

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Еналаприл-Тева

(Enalapril-Teva)

Склад:

діюча речовина: еналаприлу малеат;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 2,5 мг і 5 мг: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, натрію гідрокарбонат, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат;

таблетки по 10 мг і 20 мг: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, натрію гідрокарбонат, магнію стеарат, заліза оксид червоний, заліза оксид жовтий (для таблеток по 20 мг).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 2,5 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки;

таблетки 5 мг: білі, круглі, двоопуклі таблетки snap tab з рискою з одного боку;

таблетки 10 мг: червоно-коричневі з вкрапленнями, круглі, двоопуклі таблетки snap tab з рискою з одного боку;

таблетки 20 мг: блідо-помаранчеві з вкрапленнями, круглі, двоопуклі таблетки snap tab з рискою з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналаприлу малеат – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот – L-аланіну та L-проліну. Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) являє собою пептидил-дипептидазу, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазопресорну речовину ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення ангіотензину II у плазмі крові, у результаті чого у плазмі крові збільшується активність реніну (завдяки усуненню негативного зворотного зв'язку вивільнення реніну) та знижується секреція альдостерону.

АПФ є ідентичним кініназі II. Таким чином, еналаприл також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту еналаприлу залишається нез'ясованим.

Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у пацієнтів в горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

Симптоматична постуральна гіпотензія є нечастим явищем. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Раптове припинення прийому еналаприлу не асоціювалося зі швидким збільшенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай відбувається через 2-4 години після перорального прийому індивідуальної дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після застосування лікарського засобу. Тривалість ефекту залежить від дози. Однак при прийомі рекомендованих доз було продемонстровано, що антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти підтримувалися щонайменше протягом 24 годин.

У гемодинамічних дослідженнях еналаприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження артеріального тиску супроводжувалося зниженням резистентності периферичних артерій зі збільшенням серцевого викиду, з незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після прийому еналаприлу відбувалося збільшення кровообігу в нирках; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) залишалася незмінною. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низьким вихідним рівнем гломерулярної фільтрації цей рівень зазвичай підвищувався.

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

При застосуванні разом з діуретичними препаратами, подібними до тіазиду, ефекти еналаприлу щодо зниження артеріального тиску щонайменше доповнювали дію діуретиків. Еналаприл може знижувати або попереджати розвиток спричиненої тіазидом гіпокаліємії. У пацієнтів зі серцевою недостатністю, які приймали серцеві глікозиди та діуретики, прийом еналаприлу знижував периферичну резистентність та артеріальний тиск. Серцевий викид збільшувався, а частота серцевих скорочень (зазвичай збільшена у пацієнтів із серцевою

недостатністю) зменшувалася. Знижувався тиск у кінцевих легеневих капілярах. Лікування еналаприлом покращувало переносимість фізичного навантаження та зменшувало ступінь тяжкості серцевої недостатності за критеріями Нью-Йоркської асоціації кардіологів. Ці ефекти продовжували тривати протягом всієї довгострокової терапії еналаприлом. У пацієнтів з легкою та помірною серцевою недостатністю еналаприл сповільнював прогресування дилатації/збільшення міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили знижені кінцевий діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка та покращення фракції викиду.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Попередження) вивчали популяцію з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <35%). 4228 пацієнтів були рандомізовані в групу прийому плацебо (n=2117) або еналаприлу (n=2111). У групі плацебо у 818 пацієнтів розвинулася серцева недостатність або смерть (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 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 (SOLVD Лікування) вивчали популяцію зі симптомами застійної серцевої недостатності у зв'язку з систолічною дисфункцією (фракція викиду <35%). 2569 пацієнтів, які отримували звичайне лікування з приводу серцевої недостатності, були рандомізовані в групи плацебо (n=1284) або еналаприлу (n=1285). У групі плацебо зафіксовано 510 смертей (39,7%) порівняно з 452 у групі еналаприлу (35,2%) (зниження ризику на 16%, 95% ДІ, 5-26%, $p=0,0036$). У групі плацебо зафіксована 461 серцево-судинна смерть порівняно з 399 у групі еналаприлу (зниження ризику на 18%, 95% ДІ, 6-28%, $p<0,002$), в основному за рахунок зниження смертності від прогресуючої серцевої недостатності (251 – у групі плацебо і 209 – у групі еналаприлу, зниження ризику на 22%, 95% ДІ, 6-35%). Менше пацієнтів померли або були госпіталізовані з приводу погіршення серцевої недостатності (736 – у групі плацебо і 613 – у групі еналаприлу, зниження ризику на 26%, 95% ДІ 18-34%, $p<0,0001$). У цілому, в дослідженні SOLVD у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка еналаприл знижив ризик інфаркту міокарда на 23% (95% ДІ 11-34%, $p<0,001$) і знижив ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20% (95% ДІ, 9-29%, $p<0,001$).

