

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНЗИКС® ДУО ФОРТЕ

(ENZIX® DUO FORTE)

Склад:

діючі речовини: еналаприлу малеат; індапамід;

1 таблетка більшого розміру містить еналаприлу малеату 20 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат важкий, желатин, кросповідон, магнію стеарат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, меншого розміру містить індапаміду 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, повідон К 30, кросповідон, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, тальк; оболонка: гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

еналаприлу малеат: круглі двоопуклі таблетки білого кольору з рискою з одного боку;

індапамід: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Еналаприл і діуретики.

Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ензикс® Дуо Форте містить два окремі лікарські засоби в одній упаковці: інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) *еналаприл* і діуретичний засіб *індапамід*.

Еналаприл.

Еналаприлу малеат являє собою еналаприлову сіль малеїнової кислоти, похідну сполуку двох

амінокислот – L-аланіну і L-проліну. Ангіотензин-I-перетворювальний фермент (АПФ) являє собою пептидил-пептидазу, яка виступає каталізатором перетворення ангіотензину-I в речовину, що підвищує артеріальний тиск – ангіотензин-II. Після всмоктування еналаприл зазнає гідролізу з утворенням еналаприлату, який служить інгібітором АПФ. Уповільнення АПФ спричиняє зменшення концентрації ангіотензину-II у плазмі, що веде, у свою чергу, до зниження активності реніну у плазмі (за рахунок усунення негативного зворотного зв'язку з виділенням реніну) та до зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним кіназі-II. Таким чином, еналаприл також може блокувати зниження концентрації брадикініну, сильного пептидного вазодепресора. Незважаючи на це, роль, яку ця обставина може відігравати в терапевтичній дії еналаприлу, залишається відкритою для вивчення.

Оскільки механізмом, за яким еналаприл знижує артеріальний тиск крові, вважається первинна супресія системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», він ефективний навіть у випадку лікування хворих на артеріальну гіпертензію при низькому рівні реніну.

Застосування еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією спричиняє зниження артеріального тиску і в лежачому, і в стоячому положенні, причому без значного підвищення частоти серцевих скорочень.

Симптоматична поступальна або ортостатична гіпотензія трапляється нечасто. У деяких пацієнтів розвиток оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Різке і раптове припинення застосування еналаприлу не було пов'язане зі швидким підвищенням тиску крові.

Ефективний інгібіторний вплив на активність АПФ зазвичай настає через 2-4 години після перорального прийому індивідуальної дози еналаприлу. Прояв антигіпертензивної активності можна помітити через 1 годину, а максимальне зниження артеріального тиску крові досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість цього ефекту залежить від дози. Незважаючи на це, за умови застосування рекомендованого дозування антигіпертензивна та гемодинамічна дія препарату триває в середньому щонайменше 24 години.

В експериментальних дослідженнях гемодинамічних ефектів з участю пацієнтів зі значним підвищенням артеріального тиску зниження тиску крові супроводжувалося зниженням опору в периферійних артеріях, збільшенням серцевого кровотоку при незначних змінах або навіть при відсутності будь-яких змін частоти серцевих скорочень. Після прийому еналаприлу спостерігалось посилення току крові через нирки; швидкість гломерулярної фільтрації залишалась при цьому незмінною. Не було виявлено жодних ознак утримування натрію або води. Незважаючи на це, у пацієнтів, у яких до початку лікування швидкість гломерулярної фільтрації була низька, після прийому еналаприлу цей показник зазвичай зростає.

У процесі короткотермінових клінічних досліджень у пацієнтів з діабетом і без нього, а також із захворюваннями нирок після прийому еналаприлу можна було спостерігати зменшення кількості протеїнів у сечі та виділення імуноглобуліну IgG з сечею.

Якщо еналаприл приймати одночасно з сечогінними препаратами типу тіазидів, то його вплив на зниження тиску крові виявляється щонайменше адитивним. Еналаприл може знижувати або навіть відвертати розвиток гіпокаліємії, зумовленої застосуванням тіазидів.

Є лише обмежений досвід застосування цього препарату педіатричним пацієнтам з

артеріальною гіпертензією віком понад 6 років.

Індапамід.

