ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Еналаприл-Дарниця

(Enalapril-Darnitsa)

Склад:

діюча речовина: enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, лактоза моногідрат, кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми, з фаскою та рискою.

Фармакотерапевтична група. 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. Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) являє собою пептидил-дипептидазу, яка каталізує перетворення ангіотензину I у вазопресорну речовину ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення ангіотензину II у плазмі, у результаті чого у плазмі збільшується активність реніну (завдяки усуненню негативного зворотного зв’язку вивільнення реніну) та знижується секреція альдостерону.

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

Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов’язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією.

Застосування еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску як у стані лежачи, так і в стані стоячи, без збільшення частоти серцевих скорочень.

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

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

У гемодинамічних дослідженнях еналаприлу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією зниження артеріального тиску супроводжувалося зниженням резистентності периферичних артерій зі збільшенням серцевого викиду та інколи з незначною зміною частоти серцевих скорочень. Після прийому еналаприлу відбувалося збільшення кровообігу у нирках; швидкість клубочкової фільтрації залишалася незмінною. Не було доказів затримки натрію або води. Однак у пацієнтів з низькою швидкістю клубочкової фільтрації до лікування швидкість зазвичай збільшується.

У короткострокових клінічних дослідженнях у пацієнтів з цукровим діабетом або без нього та з хворобою нирок після введення еналаприлу спостерігалося зменшення протеїнурії та виведення імуноглобуліну G з сечею і загального білка в сечі.

При прийомі разом з діуретичними лікарськими засобами, подібними до тіазиду, ефекти еналаприлу щодо зниження артеріального тиску щонайменше доповнювали дію діуретиків. Еналаприл може знижувати або попереджати розвиток спричиненої тіазидом гіпокаліємії. У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом еналаприлу знижує периферичну резистентність та артеріальний тиск. Серцевий викид збільшується, а частота серцевих скорочень (яка зазвичай збільшена у пацієнтів з серцевою недостатністю) зменшується. Знижується тиск у кінцевих легеневих капілярах. Лікування еналаприлом покращує переносимість фізичного навантаження та ступінь тяжкості серцевої недостатності за критеріями Нью-Йоркської асоціації кардіологів. Ці ефекти тривали протягом усієї довгострокової терапії еналаприлом. У пацієнтів з легкою та середньою формами серцевої недостатності еналаприл уповільнює прогресування розширення/збільшення серця та недостатності (зниження кінцевого діастолічного та систолічного тиску у лівому шлуночку та покращення фракції викиду).

У пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка еналаприл знижує ризик серйозного ішемічного ускладнення, частоту появи інфаркту міокарда та кількість госпіталізацій через нестабільну стенокардію.

Є обмежений досвід з ефективності та безпеки застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років. До клінічного дослідження було залучено 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг та зі швидкістю клубочкової фільтрації

> 0,5 мл/с/1,73 м^2. Діти масою < 50 кг приймали 0,625 мг і 2,5 мг або 20 мг еналаприлу 1 раз на добу, а діти масою ≥ 50 кг приймали 1,25 мг і 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, відповідаючи середній дозі 0,02 мг/кг на добу, не передбачають терапевтичної ефективності. Максимальна доза становить 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних явищ у дітей не відрізнявся від профілю у дорослих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Еналаприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту з появою пікових концентрацій у сироватці крові протягом однієї години. Об'єм абсорбції становить приблизно 60 %, на абсорбцію прийом їжі не впливає. Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, сильного інгібітору АПФ. Пікові концентрації еналаприлату в сироватці крові з'являються через 4 години після перорального прийому дози еналаприлу. Ефективний період напіввиведення для акумуляції еналаприлату після багаторазового застосування еналаприлу становить 11 годин. У осіб із нормальною функцією нирок концентрації еналаприлату в сироватці крові у стабільному стані досягаються через 4 дні лікування.

Розподіл.

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

Метаболізм.

За винятком гідролізу до еналаприлату, більше не існує жодного доказу значного метаболізму еналаприлу.

Екскреція.

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

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із нирковою недостатністю збільшується експозиція еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня (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 тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а досягнення стабільного стану затримується.

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

Діти та підлітки.