Клінічна фармакологія у дітей. Є обмежений досвід вивчення ефективності та безпеки застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років. У клінічне дослідження було залучено 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг та зі ШКФ $>0,5$ мл/с/1,73 м². Дітям з масою тіла <50 кг застосовували 0,625 мг або 2,5 мг, або 20 мг еналаприлу 1 раз на добу, а діти з масою тіла ≥ 50 кг приймали 1,25 мг або 5 мг, або 40 мг еналаприлу 1 раз на добу. Зниження артеріального тиску залежало від дози; ефект був однаковим у всіх підгрупах дозування (за віком, стадією Теннера, статтю, расою). Результати дослідження вказують на те, що найнижчі дози 0,625 мг та 1,25 мг, які є еквівалентними середній дозі 0,02 мг/кг на добу, не забезпечили тривалого антигіпертензивного ефекту. Максимальна досліджена доза становила 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних реакцій у дітей не відрізнявся від профілю у дорослих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Еналаприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, максимальна концентрація у сироватці крові досягається протягом 1 години. Об'єм абсорбції становить приблизно 60%, вживання їжі не впливає на абсорбцію. Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, сильного інгібітора АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові досягається через 4 години після перорального прийому дози еналаприлу. Період напіввиведення еналаприлату після багаторазового прийому

еналаприлу становить 11 годин.

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

Метаболізм. 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 з нирковою недостатністю збільшується експозиція еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) AUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшилась приблизно у 8 разів. Після багаторазового застосування еналаприлу малеату ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до досягнення стабільного стану збільшується (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 $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Гіперчутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини препарату або до інших інгібіторів АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Супутнє застосування еналаприлу з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

· Супутнє застосування зі сакубітрилом/валсартаном. Еналаприл не слід застосовувати в комбінації зі сакубітрилом/валсартаном, оскільки така комбінація підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Не слід застосовувати 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.

Лікарські засоби, які підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Супутнє застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом (антидіарейний препарат), інгібіторами мішені рапаміцину у ссавців (mTOR) (наприклад, сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або відлагліптіном може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Калійзберігаючі діуретики, калійвмісні харчові добавки або інші препарати, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові. Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Хоча зазвичай рівень калію у сироватці крові залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують цей лікарський засіб, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчові добавки, які містять калій, або замінники солі, які містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Необхідно також виявляти обережність при одночасному застосуванні еналаприлу з іншими лікарськими засобами, які підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик так само, як амілорид. Тому не рекомендується поєднання еналаприлу з вищезазначеними лікарськими засобами. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Гепарин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контроль вмісту калію в сироватці крові.

Інші гіпотензивні препарати. Супутній прийом гіпотензивних препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити артеріальний тиск.

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики). Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та надмірної артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Гіпотензивний ефект можна зменшити, припинивши застосування діуретика, збільшивши споживання солі та рідини або розпочавши терапію з низької дози еналаприлу.

Літій. Сумісне застосування інгібіторів АПФ і літію може спричинити оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та інтоксикацію літієм. Супутній прийом інгібіторів АПФ та

тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівень літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм. Якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/наркотики. Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

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

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

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів з 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. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Препарати золота. Рідко повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, яким призначали ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат) та супутньо інгібітори АПФ, у тому числі еналаприл.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Протидіабетичні препарати. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних препаратів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Поява цього феномену більш імовірна протягом перших тижнів комбінованого лікування та у разі порушення функції нирок.

Алкоголь. Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори. Еналаприл можна безпечно застосовувати паралельно з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками та β-блокаторами.

Подвійна блокада РААС. Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів, подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності).

порівняно із такою при застосуванні одного препарату, що діє на РААС. Не слід застосовувати еналаприл з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія. Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія більш імовірна при гіповолемії, наприклад унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання харчової солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у пацієнтів з діареєю або блюванням. Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування еналаприлом слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози еналаприлу та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Це стосується також пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, пацієнта потрібно покласти на спину і, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі еналаприлу не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або низьким артеріальним тиском при застосуванні еналаприлу можливо додаткове зниження артеріального тиску. Такий ефект є очікуваним та зазвичай не є причиною для припинення лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може виникнути необхідність знизити дози та/або припинити прийом діуретичних препаратів та/або еналаприлу.

