ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛОЗИД® 25

(ENALOZID 25)

Склад:

діючі речовини: еналаприлу малеат, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить у перерахуванні на 100 % речовину: еналаприлу малеату 10 мг, гідрохлоротіазиду 25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки від білого до жовто-білого кольору з плоскою поверхнею, фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ та діуретики.

Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналозид® 25 є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

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

АПФ ідентичний кініназі II. Еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту у терапевтичних ефектах еналаприлу залишається невідомою. У той час як механізм, за яким еналаприл знижує

артеріальний тиск, передусім пов’язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє основну роль у регуляції артеріального тиску, еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніновою гіпертензією.

Гідрохлоротіазид – це сечогінний та антигіпертензивний засіб, що підвищує активність реніну плазми крові. Антигіпертензивні ефекти двох компонентів є адитивними і, як правило, тривають 24 години. Хоча один еналаприл проявляє гіпотензивну дію навіть у пацієнтів із низькореніновою гіпертензією, одночасне застосування з гідрохлоротіазидом у таких пацієнтів призводить до більшого зниження артеріального тиску. Компонент еналаприлу у препараті, як правило, послабляє зменшення калію, спричинене прийомом гідрохлоротіазиду.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

За наявними даними епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв’язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження включало групу, що налічувала 71533 пацієнти з базальноклітинною карциномою (БКК) та 8629 пацієнтів з плоскоклітинною карциномою (ПКК), яких порівнювали з 1430833 та 172426 особами контрольної групи відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг, кумулятивна доза) асоціювалися з корегованим ВР 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) щодо БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) щодо ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв’язок між кумулятивною дозою та відповіддю щодо БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий зв’язок між раком губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: пацієнтів з 633 випадками раку губи порівнювали з 63067 особами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Співвідношення «кумулятивна доза – відповідь» було продемонстровано з корегованим ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), який збільшувався до ВР 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз (~ 25000 мг) та ВР 7,7 (5,7–10,5) при застосуванні найвищої кумулятивної дози (~ 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

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

Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту. Максимальні концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються через 3-4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Виводиться еналаприл головним чином нирками. Основними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % від дози, і еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення в еналаприлат ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, що, імовірно, пов’язано зі зв’язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважний стан концентрацій еналаприлату у сироватці крові досягається на 4-й день перорального застосування еналаприлу. Ефективний напівперіод кумуляції еналаприлату після багатократного перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Прийом їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об’єм абсорбції і гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

Гідрохлоротіазид. При моніторингу рівнів у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення із плазми крові становив 5,6-14,8 години. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Еналаприл/гідрохлоротіазид. Одночасне багатократне застосування еналаприлу і гідрохлоротіазиду незначним чином або взагалі не впливає на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до окремих її компонентів, що застосовуються одночасно.

Ниркова недостатність

У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів легкого та середнього ступеня ниркової недостатності (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) AUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкому ступені ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв), AUC збільшилась приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану затримується.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якого іншого компонента препарату.

· Порушення функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв).

· Резистентна до лікування гіпокаліємія.

· Симптомна гіперурикемія (подагра).

· Анурія.

· Ангіоневротичний набряк, пов'язаний з призначенням раніше інгібіторів АПФ, в анамнезі.

· Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

· Гіперчутливість до препаратів, які є похідними сульфонаміду.

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

· Порушення функції печінки тяжкого ступеня.

· Одночасне застосування Еналозиду® 25 з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73м^2) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

· Одночасне застосування з терапією сакубітрилом/валсартаном. Прийом лікарського засобу не можна розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних явищ (гіпотензії, гіперкаліємії і погіршення функції нирок, у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з використанням одного препарату РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Інші антигіпертензивні засоби. Одночасне застосування цих препаратів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу та гідрохлоротіазиду. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знижувати артеріальний тиск.

Літій. Повідомлялося про зворотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретиків може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію, якщо застосовувати інгібітор АПФ. Застосування препарату Еналозид® 25 одночасно з препаратами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація є необхідною, потрібно ретельно контролювати рівні літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків та/або інших антигіпертензивних препаратів. З цієї причини антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів АПФ або діуретиків може бути ослаблений при застосуванні НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів

рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект відносно збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти, як правило, зворотні. Рідко може розвинутись ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з ослабленою функцією нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують лікування діуретиками). Тому таку комбінацію препаратів слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ослабленою функцією нирок.

Еналаприлу малеат

Незважаючи на те, що рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують терапію еналаприлом, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, тріамтерен або амілорид), калієві добавки або сольові замінники, що містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові.Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні лікарського засобу Еналозид® 25 з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, такими як триметоприм та котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, подібно до амілориду. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними лікарськими засобами не рекомендується. Якщо показане одночасне застосування таких препаратів через гіпокаліємію, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

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

Циклоспорин. При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ та циклоспорину може виникати гіперкаліємія. Рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові.