Фармакокінетичне дослідження багаторазового застосування було проведене за участю 40

хлопчиків та дівчат віком від 2 місяців до 16 років, які страждали на артеріальну гіпертензію та щоденно перорально отримували 0,07–0,14 мг/кг еналаприлу малеату. Не було жодної різниці за фармакокінетичними параметрами еналаприлату у дітей порівняно з даними у дорослих. Дані вказували на збільшення AUC (нормалізованої до дози на масу тіла) зі збільшенням віку; однак збільшення AUC не спостерігалося, коли дані були нормалізовані за площею поверхні тіла. У стабільному стані середній ефективний період напіввиведення для акумуляції еналаприлату становить 14 годин.

Період лактації.

Після введення однократної пероральної дози 20 мг п'ятьом жінкам після пологів середній піковий рівень еналаприлу у грудному молоці становив 1,7 мкг/л (діапазон 0,54–5,9 мкг/л) через 4-6 годин. Середній піковий рівень еналаприлату становив 1,7 мкг/л (діапазон 1,2–2,3 мкг/л); піки досягалися у різний час протягом 24-годинного періоду. Використовуючи дані про пікові рівні у грудному молоці, підрахували максимальне споживання немовлятами, що знаходяться лише на грудному годуванні, що становило приблизно 0,16 % материнської дози, скоригованої за масою. Жінки, які приймали перорально еналаприл 10 мг щодобово протягом 11 місяців, мали пікові рівні еналаприлу у молоці 2 мкг/л через 4 години після прийому дози, а пікові рівні еналаприлату 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому лікарського засобу. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, виміряного у грудному молоці протягом 24-годинного періоду, становила відповідно 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока. Рівні еналаприлату у молоці не можна було визначити (< 0,2 мкг/л) через 4 години після введення одноразової дози еналаприлу 5 мг одній матері та 10 мг двом матерям.

Клінічні характеристики.

Показання.

· Лікування артеріальної гіпертензії.

· Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.

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

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини чи до будь-якого іншого інгібітору АПФ.

· Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.

· Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

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

· Не слід застосовувати еналаприл з лікарськими засобами, що містять аліскірен,

пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Калійзберігаючі діуретики, добавки з калієм. Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену прийомом діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (наприклад, спіронолактон, триамтерен або амілорид), добавки з калієм або замінники солі, що містять калій, можуть призвести до гіперкаліємії. При призначенні супутнього прийому у разі наявної гіпокаліємії їх слід застосовувати з великою обережністю та часто перевіряти концентрації калію в сироватці крові.

Діуретики (тіазидні або петльові). Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику надмірної артеріальної гіпотензії. Гіпотензивний ефект можна зменшити припинивши прийом діуретиків, збільшивши споживання солі та рідини або розпочавши терапію з низької дози еналаприлу.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби. Одночасне застосування еналаприлу та інших антигіпертензивних лікарських засобів може збільшити антигіпертензивний ефект еналаприлу. Еналаприл можна застосовувати разом з будь-якими іншими лікарськими засобами для лікування артеріальної гіпертензії. Одночасне застосування з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими судинорозширювальними лікарськими засобами може додатково знизити артеріальний тиск.

Літій. Супутнє застосування інгібіторів АПФ і літію може спричинити тимчасове підвищення рівня літію в сироватці крові та інтоксикацію літієм. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм. Якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівня літію в сироватці крові.

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/наркотичні засоби.
Одночасне застосування певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Нестероїдні протизапальні препарати, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2-інгібітори), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних лікарських засобів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений нестероїдними протизапальними засобами, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2. Постійне застосування нестероїдних протизапальних засобів може зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ та нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2, чинять додатковий вплив на збільшення рівнів калію в сироватці крові, що може спричинити порушення функції нирок та/або серцеву недостатність. Зазвичай цей ефект є оборотним. Рідко може мати місце гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок (пацієнти літнього віку або пацієнти зі зниженим

об’ємом циркулюючої крові, включаючи тих, які приймають діуретики). Пацієнтів слід забезпечити достатньою кількістю рідини та контролювати функцію нирок після початку комбінованої терапії та періодично протягом лікування.

Золото. Рідко повідомлялося про реакції, подібні до реакцій на нітрити (симптоми включають почервоніння обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію), у пацієнтів, яким призначали ін’єкції золота (натрію ауротіомалат) та супутнє застосування інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл.

