

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛАПРИЛ

(ENALAPRIL)

Склад:

діюча речовина: enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату у перерахуванні на 100 % речовину 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору, з відбитком «10» (для дозування 10 мг) або з відбитком «20» (для дозування 20 мг) на одному боці.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналаприл – 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 (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 препарату залишається нез'ясованим.

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

Застосування еналаприлу у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів в горизонтальному і вертикальному положенні 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 прийому разової дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту залежить від дози. Втім у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти зберігалися щонайменше протягом 24 годин.

У процесі гемодинамічних досліджень у пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, зниження артеріального тиску зазвичай супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без таких змін. Після застосування Еналаприлу зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість клубочкової фільтрації не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низьким вихідним рівнем клубочкової фільтрації цей рівень зазвичай підвищується.

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 щонайменше адитивні. Еналаприл може знизити або попередити розвиток тіазидіндукованої гіпокаліємії.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають 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 протягом тривалого лікування.

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

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Попередження) вивчали популяцію із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <35 %). 4228 пацієнтів були рандомізовані в групу

прийому плацебо (n = 2117) або еналаприлу (n = 2111). У групі плацебо у 818 пацієнтів розвинулася серцева недостатність або трапився летальний випадок (38,6 %) порівняно з 630 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 причини 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 із симптомами застійної серцевої недостатності, пов'язаної із 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 сталося 510 летальних випадків (39,7 %) порівняно з 452 у групі еналаприлу (35,2 %) (зниження ризику на 16 %, 95 % ДІ, 5-26 %, p = 0,0036). У групі плацебо сталася 461 серцево-судинна смерть порівняно з 399 у групі еналаприлу (зниження ризику на 18 %, 95 % ДІ, 6-28 %, p < 0,002), в основному за рахунок зниження летальних випадків 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, 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 препарату дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У процесі клінічного дослідження за участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг і швидкістю клубочкової фільтрації > 30 мл/хв/1,73м² 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. Прийом еналаприлу 1 раз на добу зменшував нижнє значення артеріального тиску залежно від дози. Дозозалежний антигіпертензивний ефект еналаприлу був однаковий у всіх підгрупах (вік, стадія за Таннером, стать, раса). Однак найнижчі з досліджених доз, 0,625 мг і 1,25 мг, що відповідає в середньому 0,02 мг/кг 1 раз на добу, не забезпечили тривалого антигіпертензивного ефекту. Максимальна досліджена доза становила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних ефектів у дітей не відрізняється від таких у дорослих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

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

Розподіл

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

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 з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) AUC еналаприлату в стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшилася 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 ≤ 35 %).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини чи до будь-якого іншого інгібітору АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «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 м²).

Еналаприл не слід застосовувати в комбінації із 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 «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна терапія

Супутній прийом гіпотензивних препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом 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 амilorиду), харчових добавок, 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 з порушенням функції нирок, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо супутній прийом еналаприлу з наведеними вище засобами вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю та регулярно визначати рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі чи застосування низької дози еналаприлу на початку терапії.

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 найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому та у разі наявності у пацієнта ниркової недостатності (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»)

Літії сироватки

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотні підвищення рівня літію в сироватці та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для

пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні

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

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

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

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

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, у т. ч. тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS)

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно із такою при застосуванні одного препарату, діючого на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Не слід застосовувати Еналаприл з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) (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) сумісно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Лікарські засоби, що підвищують ризик виникнення ангіоневротичного набряку

Супутній прийом інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказаний, оскільки така комбінація підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Супутній прийом інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та відлагліптином може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори

Еналаприл можна безпечно застосовувати супутньо з ацетилсаліциловою кислотою (в кардіологічних дозах), тромболітиками та β-блокаторами.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія

Симптоматичну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з проносом або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування препаратом Еналаприл 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 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 зниженим тиском еналаприл може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату є очікуваною та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У разі коли артеріальна гіпотензія стає симптоматичною, може виникнути необхідність в зниженні дози та/або

припиненні лікування діуретиком та/або еналаприлом.

Аортальний або мітральний стеноз/ гіпертрофічна кардіоміопатія

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

Порушення функції нирок

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

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що переважно спостерігалось 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, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв звичайно незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує ймовірність наявності стенозу артерії нирок (див. розділ «Особливості застосування»: Реноваскулярна гіпертензія).