Гепарин

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

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики). Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призводити до дегідратації та ризику розвитку гіпотензії на початку

лікування еналаприлом. Гіпотензивний ефект можливо послабити шляхом відміни діуретика, збільшенням об'єму рідини в організмі або збільшенням споживання солі.

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

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Антидіабетичні препарати. Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Алкоголь. Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати та β-блокатори. Еналаприл можна з обережністю застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними засобами та β-адреноблокаторами.

Препарати золота. Повідомлялося про виникнення нітроїдних реакцій (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

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

Гідрохлоротіазид

Недеполяризуючі м'язові релаксанти. Тіазиди можуть посилювати сприйнятливість до тубокурарину.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні аналгетики. Можуть потенціювати розвиток ортостатичної гіпотензії

Антидіабетичні препарати (пероральні засоби та інсулін). Може бути необхідним коригування дози антидіабетичного препарату (див. «Особливості застосування»).

Смоли колестираміну та колестиполу. Абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується у

присутності аніонно-обмінних смол. Разова доза препарату колестирамінової або колестиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

Збільшення інтервалу QT (хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол). Підвищений ризик виникнення тріпотіння-мерехтіння шлуночків.

Глікозиди наперстянки. Гіпокаліємія може активізувати або посилювати реакцію з боку серця на токсичні ефекти наперстянки (наприклад, підвищення вентрикулярної збудливості).

Кортикостероїди, АКТГ. Посилюється електролітний дисбаланс, зокрема, гіпокаліємія.

Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбеноксолон або зловживання проносними засобами. Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін). Ефект пресорних амінів може бути знижений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат). Тіазиди можуть зменшити виведення цитотоксичних лікарських засобів через нирки та посилити їхні мієлосупресивні ефекти.

Особливості застосування.

Еналаприлу малеат та гідрохлоротіазид

Гіпотензія та електролітний/водний дисбаланс. Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. Симптоматична гіпотензія частіше виникає у пацієнтів з порушеннями водного балансу, які застосовують Еналозид® 25, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, дієти з обмеженим вживанням солі, діареї або блювання. Для таких пацієнтів потрібно регулярно, через певні інтервали часу визначати рівні електролітів у сироватці крові. Особливу увагу слід приділити лікуванню пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Симптоматична гіпотензія спостерігалась у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю.

При розвитку артеріальної гіпотензії потрібно покласти пацієнта на спину та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно інфузійно фізіологічний розчин натрію хлориду. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням до подальшого застосування препарату. Якщо після нормалізації об'єму циркулюючої крові виникає підвищення артеріального тиску, терапія може бути відновлена у звичайних дозах.

Порушення функції нирок. Еналозид® 25 не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ˂80 мл/хв ˃30 мл/хв), доки титрування окремих компонентів

препарату не досягне доз препарату в даній лікарській формі.

При терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування виникало підвищення вмісту сечовини і креатиніну в крові. У таких випадках лікування Еналозидом® 25 потрібно припинити, а також розглянути питання про можливий стеноз ниркової артерії.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). У пацієнтів при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і порушень функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). У зв'язку з цим подвійна блокада РААС (одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену) не рекомендується (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо подвійна блокада вважається за абсолютно необхідну, її слід проводити під наглядом лікаря з ретельним регулярним моніторингом функції нирок, водно-електролітного балансу, артеріального тиску. Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гіперкаліємія. Комбінація еналаприлу та діуретика у низьких дозах може спричинити виникнення гіперкаліємії.

Літій. Супутній прийом еналаприлу та літію зазвичай не рекомендується.

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

Еналаприлу малеат

Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія. Інгібітори АПФ (як і всі інші вазодилататори) слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструкцією шляхів відтоку з лівого шлуночка. Застосування інгібіторів АПФ необхідно уникати у випадку кардіогенного шоку та у випадку гемодинамічно значущої обструкції.

Ниркова недостатність. Повідомлялося про розвиток ниркової недостатності, пов’язаної з застосуванням еналаприлу, що спостерігалася переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов’язана з застосуванням еналаприлу, як правило, оборотна (див. «Спосіб застосування та дози»).

Реноваскулярна гіпертензія. При лікуванні інгібіторами АПФ хворих із білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки існує підвищений ризик виникнення гіпотензії та порушення функції нирок. Порушення функції нирок може виникати навіть при незначних змінах рівня креатиніну у сироватці крові. У таких пацієнтів лікування слід розпочинати з низьких доз та під наглядом лікаря, з обережністю збільшувати дозу та контролювати функцію нирок.

Пацієнти, яким проводять гемодіаліз. Застосування еналаприлу протипоказано

пацієнтам, яким необхідно проведення діалізу при нирковій недостатності. Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран з високою пропускною здатністю (таких як AN 69®) та отримували одночасно лікування інгібіторами АПФ. Для цих пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні препарати інших класів.