Стеноз аортального або мітрального клапана серця/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і усі судинорозширювальні препарати, інгібітори АПФ слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку, і уникати застосування у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

Порушення функції нирок. Пацієнти з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв) потребують коригування дозування відповідно до кліренсу креатиніну, а потім – відповідно до реакції на лікування. Регулярно слід перевіряти рівень креатиніну та калію в сироватці крові.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що переважно спостерігалась у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, у тому числі зі стенозом артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку

лікування, терапія еналаприлом сумісно з діуретиками викликала підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У цих випадках може бути необхідним зменшити дозу еналаприлу та/або відмінити діуретик. Такий стан пацієнта може вказувати на можливість існування стенозу ниркових артерій.

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія. У пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або зі стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, які приймають інгібітори АПФ, існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності. Можлива втрата функції нирки з незначними змінами креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати під контролем лікаря з малих доз; протягом лікування необхідним є обережне титрування та моніторинг функції нирок.

Трансплантація нирки. Відсутній досвід щодо прийому еналаприлу пацієнтами з нещодавно проведеною трансплантацією нирки, тому таким пацієнтам не рекомендується приймати еналаприл.

Печінкова недостатність. Під час лікування інгібіторами АПФ рідко може виникнути синдром, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до блискавичного некрозу печінки, а іноді призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому не вивчений. Якщо під час лікування інгібіторами АПФ виникає жовтяниця або помітне підвищення рівня ферментів печінки, прийом інгібітора АПФ слід припинити, встановити за пацієнтом ретельне спостереження та при необхідності призначити лікування.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Були повідомлення про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнень нейтропенія виникає рідко. Еналаприл слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, при супутній терапії імуносупресантами, алопуринолом чи прокаїнамідом або при комбінації цих факторів, особливо якщо вже є порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів може розвинути серйозна інфекція, яка іноді не реагує на інтенсивну терапію антибіотиками. Якщо таким пацієнтам застосовують еналаприл, рекомендується проводити періодичний контроль кількості лейкоцитів у крові. Пацієнти повинні негайно повідомляти про будь-які ознаки інфекції.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. При застосуванні інгібіторів АПФ, у тому числі еналаприлу, були описані 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 якщо відзначається лише набряк язика без порушень дихальних шляхів, пацієнтам може бути потрібне тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки ангіоневротичного набряку гортані і язика. При ангіоневротичному набряку язика, голосової щілини або гортані, який може викликати обструкцію дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями в анамнезі, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати введення адреналіну (0,3-0,5 мл розчину адреналіну для підшкірної ін'єкції у співвідношенні 1:1000) і/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно із пацієнтами інших рас. Пацієнти, у яких в анамнезі були випадки ангіоневротичного набряку, не пов'язаного з терапією інгібіторами АПФ, мають

підвищений ризик появи ангіоневротичного набряку під час прийому інгібіторів АПФ.

Супутнє застосування інгібіторів АПФ зі сакубітрилом/валсартаном протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Лікування еналаприлом можна починати лише через 36 годин після прийому останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряку дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Необхідно виявляти обережність на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

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

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад, AN69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивались 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 приймають пероральні антидіабетичні препарати чи інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. 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 спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного звільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яку можна пояснити цим механізмом взаємодії, вона коригується шляхом збільшення об'єму рідини.

Гіперкаліємія/рівень калію у сироватці крові. Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи

еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в сироватці крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком >70 років, із цукровим діабетом, гіпоальдостеронізмом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом. Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Цей ефект зазвичай незначний у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Проте у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають харчові добавки, що містять калій (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), інші препарати, що підвищують рівень калію у сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол), особливо антагоністи альдостерону або антагоністи рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Необхідно виявляти обережність при застосуванні калійзберігаючих діуретиків і антагоністів рецепторів ангіотензину пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ. У таких пацієнтів слід контролювати рівень калію в сироватці крові та функцію нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні, аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину. Є дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гостру ниркову недостатність). Таким чином, не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо подвійна блокада є необхідною, терапія повинна відбуватися під наглядом спеціалістів та під постійним контролем функції нирок, рівня електролітів та показників артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Є обмежений досвід ефективного та безпечного застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років, але немає жодного досвіду застосування при інших показаннях. Також є мало даних щодо фармакокінетики у дітей віком від 2 місяців (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»). Еналаприл не рекомендується застосовувати для лікування дітей з іншими, окрім артеріальної гіпертензії, захворюваннями. Еналаприл не рекомендується застосовувати новонародженим і дітям, у яких швидкість гломерулярної фільтрації <30 мл/хв/1,73 м², через відсутність даних (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Етнічні особливості. Як і всі інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним при зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, через більшу поширеність станів з низьким рівнем реніну серед пацієнтів негроїдної раси з артеріальною гіпертензією.