Індапамід являє собою нетіазидний сульфамід з індольним кільцем, який належить до сімейства діуретичних препаратів. При добовій дозі 2,5 мг індапамід проявляє тривалу антигіпертензивну активність у людини. Експериментальні дослідження продемонстрували, що при дозі 2,5 мг на добу антигіпертензивний ефект виявляється максимальним, а сечогінна дія залишається у доклінічних межах.

При цій антигіпертензивній дозі 2,5 мг на день індапамід послаблює підвищену реакцію судин на норадреналін у пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском і зменшує загальний периферійний опір та артеріолярний опір.

Причетність екстраренального, тобто позаниркового механізму дії до антигіпертензивного ефекту продемонстрована підтриманням його антигіпертензивної ефективності у гіпертензивних пацієнтів з нефункціонуючими нирками.

Судинний механізм дії індапаміду включає в себе:

- зниження скорочувальної здатності гладких м'язів судин унаслідок модифікації іонного обміну через мембрани, в основному кальцію;
- розширення судин унаслідок стимуляції синтезу простагландину PGE_2 та вазодилатора і антиагреганта тромбоцитів простагландину PGI_2 ;
- посилення дії вазодилатора брадикініну.

Було також продемонстровано, що в результаті короткотермінової, середньотермінової та довготермінової дії у гіпертензивних пацієнтів індапамід:

- зменшує гіпертрофію лівого шлуночка серця;
- не змінює метаболізм ліпідів: тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та холестерину ліпопротеїнів високої щільності;
- не призводить до зміни метаболізму глюкози, навіть у пацієнтів-діабетиків з гіпертензією. Нормалізація артеріального тиску та помітне зниження мікроальбумінурії (мікрокількості білка у сечі) спостерігалися після подовженого застосування індапаміду в осіб з артеріальною гіпертензією і діабетом.

Нарешті, одночасне призначення індапаміду разом з іншими антигіпертензивними лікарськими препаратами (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензин-І-перетворювального ферменту) поліпшує контроль гіпертензії порівняно з терапією лише одним препаратом.

Фармакокінетика.

Еналаприл.

Абсорбція. Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, пікові величини концентрації еналаприлу у сироватці крові з'являються протягом 1 години. Спираючись на результати виявлення препарату в сечі, можна сказати, що ступінь всмоктування еналаприлу

після перорального прийому таблетки еналаприлу становить приблизно 60 %. При пероральному прийомі еналаприлу присутність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на його дію. Після всмоктування пероральна доза еналаприлу швидко та екстенсивно гідролізується з утворенням еналаприлату, сильного інгібітору ангіотензин-I-перетворювального ферменту. Пікові концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються приблизно через 4 години після прийому пероральної дози еналаприлу у вигляді таблеток. Ефективна тривалість періоду напіввиведення препарату з урахуванням акумуляції еналаприлату після багатократного прийому таблеток еналаприлу становить 11 годин. В осіб з нормальною функцією нирок рівноважні концентрації еналаприлату у сироватці крові були досягнуті через 4 дні лікування.

Розподіл. У всьому діапазоні концентрацій, які характеризуються як терапевтично важливі, зв'язування еналаприлату протеїнами плазми людини не має перевищувати показник 60 %.

Біологічна трансформація. За винятком конверсії з утворенням еналаприлату, не спостерігалось жодних помітних ознак метаболізму еналаприлу.

Виведення з організму. Виведення еналаприлату з організму відбувається спочатку ренальним шляхом: в основному у вигляді еналаприлату (приблизно 40 % дози) та неперетвореного еналаприлу (приблизно 20 %).

Ниркова недостатність. Виділення еналаприлу та еналаприлату є підвищеним у пацієнтів з нирковою недостатністю. У пацієнтів зі слабким або середнім ступенем ниркової недостатності (кліренс креатиніну 40–60 мл/хв) рівноважна концентрація еналаприлату (за площею під кривою) була приблизно у 2 рази вищою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок після прийому 5 мг препарату 1 раз на добу. У випадку серйозних порушень функції нирок (кліренс креатиніну не перевищує 30 мл/хв) площа під кривою збільшувалась приблизно у 8 разів. Ефективна тривалість періоду напіввиведення еналаприлату після багаторазового прийому таблеток подовжувалась на цьому рівні ниркової недостатності, а час досягнення рівноважних концентрацій затягувався. Еналаприлат може видалятися з організму за допомогою загального гемодіалізу системи кровообігу. Кліренс діалізу становить 62 мл/хв.