Трансплантація нирки. Немає досвіду щодо застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом.

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

Нейтропенія/агранулоцитоз. Серед 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 з'являлася рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресантну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які у деяких випадках не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів і пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Калій сироватки крові. Інгібітори АПФ можуть викликати гіперкаліємію, оскільки вони пригнічують вивільнення альдостерону. Ефект, як правило, незначний у пацієнтів із нормальною функцією нирок. До факторів розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет, пацієнти віком >70 років, інтеркурентні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз і супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, а також застосування інших препаратів, асоційованих із підвищенням рівня калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, особливо антагоністи альдостерону або АРА). Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків, триметоприму або котримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, та замінників солі, які містять калій, зокрема у пацієнтів з порушеннями функції нирок, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії.

Якщо одночасне призначення препарату Еналозид® 25 і вказаних вище засобів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю і під частим контролем рівня калію у сироватці крові.

Гіпоглікемія. Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно контролювати рівень цукру в крові, особливо протягом першого місяця комбінованої терапії

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

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, були описані окремі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування препаратом і встановити ретельний нагляд за станом пацієнта з метою контролю клінічних симптомів. Навіть у випадках, коли спостерігається лише набряк язика без респіраторного дистресу, необхідний тривалий нагляд за станом пацієнта, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, який супроводжувався набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком язика, голосової щілини або гортані можливе виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з хірургічним лікуванням дихальних шляхів в анамнезі.

У випадках, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та здійснити інші відповідні лікувальні заходи.

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов’язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ.

У представників негроїдної раси, які застосовували АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Проте в цілому вважається, що у представників негроїдної раси підвищений ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, із сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) або вілдагліптином може підвищувати ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно з обережністю призначати рацекадотрил, інгібітори mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптин пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ. Перед початком лікування пацієнтам, які приймають лікарський засіб Еналозид® 25, необхідно провести ретельну оцінку співвідношення користь/ризик.

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих.

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися тяжкі анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом

інгібітору АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ліпопротеїдів низької щільности (ЛПНЩ). У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом, рідко виникали загрозливі для життя анафілактоїдні реакції. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітору АПФ перед проведенням кожного сеансу аферезу.

*Кашель.*Спостерігалися випадки кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни препарату. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю.

Хірургія/анестезія. Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють гіпотензію, еналаприлат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається гіпотензія, яка пояснюється подібним механізмом, її можна коригувати збільшенням об’єму рідини.

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається важливим, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, слід розпочати альтернативну терапію.

Етнічні відмінності. Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, еналаприл є менш ефективним у зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Можливо, це пояснюється більш високим показником превалювання низькоактивної ренінової системи серед пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертонію.

Гідрохлоротіазид

Порушення функції нирок. Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок, а також коли рівень кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або вираженій нирковій недостатності).

Порушення функції печінки. Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть при незначних відхиленнях рідинного та електролітного балансу може виникнути печінкова кома.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Терапія тіазидами може змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками, однак протягом застосування малих доз гідрохлоротіазиду

(12,5 мг) повідомлялося про мінімальний ефект або про його відсутність.

Тіазиди можуть зменшити виділення кальцію з сечею та спричинити періодичне незначне підвищення кальцію у сироватці крові.

Виражена гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням тестів щодо функції паращитовидних залоз.

Терапія тіазидними діуретиками може спричиняти гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Однак еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Для пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу.

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

Хоча протягом застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним вживанням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренокортикотропним гормоном (АКТГ).

У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

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

Підвищена чутливість

Під час прийому тіазидів реакції підвищеної чутливості можуть виникати у пацієнтів, з алергічною або бронхіальною астмою в анамнезі або без таких. Повідомлялося про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака.

Особливі застереження щодо неактивних компонентів препарату. Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, лактазної недостатності Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають

гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно використовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування гідрохлоротіазиду слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Немеланомний рак шкіри

За даними двох епідеміологічних досліджень, які внесені до Датського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку НМРШ (БКК) та (ПКК), пов’язаний із впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, необхідно проінформувати про ризик розвитку НМРШ. Слід рекомендувати їм регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Рекомендовано запобіжні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та ультрафіолетових променів, використання відповідних засобів захисту, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно досліджувати, включаючи гістологічні дослідження методом біопсії. Також слід повторно оцінити доцільність застосування гідрохлоротіазиду пацієнтам, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Еналозид® 25 не слід застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Годування груддю.

Еналаприл і тіазидні діуретики проникають у грудне молоко. Застосування препарату

Еналозид® 25 у період годування груддю не рекомендовано.

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

Деякі з небажаних ефектів, вказаних у розділі «Побічні реакції», можуть впливати на здатність керувати автотранспортом та/або механізмами.