Антидіабетичні лікарські засоби. Епідеміологічні дослідження вказують на те, що одночасний прийом інгібіторів АПФ та антидіабетичних лікарських засобів (інсуліну або антидіабетичних пероральних лікарських засобів) може викликати гіпоглікемію. Поява цього симптому ймовірніша протягом перших тижнів комбінованого лікування та у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Етанол. Етанол підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-адреноблокатори. Еналаприл можна безпечно застосовувати паралельно з ацетилсаліциловою кислотою (у дозах для кардіологічних показань), тромболітиками та β-адреноблокаторами.

Повідомлялося про підвищений ризик виникнення ангіонабряку у пацієнтів, які при застосуванні алтеплази супутньо приймали інгібітори АПФ.

Циклоспорин. Слід з обережністю застосовувати циклоспорин одночасно з еналаприлом та перевіряти функцію нирок.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи була пов’язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно із такою при застосуванні одного лікарського засобу, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати еналаприл з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$).

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину. Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа 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 лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову системиу. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватись ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Інгібітори mTOR. Супутній прийом з інгібіторами mTOR (такими як темсіролімус, сіролімус, еверолімус) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Комбінація триметоприму та сульфаметоксазолу. Пацієнти, які одночасно застосовують комбіновані лікарські засоби триметоприму та сульфаметоксазолу, мають підвищений ризик виникнення гіперкаліємії.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія. Симптоматична гіпотензія дуже рідко спостерігається у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. Її поява більш імовірна у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких був зменшений об'єм крові, наприклад унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання харчової солі, діалізу, діареї чи блювання. Симптоматична гіпотензія може виникнути у пацієнтів із серцевою недостатністю, з супутньою нирковою недостатністю або без неї. Її поява більш імовірна у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності внаслідок прийому високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємії або порушення функції нирок. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати під контролем лікаря, за ними треба ретельно спостерігати, навіть якщо буде відкоригована доза еналаприлу та/або діуретика. Це стосується також пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярною хворобою, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, пацієнта треба покласти на спину і, у разі необхідності, збільшити об'єм плазми крові за допомогою вливання 0,9 % розчину натрію хлориду. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для лікування еналаприлом. Після нормалізації артеріального тиску та об'єму плазми пацієнти зазвичай добре переносять наступні дози.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або низьким артеріальним тиском при прийомі еналаприлу може відбуватися додаткове зниження артеріального тиску. Такий ефект є передбачуваним та зазвичай не є причиною для припинення лікування. Якщо артеріальна гіпотензія стає резистетною до лікування, необхідно провести зниження дози та/або припинити прийом діуретичних лікарських засобів та/або еналаприлу.

Стеноз аорти або мітрального клапана серця/гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і всі судинорозширювальні лікарські засоби, інгібітори АПФ слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка та уникати застосування у випадках кардіогенного шоку та гемодинамічно значимої обструкції вивідного тракту лівого шлуночка з генералізованим атеросклерозом. У таких пацієнтів надмірне зниження артеріального тиску може призвести до гіпоперфузії та ішемії серця, мозку або нирок.

Порушення функції нирок. Пацієнти з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 1,33 мл/с) потребують коригування дозування відповідно до кліренсу креатиніну, а далі – відповідно до реакції у відповідь на лікування. Слід регулярно перевіряти рівні креатиніну та калію в сироватці крові.

У пацієнтів з тяжкою формою серцевої недостатності або хворобою нирок, включаючи стеноз ниркових артерій, під час лікування еналаприлом може виникнути ниркова недостатність. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні вона зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів за відсутності хвороби нирок може спостерігатися незначне та транзиторне

підвищення рівнів сечовини та креатиніну в сироватці крові, коли еналаприл вводиться паралельно з діуретиками. Може бути необхідним зниження дози інгібіторів АПФ та/або припинення прийому діуретиків. Така ситуація може вказувати на наявність стенозу ниркових артерій.

Реноваскулярна артеріальна гіпертензія. У пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або зі стенозом артерії єдиної нирки, які приймають інгібітори АПФ, може спостерігатися тимчасова гіпотензія або ниркова недостатність. Може мати місце втрата функціонування нирки з дуже незначними змінами креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати під контролем лікаря з малих доз; протягом лікування необхідним є обережне титрування та моніторинг функції нирок.

