# ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕНАП®**

**(ENAP®)**

***Склад:***

*діюча речовина:* еналаприлу малеат;

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

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

таблетки по 10 мг і 20 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для таблеток по 20 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки 2,5 мг: круглі двоопуклі таблетки білого кольору зі скошеним краєм;

таблетки 5 мг: круглі плоскі таблетки білого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку;

таблетки 10 мг: круглі плоскі таблетки червонувато-коричневого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку, із вкрапленнями білого кольору на поверхні та у масі таблетки;

таблетки 20 мг: круглі плоскі таблетки світло-оранжевого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку, із вкрапленнями білого кольору на поверхні та у масі таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТХ С09А А02.

## *Фармакологічні властивості.*

*Фармакодинаміка.*

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

*Механізм дії*

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

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

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

Застосування препарату Енап® у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

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

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

У процесі гемодинамічних досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування еналаприлу збільшується нирковий кровотік, швидкість гломерулярної фільтрації не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими початковими рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні зазвичай підвищувалися.

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

При сумісному прийомі з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Енап® щонайменше адитивні. Еналаприл може зменшити або попередити розвиток індукованої тіазидами гіпокаліємії.

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

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

Антигіпертензивна терапія препаратом Енап® веде до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка зі збереженням систолічної функції лівого шлуночка.

Є обмежений досвід ефективного та безпечного застосування препарату дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років. У клінічне дослідження було залучено 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг, швидкість клубочкової фільтрації у яких становила > 0,5 мл/сек/1,73 м2. Діти з масою тіла < 50 кг приймали 0,625 мг або 2,5 мг, або 20 мг еналаприлу 1 раз на добу, а діти з масою тіла ≥ 50 кг приймали 1,25 мг або 5 мг, або 40 мг еналаприлу 1 раз на добу. Зниження артеріального тиску залежало від дози; ефект був однаковим у всіх підгрупах дозування (за віком, стадією Теннера, статтю, расою). Результати дослідження вказують на те, що найнижчі дози 0,625 мг та 1,25 мг, тобто в середньому 0,02 мг/кг на добу, не передбачають терапевтичної ефективності. Максимальна доза становила 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних явищ у дітей не відрізнявся від такого у дорослих пацієнтів.

*Фармакокінетика.*

*Абсорбція*

Еналаприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту з досягненням пікової концентрації у сироватці крові протягом 1 години. Об'єм абсорбції становить приблизно 60 %, на абсорбцію не впливає вживання їжі. Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – сильного інгібітора АПФ. Пікова концентрація еналаприлату в сироватці крові досягається через 4 години після перорального прийому дози еналаприлу. Ефективний період напіввиведення для накопичування еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу становить 11 годин. У пацієнтів з нормальною функцією нирок рівноважний рівень концентрації еналаприлату в сироватці крові досягається через чотири дні лікування.

*Розподіл*

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

*Метаболізм*

За винятком перетворення на еналаприлат, відсутні дані про значний метаболізм еналаприлу.

*Виведення*

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

*Порушення функції нирок*

У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція еналаприлу та еналаприлату. Після введення 5 мг 1 раз на добу у пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 0,6–1 мл/сек) AUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну 0,5 мл/сек) AUC збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час досягнення стабільного стану збільшується.

Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 1,03 мл/с.

## Клінічні характеристики.

### *Показання.*

· Лікування артеріальної гіпертензії.

· Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.

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

### *Протипоказання.*

· Підвищена чутливість до еналаприлу або до будь-яких інших інгредієнтів препарату, або до інших інгібіторів АПФ.

· Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов’язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.

· Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

· Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

· Одночасне застосування в комбінації з інгібіторами неприлізину (наприклад із сакубітрилом) – через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Препарат 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 «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Калійзберігаючі діуретики добавки з калієм або замінники солі калію*

Хоча рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують еналаприл, може виникати гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або замінників солі, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при сумісному застосуванні еналаприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, наприклад триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно амілориду. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. 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 об'єму споживання солі або розпочанаючи терапію з низької дози еналаприлу.

## *Інші антигіпертензивні препарати*

Поєднання еналаприлу з іншими антигіпертензивними засобами може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом із нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково зменшити артеріальний тиск.

*Антидіабетичні препарати*

Епідеміологічні дослідження показали, що сумісне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (наприклад інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей феномен найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому та у разі наявності у пацієнта ниркової недостатності (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

*Літій*

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотні 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 необхідна для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні*

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

«Особливості застосування»).

*Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2*

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

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

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини; слід ретельно контролювати функцію нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом лікування.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.*

Подвійна блокада (наприклад при додаванні інгібітора АПФ до АРА 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 цукровим діабетом із кінцевим ураженням органів подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на дію РААС. Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і АРА II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Не слід застосовувати Енап® з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м$^2$) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

*Препарати золота*

Зрідка повідомляли 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.

