприлом слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функцій нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки повідомлялося про артеріальну гіпотензію та (більш рідко) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які застосовують діуретики, у разі можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Еналаприл. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози Еналаприлу не означає, що артеріальна гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, та

не свідчить про необхідність припинення застосування препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

Дозування при нирковій недостатності.

Загалом повинен бути збільшений інтервал між прийомами Еналаприлу і/або зменшене дозування препарату.

Стан нирок	Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв	Початкова доза, мг/добу
Незначні порушення	30 < CrCL < 80 мл/хв	5-10 мг
Помірні порушення функції	10 < CrCL ≤ 30 мл/хв	2,5-5 мг
Виражені порушення. Зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі*	CrCL ≤ 10 мл/хв	2,5 мг у дні діалізу*

* Див. розділ «Особливості застосування»: пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років.

Досвід клінічного застосування Еналаприлу дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика», «Особливості застосування»).

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла 20 – 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Еналаприл застосовують 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла 20 – 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).

Еналаприл не рекомендований для новонароджених та дітей із рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2, через відсутність даних.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Еналаприл не рекомендується застосовувати новонародженим і дітям, у яких швидкість гломерулярної фільтрації <30 мл/хв/1,73 м^2, через відсутність даних.

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Основними ознаками передозування,

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

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

Побічні реакції.

При застосуванні Еналаприлу у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.

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

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку органів зору: затуманений зір.

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

З боку дихальної системи: кашель; задишка; ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма; легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку травної системи: нудота; діарея, абдомінальний біль, зміна смаку; кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки; стоматит/афтозні виразки, глосит; ангіоневротичний набряк

кишечнику.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаз (включаючи жовтяницю).

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

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

З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія; олігурія.

З боку репродуктивної системи: імпотенція; гінекомастія.

Загальні порушення та порушення умов введення: астенія; втома; м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

Зміни лабораторних показників: гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові; підвищення сечовини в крові, гіпонатріємія; підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або 2, або 3, або 5, або 9 блістерів у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.