Реноваскулярна гіпертензія

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

Трансплантація нирки

Немає досвіду прийому препарату Еналаприл пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Еналаприл. Печінкова недостатність

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) смерті. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та знаходитись під відповідним медичним спостереженням.

Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які отримують

імуносупресантну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деякого з цих пацієнтів розвивались серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, у тому числі лікарського засобу Еналаприл, 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 лікарським засобом Еналаприл 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 смерть через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу 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) та/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 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»).

Супутній прийом інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптином може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Протипоказання»). Слід бути обережним при застосуванні рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (таких як сиролімус, еверолімус, темсиролімус) та вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітори АПФ. Супутній прийом еналаприлу з сакубітрилом/валсартаном протипоказаний у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Протипоказання»). Прийом сакубітрилу/валсартану слід починати лише через 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Якщо лікування сакубітрилом/валсартаном припинено, терапію еналаприлом слід починати лише через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих

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

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрану сульфатом, виникали анафілактоїдні реакції, що становили загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути 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 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 приймають пероральні антидіабетичні препарати чи інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівні цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель

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

Проведення хірургічних операцій/ анестезія

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

Гіперкаліємія

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

Літій

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

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

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

Лактоза

Еналаприл містить лактозу, і тому пацієнти з рідкими спадковими станами непереносимості галактози, недостатністю лактази чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

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 «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»). 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»).

Вагітність

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

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

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним для зниження кров'яного тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас, можливо, у зв'язку з тим, що низький рівень реніну визначається більш часто у цій популяції пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Натрію вміст

Кожна таблетка лікарського засобу ЕНАЛАПРИЛ, таблетки по 10 мг містить 1,4 мг на 1 таблетку натрію.

Кожна таблетка лікарського засобу ЕНАЛАПРИЛ, таблетки по 20 мг містить 2,8 мг на 1 таблетку натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і 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», «Особливості застосування»).

Період годування груддю

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації препарату 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 будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

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

При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід врахувати можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Прийом їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл. Оскільки таблетка не ділиться, у

разі призначення лікарського засобу у дозі менше 10 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.

Діти

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

Артеріальна гіпертензія

Доза еналаприлу становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Еналаприл приймають один раз на день. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза еналаприлу становить 5 – 10 мг.

У пацієнтів із дуже активованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (наприклад з реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне падіння артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза еналаприлу становить 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 еналаприлу становить 5 мг або нижче. За можливості лікування діуретиками слід припинити за 2 – 3 дні до початку лікування лікарським засобом Еналаприл. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

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

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності Еналаприл застосовують разом з діуретиками та, за необхідності, з 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 еналаприлу на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції, симптоматичну гіпотензію, яка виникла на початку застосування еналаприлу при терапії серцевої недостатності, дозу корегують шляхом поступового підвищення до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку призначають одноразово або розділяють на два 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 два прийоми.

Пропонована корекція дози еналаприлу для пацієнтів із серцевою недостатністю/ безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка.

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

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

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

Дозування при нирковій недостатності

Загалом повинен бути збільшений інтервал між прийомами еналаприлу та/або зменшене дозування препарату, див. таблицю 2.

Таблиця 2

Стан нирок	Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв	Початкова доза, мг/день
Незначні порушення	$30 < \text{CrCL} < 80$ мл/хв	5 – 10 мг
Помірні порушення	$10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/хв	2,5 мг – 5 мг
Виражені порушення. Зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі	$\text{CrCL} \leq 10$ мл/хв	2,5 мг у дні діалізу†

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

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

Пацієнти літнього віку

Дозу слід коригувати залежно від стану 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 у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза еналаприлу становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Еналаприл приймають один 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 (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).

Еналаприл не рекомендований для новонароджених та дітей з швидкістю гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² через відсутність даних.

Діти.

Застосовують дітям віком від 6 років.

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

Передозування.

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

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлу малеату (наприклад, штучне блювання, промивання шлунка, прийом 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, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час прийому еналаприлу, класифіковані за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

При застосуванні препарату Еналаприл у більшості випадків побічні ефекти незначні, мають тимчасовий характер і не вимагають відміни терапії.

З боку системи крові: 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: невідомо – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

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

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

З боку органів зору: дуже часто – затуманення зору.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.