Діти та дорослі. Фармакокінетичні дослідження впливу багаторазової дози препарату були проведені за участю 40 педіатричних пацієнтів чоловічої та жіночої статі з гіпертензією у віці від 2 місяців до ≤ 16 років. Дослідження стосувалися визначення відповідних характеристик після щоденного перорального прийому еналаприлу малеату у дозах від 0,07 до 0,14 мг/кг маси тіла. В цьому випадку не спостерігалось жодних значних відмінностей між фармакокінетичними показниками у дітей та відповідними показниками у дорослих. Одержані дані свідчать про те, що збільшення площі під кривою (AUC) (приведеною до нормального показника величини дози на 1 кг маси тіла на добу) наростає з віком; незважаючи на це, зростання площі AUC не спостерігалось у тих випадках, коли дані приводились до одиниці площі тіла. За умови рівноважних концентрацій середній показник ефективного періоду напіввиведення для акумуляції еналаприлату становив 14 годин.

Індапамід.

Абсорбція. Індапамід швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–2 години після застосування. Стадія стабільної концентрації настає через 7 діб регулярного прийому.

Розподіл. Зв'язування з протеїном плазми – понад 79 %.

Біологічний період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому 18 годин).

Виведення. Препарат метаболізується в печінці та виводиться у вигляді неактивних метаболітів, переважно нирками (70 % дози) і з калом (22 %).

Пацієнти з підвищеним ризиком. Фармакокінетичні параметри не змінюються у пацієнтів з нирковою недостатністю. При наявності печінкової недостатності застосування тіазидних і тіазидоподібних діуретиків може спричинити печінкову енцефалопатію.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Еналаприл.

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.

Не слід застосовувати Ензиск® Дуо Форте з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²).

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

Протипоказано вагітним і жінкам, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Індапамід.

Підвищена чутливість до індапаміду, інших сульфонамідів або до будь-яких допоміжних речовин; тяжка ниркова недостатність; печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприл.

Гіпотензивна терапія

Супутній прийом цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково зменшити артеріальний тиск.

Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм

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, 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 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 споживання солі чи 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 найбільш імовірний протягом перших тижнів сумісного прийому та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Літій сироватки крові

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові 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 у 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 крові і може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай 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, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини і потребувати ретельного контролю функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

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 ураженням кінцівок подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Протипоказано застосовувати Ензиск® Дуо Форте з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (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 мішені рапаміцину у ссавців (mTOR)

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори неприлізину

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (такими як сакубітрил, рацекадотрил) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати до 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна починати до 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Спирт етиловий

Спирт етиловий 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.

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцівок 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, комбінування інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Індапамід.

Нерекомендовані комбінації

Літій. Можливе підвищення рівня літію у плазмі крові та поява симптомів передозування, як і при безсольовій дієті (зниження екскреції літію з сечею). Якщо необхідно призначити діуретик, слід провести ретельний моніторинг рівня літію у плазмі крові та адаптувати дозу літію.

Комбінації, що потребують обережності

Препарати, що можуть спричинити виникнення пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует»:

- антиаритмічні препарати класу Ia (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні препарати:

фенотіазини (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіорідазин, трифлуоперазин);

бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);

бутирофенони (дроперидол, галоперидол);

- інші лікарські засоби: бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенний, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, вінкамін внутрішньовенний.

При застосуванні індапаміду з вищезазначеними лікарськими засобами підвищується ризик

виникнення шлуночкових аритмій, зокрема *torsades de pointes* – пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (гіпокаліємія є фактором ризику).

Перед призначенням такої комбінації слід перевірити рівень калію та у разі необхідності відкоригувати його. Слід контролювати клінічний стан пацієнтів, електроліти плазми та ЕКГ. При наявності гіпокаліємії рекомендовано призначати препарати, що не спричиняють *torsades de pointes*.