*Препарати, що підвищують ризик ангіоневротичного набряку*

Одночасне застосування з інгібіторами неприлізину (наприклад із сакубітрилом) протипоказано у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

*Інгібітори mTOR*

Супутній прийом з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) і вілдагліптином може призвести до підвищеного ризику розвитку

ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

*Симпатоміметики*

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

*Алкоголь*

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори*

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

*Ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)*

У пацієнтів, які одночасно застосовують ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), підвищується ризик виникнення гіперкаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

*Циклоспорин*

Гіперкаліємія може виникати при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ з циклоспорином. Рекомендується контролювати рівень калію у сироватці крові.

*Гепарин*

Під час одночасного застосування інгібіторів АПФ з гепарином може виникнути гіперкаліємія. Рекомендується контролювати рівень калію у сироватці крові.

***Особливості застосування.***

## *Симптоматична гіпотензія*

Симптоматичну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам слід починати терапію препаратом Енап® під наглядом лікаря. При зміні дози препарату 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 горизонтальне положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія

при прийомі еналаприлу не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском еналаприл може додатково зменшити 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 еналаприлом.

## *Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія*

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

## *Порушення функції нирок*

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 1,33 мл/с) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з огляду на відповідь на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або із 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 артеріальною 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. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує імовірність наявного стенозу артерії нирок (див. розділ «Особливості застосування»: Реноваскулярна гіпертензія).

*Реноваскулярна гіпертензія*

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

*Трансплантація нирки*

Немає досвіду застосування препарату Енап® пацієнтам, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Енап®.

*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 інгібітора АПФ та знаходитися під відповідним медичним спостереженням.

*Нейтропенія/агранулоцитоз*

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, зафіксовано 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 із 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 із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів. Пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

## *Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк*

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. еналаприлу, було описано 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 еналаприлом і встановити постійне спостереження за станом пацієнта, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Навіть у разі набряку тільки язика без порушення дихання пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатньо.

Дуже рідко повідомляли про летальний наслідок ангіоневротичного набряку гортані або набряк язика. У разі коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинутися обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу та це може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У чорношкірих пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати протягом 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна починати протягом 36 годин після останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад, сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптину може призвести до підвищеного ризику розвитку ангіоневротичного набряку, наприклад набряку

дихальних шляхів або язика, з порушенням дихання або без нього (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватися обережності на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

*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 інгібітора АПФ.

*Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності*

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

### *Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад 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 рівень цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).**

### *Кашель*

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

### *Проведення хірургічних операцій/анестезія*

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

*Гіперкаліємія*

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, в тому числі еналаприл, спостерігалося підвищення рівня калію в сироватці крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, гіпоальдостеронізмом, погіршеною функцією нирок, у пацієнтів віком > 70 років, пацієнтів із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та у пацієнтів, які супутньо приймають калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; а також у разі прийому  інших препаратів, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад гепарину, триметоприму або котримоксазолу, також відомого як триметоприм/сульфаметоксазол, та особливо антагоністів альдостерону або блокаторів ангіотензинових рецепторів). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, у пацієнтів із порушеннями функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Калійзберігаючі діуретики та адреноблокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, та регулярно контролювати вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Літій*

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

*Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину*

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

*Застосування дітям*

Досвід ефективності та безпеки застосування дітям з гіпертонічною хворобою віком понад 6 років обмежений, але за іншими показаннями досвід відсутній. Доступні обмежені фармакокінетичні дані застосування дітям старше 2 місяців (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»).

Еналаприл не рекомендується дітям за іншими показаннями, ніж артеріальна гіпертензія.

В зв’язку з відсутністю даних щодо безпеки – еналаприл не рекомендується новонародженим та педіатричним пацієнтам зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м$^2$.

*Вагітність/період годування груддю*

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо

це необхідно, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Расова приналежність*

Еналаприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією негроїдної раси, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

*Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів*

Препарат Енап® містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, з дефіцитом лактози або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати цей препарат.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним, та жінкам, які планують вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

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, розпочати альтернативну терапію.

Епідеміологічні висновки щодо ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними, однак не можна виключати невеликого підвищення ризику. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, олігогідрамніон, ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо інгібітори АПФ застосовували у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти щодо артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

***Період годування груддю***

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низьку концентрацію у грудному молоці. Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування препарату Енап® не рекомендується під час годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід такого застосування. Стосовно немовлят старшого віку застосування препарату Енап® у період годування груддю може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких

побічних ефектів.

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід враховувати можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності.

***Спосіб застосування та дози.***

Таблетки слід застосовувати цілими з невеликою кількістю води незалежно від прийому їжі. Препарат слід приймати щодня в той самий час. Не слід приймати дві дози одночасно.

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

# ***Артеріальна гіпертензія***

Доза препарату становить від початкової 2,5 мг до максимальної 20 мг 1 раз на добу 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 РААС (наприклад із реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а на початку лікування пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря.

Попередня терапія 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. При можливості терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом Енап®. Для пацієнтів, які не можуть припинити прийом діуретиків перед початком терапії препаратом Енап®, початкова доза становить 2,5 мг препарату у вигляді одноразової дози. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу одноразово або за 2 прийоми.