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

Печінкова недостатність. Під час лікування інгібіторами АПФ рідко може виникнути синдром, що розпочинається з холестатичної жовтяниці, прогресує до раптового некротичного гепатиту та (іноді) призводить до летального наслідку. Механізм цього синдрому є незрозумілим. Якщо під час лікування інгібіторами АПФ виникає жовтяниця або помітне підвищення рівня ферментів печінки, лікування слід негайно припинити, за пацієнтом слід ретельно спостерігати та при необхідності призначити лікування.

Нейтропенія/агранулоцитоз. Були повідомлення про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ. У пацієнтів із нормальною функцією нирок та за відсутності інших ускладнень нейтропенія виникає рідко. Еналаприл слід застосовувати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин (наприклад, системний червоний вовчак, склеродермія), які одержують супутню терапію антидепресантами, лікування алопуринолом чи прокаїнамідом або при комбінації цих факторів, особливо якщо вже виникло порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів може розвинутись серйозна інфекція, яка іноді не реагує на інтенсивну терапію антибіотиками. Якщо таким пацієнтам застосовувати еналаприл, рекомендується проводити періодичний аналіз кількості лейкоцитів у крові. Пацієнти повинні негайно повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк. Рідко під час лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, виникає ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може трапитись у будь-який час протягом лікування лікарським засобом. У таких випадках слід повністю припинити лікування та запровадити відповідний моніторинг, щоб упевнитись, що всі симптоми зникли повністю.

Навіть якщо відзначається лише набряк язика без порушень дихальних шляхів, пацієнтам може знадобитися тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними лікарськими засобами і кортикостероїдами може бути недостатнім. Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки через ангіоневротичний набряк гортані і язика.

При ангіоневротичному набряку язика, голосової щілини або гортані, який може спричинити обструкцію дихальних шляхів, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями в анамнезі слід негайно ввести адреналін (0,3–0,5 мл розчину адреналіну для підшкірної ін’єкції у співвідношенні 1:1000) та забезпечити пацієнту доступ повітря.

Пацієнти, у яких в анамнезі були випадки ангіоневротичного набряку, не пов’язаного з терапією інгібіторами АПФ, мають підвищений ризик появи ангіоневротичного набряку під час

прийому інгібіторів АПФ.

У пацієнтів негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно із пацієнтами інших рас.

Анафілактоїдні реакції протягом десенсибілізації алергенами до осиної або бджолиної отрути.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом десенсибілізації до осиної або бджолиної отрути, рідко можуть виникнути реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), що становлять загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожною десенсибілізацією.

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдами низької щільності. У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдами низької щільності з декстрину сульфатом, рідко можуть виникнути реакції, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), що становлять загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового призупинення терапії інгібіторами АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які проходять сеанси гемодіалізу. Були повідомлення про реакції підвищеної чутливості, схожі на алергічні (псевдоанафілактичні), у пацієнтів, які проходять сеанси діалізу із застосуванням поліакрилонітрильних мембран (наприклад, AN 69) та одночасно приймають інгібітори АПФ. Для таких пацієнтів необхідно розглянути можливість застосування інших типів діалізних мембран або іншого класу антигіпертензивних засобів.

Гіпоглікемія. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які застосовують пероральні антидіабетичні лікарські засоби або інсулін, необхідний ретельний глікемічний контроль, особливо протягом перших кількох місяців супутнього лікування інгібіторами АПФ.

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

Хірургічні операції/анестезія. У пацієнтів, яким проводять серйозні хірургічні операції або анестезію лікарськими засобами, що викликають артеріальну гіпотензію, еналаприл може заблокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного викиду реніну. Якщо виникає гіпотензія та вважається, що вона розвинулася завдяки такому механізму, необхідно провести коригування за допомогою збільшення об’єму крові.

Гіперкаліємія. Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів може збільшитись рівень калію в крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, гіпоальдостеронізм, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм, або інших лікарських засобів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок, може призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. Якщо одночасне застосування вищезгаданих лікарських засобів вважається необхідним,

рекомендовано регулярно перевіряти рівень калію в сироватці крові.

Літій. Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована.

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину.

Комбінування інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід обмежити індивідуально визначеними випадками, за умови ретельного моніторингу функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні/расові особливості. Як і всі інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним при зниженні артеріального тиску у представників негроїдної раси, ніж у пацієнтів європейської раси, можливо, через більшу поширеність станів із низьким рівнем реніну серед представників негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Особливі застереження щодо неактивних інгредієнтів. Еналаприл-Дарниця містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лікарський засіб не слід застосовувати вагітним та 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.