Нестероїдні протизапальні препарати (для системного призначення), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази 2, великі дози саліцилатів (≥ 3 г/добу):

- можуть зменшувати антигіпертензивний ефект індапаміду;
- у зневоднених пацієнтів підвищується ризик виникнення гострої ниркової недостатності (через зниження гломерулярної фільтрації). Перед початком лікування необхідно відновити водний баланс та перевірити функцію нирок.

Інгібітори АПФ. Можливе раптове виникнення артеріальної гіпотензії та/або гострої ниркової недостатності у пацієнтів зі зниженим рівнем натрію (особливо у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії).

Артеріальна гіпертензія. Якщо попереднє застосування діуретика викликало зниження рівня натрію, необхідно за 3 доби до початку лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) припинити прийом діуретика та потім у разі необхідності відновити терапію діуретиком або розпочати прийом інгібітору АПФ з низької початкової дози із подальшим поступовим її підвищенням.

При *застійній серцевій недостатності* застосування інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози та, можливо, після зниження дози попередньо призначеного діуретика, що виводить калій.

У будь-якому випадку необхідно проводити контроль функції нирок (креатиніну плазми) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Препарати, що можуть спричинити гіпокаліємію: глюко- та мінералокортикоїди (для системного призначення), амфотерицин В (внутрішньовенний), тетракозактид, проносні препарати, що стимулюють перистальтику, – підвищують ризик виникнення гіпокаліємії (адитивний ефект). Слід контролювати та у разі необхідності проводити корекцію рівня калію у плазмі крові, особливу увагу слід приділяти одночасній терапії із серцевими глікозидами. Рекомендується призначати проносні препарати, що не стимулюють перистальтику.

Супутнє застосування лікарських засобів, які можуть спричиняти розвиток гіпокаліємії чи натріємії, може призвести до розвитку індапамідіндукованого гострого рабдоміолізу.

Серцеві глікозиди. Наявність гіпокаліємії сприяє кардіотоксичності серцевих глікозидів. Слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та у разі необхідності коригувати лікування.

Препарати наперстянки. Гіпокаліємія та/або гіпомагніємія сприяє токсичній дії наперстянки. Рекомендується проводити моніторинг рівня калію, магнію у плазмі крові та ЕКГ-контроль та, за необхідності, коригування лікування.

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. На початку терапії необхідно відновити

водно-електролітний баланс пацієнта та контролювати функцію нирок.

Комбінації, щодо застосування яких є застереження

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). У разі призначення такої комбінації, не виключається можливість виникнення гіпокаліємії (особливо у хворих на цукровий діабет чи із нирковою недостатністю) або гіперкаліємії. Слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та у разі необхідності коригувати терапію.

Метформін. Підвищується ризик виникнення молочнокислого ацидозу у разі розвитку функціональної ниркової недостатності внаслідок прийому діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

Йодоконтрастні засоби. У разі дегідратації, спричиненої прийомом діуретиків, збільшується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. Необхідно відновити водний баланс до призначення йодоконтрастних засобів.

Іміпраміноподібні антидепресанти, нейролептики. Посилення антигіпертензивного ефекту та ризику розвитку ортостатичної гіпотензії за рахунок адитивного ефекту.

Солі кальцію. Можливе виникнення гіперкальціємії внаслідок зниження елімінації кальцію нирками.

Циклоспорин, такролімус. Ризик підвищення креатиніну у плазмі крові без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть у разі відсутності зниження рівня води/натрію.

Кортикостероїди, тетракозактид (системної дії). Зменшення антигіпертензивної дії індапаміду внаслідок затримки води та іонів натрію під впливом кортикостероїдів.

Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може призвести до підвищення частоти виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Особливості застосування.

Еналаприл

Симптоматична гіпотензія

Симптоматичну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Ензиск® Дуо Форте, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у разі діареї або блювання (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 Ензиском® Дуо Форте слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози Ензиску®

Дуо Форте 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 Ензиксу® Дуо Форте 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 Ензикс® Дуо Форте 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 резистентною до лікування, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або Ензиксом® Дуо Форте.

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 залежно від кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а далі — залежно від відповіді на лікування. Для таких пацієнтів потрібен регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз 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 зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. Може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. У таких випадках не можна виключати наявності стенозу артерії нирок (див. нижче підрозділ «Реноваскулярна гіпертензія»).