Спосіб застосування та дози.

При артеріальній гіпертензії.

Початкова доза препарату – 1 таблетка 1 раз на добу. Якщо бажаний ефект не досягається, то добову дозу слід підвищувати до 2 таблеток 1 раз на добу. Максимальна доза – 2 таблетки на добу.

При нирковій недостатності.

Для пацієнтів із порушенням функції нирок, помірній або вираженій нирковій недостатності (при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче) тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними.

Якщо рівень креатиніну у діапазоні від >30 до <80 мл/хв, Еналозид® 25 слід застосовувати лише після попереднього визначення дози кожного з компонентів.

Рекомендована початкова доза еналаприлу малеату, що застосовується окремо, при легкому порушенні функції нирок становить від 5 до 10 мг.

Попереднє лікування діуретиками.

Якщо пацієнт вже отримує діуретики, рекомендується відмінити лікування або зменшити дозу діуретика принаймні за 2-3 дні до початку терапії Еналозидом® 25, щоб уникнути різкого зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути на початку терапії Еналозидом® 25, вона частіше спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і

ретельно обстежити пацієнта.

У разі випадкового передозування, якщо препарат приймали нещодавно, необхідно: промити шлунок, спровокувати блювання, прийняти активоване вугілля та проносні засоби, а також здійснити корекцію водного та електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу малеат. Ознаками передозування еналаприлу є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи і ступором.

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, пальпітацію, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель.

Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу малеату.

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенне введення фізіологічного розчину.

Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти горизонтально з піднятими вгору ногами. Якщо необхідно, можливо розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід проводити заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату з організму (провокування блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприл може бути видалений із системного кровотоку за допомогою гемодіалізу. При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показано використання кардіостимулятора. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

Гідрохлоротіазид. Найчастіше спостерігається симптоматика, зумовлена втратою електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) і дегідратацією через надмірний діурез.

При одночасному прийомі препаратів дигіталісу гіпокаліємія може посилити перебіг аритмій.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: сіалоаденіт.

З боку крові та лімфатичної системи: зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію), лімфаденопатія, пригнічення функції кісткового мозку, аутоімунні захворювання.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції.

З боку ендокринної системи: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: гіпокаліємія, подагра, порушення водно-електролітного балансу (у тому числі гіпонатріємія), підвищення рівня холестерину та тригліцеридів крові, гіпоглікемія, гіперурикемія, гіпомагніємія, гіперглікемія, гіперкальціємія.

З боку нервової системи/психічні порушення: головний біль, депресія, синкопе, зміна смакових відчуттів, безсоння, нервозність, неспокій, сонливість, парестезії, вертиго, сплутаність свідомості, аномальні сновидіння, розлади сну, парез (внаслідок гіпокаліємії), зниження лібідо.

З боку органів зору: втрата гостроти зору, минуща втрата гостроти зору, ксантопсія, хоріоїдний випіт (частота невідома).

З боку органів слуху: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи: запаморочення, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, тахікардія, серцебиття, аритмія, стенокардія, синдром Рейно, припливи, інфаркт міокарда/інсульт (можливо, внаслідок надмірної гіпотензії пацієнтів групи високого ризику).

З боку респіраторного тракту, органів середостіння та грудної клітки: біль у горлі та охриплість голосу, риніт, ринорея, кашель, задишка, легеневі інфільтрати, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, бронхоспазм, астма, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт та набряк легень), гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, сухість у роті, стоматит/афтозні виразки, глосит, нудота, блювання, панкреатит, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, запор, ангіоневротичний набряк кишечнику, ілеус, подразнення шлунка, пептичні виразки.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчокам'яною хворобою).

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини: висипання (екзантема), гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, включаючи ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, пурпура, діафорез, свербіж, алопеція, кропив'янка, фоточутливість, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пухирчатка, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит. Повідомлялося про симптомокомплекс, що може включати кілька або всі наступні симптоми: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит і артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (АНА), збільшення ШОЕ, еозинофілія, лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні реакції.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені пухлини (включно з кістами та поліпами)[1]*:* немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)[1].

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини: м'язові судоми, м'язові спазми, артралгія.

З боку нирок та сечовидільної системи: ниркова дисфункція, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія, інтерстиціальний нефрит, глюкозурія.

З боку репродуктивної системи і молочних залоз: гінекомастія, імпотенція.

Лабораторні дослідження: гіперкаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, збільшення рівня печінкових ферментів і/або сироваткового білірубіну.

Розлади загального стану та реакції у місці введення: астенія, біль у грудях, гарячка, підвищена втомлюваність, відчуття дискомфорту.

[1] Немеланомний рак шкіри: за наявними даними епідеміологічних досліджень описано взаємозв'язок між сумарною дозою гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного 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 або 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.