Лактоза. Лікарський засіб Еналаприл-Тева містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Натрій. Лікарський засіб Еналаприл-Тева містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують вагітність (див. розділ «Протипоказання»). Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності внаслідок застосування інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними, однак не можна виключати невеликого підвищення ризику. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, [олігогідрамніон](#), ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію). Олігогідрамніон імовірно свідчить про зниження функції нирок плода і може призводити до контрактур кінцівок, черепно-лицьових деформацій і гіпоплазії легень.

Якщо інгібітори АПФ застосовували у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа. Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти щодо артеріальної гіпотензії.

Годування груддю. Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці. Хоча такі концентрації і вважаються клінічно не значимими, застосування препарату Еналаприл-Тева не рекомендується під час годування груддю недоношених та немовлят перших тижнів життя, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід такого застосування. Щодо старших немовлят застосування препарату Еналаприл-Тева жінкам, які годують груддю, можна розглядати, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних реакцій.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Еналаприл-Тева застосовують перорально. Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл-Тева.

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

Якщо виникає необхідність розділити таблетку, найкраще зробити це наступним чином.

Помістити таблетку на тверду рівну поверхню лінією розлому догори (на поверхню стола або тарілку), натиснути вказівними пальцями по обидві сторони від лінії згину і натиснути одночасно різко і жорстко (як вказано на малюнку нижче):

Діти

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

Артеріальна гіпертензія

Доза еналаприлу становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Лікарський засіб Еналаприл-Тева приймають 1 раз на добу. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза еналаприлу становить 5-10 мг.

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

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

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

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності лікарський засіб Еналаприл-Тева застосовують разом з діуретиками та, у разі необхідності, з препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза препарату Еналаприл-Тева для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним контролем лікаря 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 препаратом Еналаприл-Тева серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримувальної дози 20 мг, яку призначають одноразово або розділяють на 2 прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Підбір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2-4 тижнів. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники смертності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за 2 прийоми.

Таблиця 1

Пропоноване титрування дози препарату Еналаприл-Тева для пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

Тиждень	Доза, мг/добу
Тиждень 1	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	10 мг/добу за 1 або 2 прийоми
Тиждень 3 та 4	20 мг/добу за 1 або 2 прийоми

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

Як до, так і після початку лікування препаратом Еналаприл-Тева слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки повідомлялось про артеріальну гіпотензію та (більш рідко) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, за можливості слід зменшити дозу до початку застосування лікарського засобу Еналаприл-Тева. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози лікарського засобу Еналаприл-Тева не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, і не свідчить про необхідність припинення прийому препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

Дозування при нирковій недостатності

Загалом потрібно збільшити інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшити дозування препарату.

Таблиця 2

Дозування при нирковій недостатності

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

*Див. розділ «Особливості застосування. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі». Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

Застосування пацієнтам літнього віку

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

Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років

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

початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Лікарський засіб Еналаприл-Тева приймають 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг.

Діти.

Застосовують дітям віком від 6 років.

Еналаприл не рекомендується застосовувати новонародженим і дітям з рівнем гломерулярної фільтрації <30 мл/хв/1,73 м² через відсутність даних.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Нижчезазначені небажані ефекти було зафіксовано під час прийому еналаприлу протягом клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду з такою частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (неможливо оцінити з наявних даних).

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

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

З боку метаболізму: нечасто – гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку органів зору: дуже часто – затуманення зору.

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

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часто – кашель; часто – задишка; нечасто – ринорея, біль у горлі, дисфонія, бронхоспазм/астма; рідко – легеневі інфільтрати, риніт, алергійний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, фарингіт.

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

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко – печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестази (включаючи жовтяницю).

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані; нечасто – підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія; частота невідома – повідомлялося про симптомокомплекс, 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; можуть виникати висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

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

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

Загальні порушення: дуже часто – астенія; часто – підвищена втомлюваність; нечасто – спазми у м'язах, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

Лабораторні показники: часто – гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові; нечасто – підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія; рідко – підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.

*Частота випадків була порівняна під час клінічних досліджень у групі прийому плацебо та

активних контрольних групах.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Для таблеток по 2,5 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Для таблеток по 5 мг або по 10 мг, або по 20 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.

Дата останнього перегляду.