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двостороннім 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 наглядом лікаря з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо прийому препарату Ензикс® Дуо Форте пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом

Ензикс® Дуо Форте.

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. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та перебувати 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 при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із 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 т. ч. Ензиксу® Дуо Форте, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування Ензиксом® Дуо Форте 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 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) 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 з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, мають 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) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів неприлізину підвищує ризик

виникнення ангіоневротичного набряку (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 пацієнтів. 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. 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 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); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтами з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого 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»).

Літії

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

Якщо подвійна блокада є необхідною, терапія повинна проходити під наглядом спеціалістів з 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

Оскільки препарат містить лактозу, він протипоказаний до застосування хворим зі спадковими порушеннями непереносимості галактози, недостатністю лактази чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Індапамід

Пацієнти із порушенням функції печінки

У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидоподібних діуретиків може спричинити печінкову енцефалопатію, особливо при порушеннях електролітного балансу. У такому разі прийом діуретиків слід негайно припинити.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.

Лікарські засоби, які містять сульфонаміди або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають початок різкого зниження гостроти зору або очний біль і, зазвичай, виникають протягом декількох годин або декількох тижнів від початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома

може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може потребуватися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Світлочутливість

Повідомлялося про випадки реакцій світлочутливості у пацієнтів, які приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. Якщо є необхідність у повторному призначенні діуретиків, слід захистити вразливі ділянки від сонця або від джерел штучного ультрафіолету.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам з уродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази.

Баланс води та електролітів

Ризик розвитку рабдоміолізу

Відомо, що індапамід може викликати гіпокаліємію та гіпонатріємію, що, в свою чергу, може призвести до м'язових порушень/рабдоміолізу, особливо при наявності додаткових факторів ризику (травми, пошкодження м'язів, супутнє застосування лікарських засобів, які можуть спричинити гіпокаліємію чи натріємію).

Натрій

Необхідно контролювати рівень натрію у плазмі крові перед початком лікування та надалі – регулярно під час лікування. Будь-який діуретик може спричинити виникнення гіпонатріємії, що іноді має серйозні наслідки. Зниження рівня натрію у плазмі крові може бути спочатку безсимптомним, тому необхідний регулярний моніторинг. Моніторинг рівня натрію слід проводити частіше у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із цирозом печінки.

Калій

Зниження рівня калію у плазмі крові із виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. Розвиток гіпокаліємії ($< 3,4$ ммоль/л) необхідно попередити у певних категорій пацієнтів високого ризику, таких як пацієнти літнього віку, пацієнти, які недостатньо харчуються, та/або пацієнти, які приймають багато медикаментів, пацієнти із цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю. У таких випадках гіпокаліємія підвищує кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення аритмій.

Гіпокаліємія, виявлена в зв'язку з низькою концентрацією магнію в сироватці крові, може бути рефрактерною до лікування, якщо не вноситься корекція рівня магнію в сироватці крові.

Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, зокрема пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», що

може призвести до летального наслідку.

В усіх вищезазначених випадках необхідний частіший контроль рівня калію у крові. Перший аналіз потрібно зробити протягом 1-го тижня лікування. У разі виявлення гіпокаліємії слід провести її корекцію.

Кальцій

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного і тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Виражена гіперкальціємія може бути наслідком попереднього недіагностованого гіперпаратиреоїдизму. У такому разі лікування слід припинити та перевірити функцію паратиреоїдних залоз.

Магній

Було показано, що тіазиди та пов'язані з ними діуретики, включаючи індапамід, збільшують екскрецію магнію з сечею, що може спричинити гіпомагніємію.

Глюкоза крові

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати глюкозу в крові, особливо при наявності гіпокаліємії.

Сечова кислота

У пацієнтів із підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до підвищення кількості нападів подагри.

Функція нирок та діуретики

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики найбільш ефективні, якщо функція нирок не порушена або якщо порушення є незначними (креатинін плазми крові < 25 мг/л, тобто 220 ммоль/л у дорослих). У пацієнтів літнього віку рівень креатиніну у плазмі крові повинен відповідати віку, масі тіла та статі. Гіповолемія, пов'язана із втратою води та натрію внаслідок застосування діуретиків, на початку лікування спричиняє зниження гломерулярної фільтрації. Це може призвести до підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзитрна функціональна ниркова недостатність не має наслідків в осіб із нормальною функцією нирок, але може погіршити існуючу ниркову недостатність.