### *Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка*

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності еналаприл слід застосовувати разом з діуретиками, а у разі необхідності – з препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза препарату Енап® для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним контролем лікаря для того, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після

відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування серцевої недостатності еналаприлом, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку приймають одноразово або розділяють на 2 прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Підбір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2–4 тижнів. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за 2 прийоми.

Таблиця 1.

Пропоноване титрування дози еналаприлу для пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

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

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

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

*Дозування при нирковій недостатності*

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід подовжити інтервали між прийомами еналаприлу та/або зменшити дози.

Таблиця 2.

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

*Див. розділ «Особливості застосування (Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі)».

Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не

проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

*Пацієнти літнього віку*

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

*Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років*

Досвід клінічного застосування лікарського засобу Енап® дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика» і «Особливості застосування»).

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг 1 раз на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 кг до 50 кг та 5 мг 1 раз на добу – для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимальної дози 20 мг/добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг/добу – для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг (0,58 мг препарату/кг маси тіла) (див. розділ «Особливості застосування»).

Енап® не рекомендований для новонароджених та дітей, у яких швидкість клубочкової фільтрації становить < 30 мл/хв/1,73 м$^2$, через відсутність даних.

*Діти.*

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Енап® не рекомендований новонародженим і дітям, у яких швидкість клубочкової фільтрації становить < 30 мл/хв/1,73 м$^2$, через відсутність даних.

***Передозування.***

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

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у горизонтальне положення. За можливості слід зробити інфузію ангіотензину II та/або катехоламінів внутрішньовенне. 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»). При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

***Побічні реакції.***

Побічні реакції класифіковано за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), невідомо (поодинокі повідомлення).

У межах кожної групи частот побічні реакції подаються в порядку зменшення серйозності.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:*

– *нечасто:* анемія (включаючи апластичну та гемолітичну);

– *рідко:* нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

*З боку ендокринної системи:*

– *невідомо:* синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку метаболізму та травлення:*

– *невідомо:* гіпоглікемія у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або інсулін*.

*Психічні порушення:*

– *часто:* депресія;

– *нечасто:* сплутаність свідомості, нервозність, безсоння

– *рідко:* аномальні сновидіння, порушення сну.

*З боку нервової системи:*

– *дуже часто:* запаморочення;

– *часто:* головний біль, непритомність, зміна смаку;

– *нечасто:* сонливість, парестезія, вертиго.

*З боку органів зору:*

– *дуже часто:* затуманення зору.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату*

– *нечасто:* дзвін у вухах.

*З боку серця:*

– *часто:* біль за грудниною, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія;

– *нечасто:* відчуття серцебиття, інфаркт міокарда або церебрально-васкулярний інсульт, можливо, вторинний при надмірній артеріальній гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком**

*З боку судинної системи:*

– *часто:* гіпотензія (ортостатична гіпотензію);

– *нечасто:* припливи;

– рідко: феномен Рейно.

*З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:*

– *дуже часто:* кашель;

– *часто:* задишка;

– *нечасто:* ринорея, біль у горлі та захриплість, фарингіт, бронхоспазм/астма;

– *рідко:* інфільтрат легень, риніт, алергійний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:*

– *дуже часто:* нудота;

– *часто:* діарея, абдомінальний біль, зміна смаку;

– *нечасто:* непрохідність кишечнику, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептична виразка;

– *рідко:* стоматит/афтозні виразки, глосит;

– *дуже рідко:* ангіоневротичний набряк шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:*

– *рідко:* печінкова недостатність, гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатонекроз, холестаз, включаючи жовтяницю.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:*

– *часто:* висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані*;

– *нечасто:* потовиділення, свербіж, кропив’янка, алопеція;

– *рідко:* поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсикодермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомляли про комплекс симптомів, який включав деякі або всі з таких проявів: гарячка,

серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний результат на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ, еозинофілія та лейкоцитоз. Можуть виникати висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

*Розлади опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток:*

- *нечасто:* судоми м’язів.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

– *нечасто:* порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія;

– *рідко:* олігурія.

*З боку статевої системи та молочних залоз:*

– *нечасто:* імпотенція;

– *рідко:* гінекомастія.

*Загальні порушення:*

– *дуже часто:* астенія;

–*часто:* підвищена втомлюваність;

– *нечасто:* відчуття дискомфорту, гарячка.

*Лабораторні показники:*

–*часто:* гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові;

– *нечасто:* підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія;

– *рідко:* підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.

Ці зміни зазвичай оборотні і нормалізуються після припинення застосування еналаприлу. З часу застосування препарату в широкій клінічній практиці повідомлялося про окремі випадки нейтропенії, тромбоцитопенії, пригнічення функції кісткового мозку, коли не можна було виключити зв’язок із застосуванням препарату Енап®.

*Див. розділ «Особливості застосування»

**Показник частоти був порівнянним з таким у групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.

При виникненні тяжких побічних реакцій лікування слід припинити.

*Звітування про підозрювані побічні реакції.*

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і

ризиками, пов’язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров’я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

***Термін придатності.*** 3 роки.

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

**Упаковка.**

Таблетки по 2,5 мг або 5 мг, або 20 мг: 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блістері; по 2 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.