У спортсменів індапамід може спричинити позитивну реакцію при проведенні допінг-контролю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Еналаприл

Вагітність

Лікарський засіб не можна застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Інгібітори АПФ при застосуванні під час II та III 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 II 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»).

Годування груддю

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування препарату Ензиск® Дуо Форте не рекомендується у період 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 Ензиск® Дуо Форте у період годування груддю можна розглядати, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

Індапамід

Вагітність

Слід уникати призначення діуретиків вагітним жінкам та ніколи не застосовувати їх для лікування фізіологічних набряків вагітних. Діуретики можуть призвести до фетоплацентарної ішемії із ризиком затримки росту плода.

Годування груддю.

У період годування груддю застосування індапаміду не рекомендоване через наявність даних щодо його проникнення у грудне молоко.

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

Еналаприлу малеат

Якщо виникає потреба у керуванні автомобілем або у роботі з різними машинами, то слід брати до уваги ризик виникнення запаморочення або підвищеної втомлюваності внаслідок дії еналаприлу.

Індапамід

Не впливає на пильність, але у разі виникнення небажаних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»), у тому числі симптомів, пов'язаних зі зниженням артеріального тиску, особливо на початку лікування або у разі застосування у комбінації з іншим антигіпертензивним засобом, здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати у випадку, коли монопрепарати неефективні.

Ензикс® Дуо Форте: 1 таблетку еналаприлу малеату (20 мг) і 1 таблетку індапаміду (2,5 мг) приймати всередину, вранці, одночасно. Залежно від динаміки показників артеріального тиску доза еналаприлу малеату може бути збільшена до дворазового прийому на добу (2 таблетки по 20 мг).

Еналаприлу малеат.

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг, залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта. 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 прийому початкової дози еналаприлу. 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.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу.

Максимальна добова доза еналаприлу малеату – 40 мг (2 таблетки по 20 мг), індапаміду – 2,5 мг (1 таблетка).

При хронічній нирковій недостатності кумуляція еналаприлу настає при зниженні фільтрації менше 10 мл/хв. При кліренсі креатиніну 30–80 мл/хв доза еналаприлу малеату має становити 10 мг/добу (½ таблетки по 20 мг).

Ензикс® Дуо Форте не застосовують при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв.

Діти. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу дітям вивчені недостатньо, тому не слід призначати Ензикс® Дуо Форте цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Еналаприл.

Дані щодо передозування препарату обмежені. 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 інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, 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 штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування. Еналаприл. 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.

Індапамід.

Перш за все ознаки гострої інтоксикації мають форму водних та електролітних розладів (гіпонатріємія, гіпокаліємія). Клінічно до них належать нудота, блювання, артеріальна гіпотензія, запаморочення (вертиго), сонливість, поліурія або олігурія до анурії (внаслідок гіповоліємії); судоми, сплутаність свідомості.

Необхідно вивести препарат з організму: промити шлунково-кишковий тракт, призначити активоване вугілля та відновити водно-електролітний баланс в умовах стаціонару. Симптоматична терапія.

Побічні реакції.

При застосуванні Ензиксу® Дуо Форте у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.

Нижчезазначені небажані ефекти було зафіксовано під час прийому Ензиксу® Дуо Форте протягом клінічних досліджень та післяреєстраційного нагляду. Частоту визначено таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Еналаприл

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

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

Метаболічні порушення: нечасто – гіпоглікемія у пацієнтів, хворих на діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або інсулін (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 – затуманений зір.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – запаморочення; часто – гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія; нечасто – ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда чи інсульт*, можливо внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – феномен 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 шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний чи холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаза (у тому числі жовтяниця).

З боку шкіри та підшкірних тканин: часто – висипання, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція, почервоніння шкіри обличчя; рідко – 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. Можуть також виникати висипи, фоточутливість 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 – втома; нечасто – м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

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

* Показники захворюваності можна було порівняти з такими в групі плацебо і активних контрольних групах в клінічних випробуваннях.

При виникненні тяжких побічних реакцій лікування слід припинити.

Індапамід

Зазвичай лікування препаратом переноситься добре. Більшість клінічних і лабораторних небажаних реакцій є дозозалежними та можуть бути значно зменшені при застосуванні мінімальної ефективної дози.

Найбільш часто повідомляється про побічні реакції – гіпокаліємія, реакції гіперчутливості, переважно дерматологічні, у осіб зі схильністю до алергічних та астматичних реакцій та макулопапульозних висипань.

Інколи спостерігаються зміни водно-електролітного балансу:

- зниження рівня калію та виникнення гіпокаліємії (особливо у пацієнтів з груп ризику);
- гіпонатріємія, що може призвести до гіповолемії та дегідратації організму з можливим розвитком ортостатичної гіпотензії. Супутня втрата іонів хлору може спричинити компенсаторний метаболічний алкалоз;
- збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування діуретиками, раціональність призначення яких має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою або цукровим діабетом;
- гіперкальціємія.

Клінічні прояви.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія.

З боку нервової системи

Рідко – запаморочення (вертиго), втомлюваність, головний біль, парестезія;

частота невідома – непритомність.

З боку органів зору

Частота невідома – міопія, розмитість зору, порушення зору, хороїдальний випіт.

З боку серця

Дуже рідко – аритмія;

частота невідома – пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*), що може призвести до летального наслідку (див. розділи «Особливості застосування»,

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

З боку судинної системи

Дуже рідко – артеріальна гіпотензія.

З боку травної системи

Нечасто – блювання;

рідко – нудота, запор, сухість у роті;

дуже рідко – панкреатит.

З боку нирок та сечовидільної системи

Дуже рідко – ниркова недостатність.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже рідко – порушення функції печінки;

частота невідома – при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання»), гепатит.

Розлади з боку шкіри та її похідних

Реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій:

часто – макулопапульозні висипи;

нечасто – пурпура;

дуже рідко – ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона.

Частота невідома – загострення наявного гострого системного червоного вовчака. Реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку метаболізму та обміну речовин

Часто – гіпокаліємія.

Нечасто – гіпонатріємія.

Рідко – гіпохлоремія.

Рідко – гіпомагніємія.

Дуже рідко – гіперкальціємія.

Частота невідома – зниження рівня калію з виникненням гіпокаліємії, зокрема серйозної, у певних категорій пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості

застосування»); гіпонатріємія із гіповолемією може призвести до виникнення дегідратації та ортостатичної гіпотензії; супутня втрата іонів хлору може спричинити вторинний компенсаторний метаболічний алкалоз (частота та вираженість цього явища низькі).

З боку скелетно-м'язової системи: рабдоміоліз.

Дослідження

Частота невідома – подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); збільшення рівня сечової кислоти та глюкози у плазмі крові під час лікування діуретиками, раціональність призначення яких має бути ретельно зважена перед призначенням пацієнтам із подагрою або цукровим діабетом; підвищення рівня печінкових ферментів.

З боку репродуктивної системи.

Нечасто – еректильна дисфункція.

Опис окремих побічних реакцій.

У II та III фазах досліджень, у яких порівнювали індапамід 1,5 мг та 2,5 мг виявили дозозалежний вплив індапаміду на рівень калію у плазмі крові:

-індапамід 1,5 мг: калій у плазмі крові $< 3,4$ ммоль/л спостерігали у 10% пацієнтів та $< 3,2$ ммоль/л у 4% пацієнтів після 4-6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівню калію у сироватці крові становило 0,23 ммоль/л;

-індапамід 2,5 мг: калій у плазмі крові $< 3,4$ ммоль/л спостерігали у 25% пацієнтів та $< 3,2$ ммоль/л у 10 % пацієнтів після 4-6 тижнів лікування. Після 12 тижнів терапії середнє зниження рівню калію у сироватці крові становило 0,41 ммоль/л.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологості.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Комбі-упаковка: 10 таблеток (більшого розміру) 20 мг та 5 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, (меншого розміру) по 2,5 мг у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Хемофарм» АД.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Белградський шлях б/н, 26300, м. Вршац, Республіка Сербія.