Жінок дітородного віку, яким призначено лікування інгібіторами АПФ, необхідно поінформувати про негативний вплив цих лікарських засобів на плід і необхідність термінової консультації лікаря відразу після підтвердження вагітності.

Годування груддю.

Деякі фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації вважаються клінічно незначимими, застосування лікарського засобу не рекомендується під час годування груддю недоношених та немовлят в перші кілька тижнів після народження через гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід такого застосування. Для старших немовлят застосування еналаприлу у період годування груддю можливе 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.

Слід взяти до уваги, що іноді можуть виникати запаморочення або артеріальна гіпотензія, які можуть вплинути на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки приймати цілими, запиваючи невеликою кількістю води, незалежно від прийому їжі. Еналаприл-Дарниця необхідно приймати в один і той самий час кожного дня та не перевищувати призначену дозу.

Таблетку по 10 мг можна ділити, у разі призначення дози 5 мг застосовувати ½ таблетки.

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

Есенціальна гіпертензія.

Початкова доза лікарського засобу для дорослих становить 5 мг,10 мг або 20 мг 1 раз на добу, залежно від ступеня гіпертензії. При гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг на добу. При помірній та тяжкій гіпертензії початкова доза становить 20 мг 1 раз на добу. Підтримуюча доза – 10 мг 2 рази на добу. Дозування слід добирати індивідуально для кожного пацієнта, але доза не повинна перевищувати 40 мг на добу.

Реноваскулярна гіпертензія.

У дорослих пацієнтів цієї групи терапію слід розпочинати з низької початкової дози, наприклад з 5 мг, застосовуючи ½ таблетки під наглядом лікаря. У разі призначення дози менше 5 мг застосовувати відповідну лікарську форму еналаприлу з можливістю такого дозування. Потім дозування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Можна очікувати, що для більшості хворих Еналаприл-Дарниця виявиться ефективним при щоденному прийомі у дозі 20 мг на добу. Слід бути обережними при лікуванні еналаприлом пацієнтам, які незадовго до цього приймали діуретики.

Супутнє лікування гіпертензії діуретиками.

Після першого прийому лікарського засобу може виникнути артеріальна гіпотензія. Такий ефект найбільш імовірний у пацієнтів, які отримують лікування діуретиками. У цьому випадку Еналаприл-Дарниця рекомендується призначати з обережністю, оскільки у таких пацієнтів може спостерігатися дефіцит рідини або натрію.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг один раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу. Лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування еналаприлом. Якщо це неможливо, початкову дозу слід зменшити до 5 мг або менше, застосовуючи відповідну лікарську форму еналаприлу з можливістю такого дозування, щоб визначити первинний вплив лікарського засобу на артеріальний тиск. Слід контролювати функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. Потім дозування слід добирати індивідуально для кожного пацієнта.

Ниркова недостатність.

Загалом необхідно збільшити інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшити дозу лікарського засобу.

Стан нирок	Кліренс креатиніну (мл/хв)	Початкова доза (мг/день)
Незначні порушення функції	< 80 > 30 мл/хв	5-10 мг
Помірні порушення функції	£ 30 > 10 мл/хв	2,5 мг
Виражені порушення. Зазвичай такі пацієнти знаходяться на гемодіалізі*	£ 10 мл/хв	2,5 мг у дні діалізу**

*Див. розділ «Особливості застосування. Пацієнти, які проходять сеанси гемодіалізу».

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

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка.

Початкова доза еналаприлу для дорослих пацієнтів із серцевою недостатністю становить 2,5 мг (застосовувати відповідну лікарську форму еналаприлу з можливістю такого дозування), при цьому застосування лікарського засобу необхідно проводити під ретельним лікарським контролем, щоб встановити його первинний ефект на артеріальний тиск. Еналаприл-Дарниця можна застосовувати для лікування симптоматичної серцевої недостатності, разом із діуретиками та, при необхідності, препаратами наперстянки, бета-блокаторами. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла у результаті лікування еналаприлом, дозу слід поступово підвищувати до цільової дози – 20 мг, яку слід призначити або одноразово, або розподілити на 2 прийоми, залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози можна здійснювати впродовж 2-4 тижнів або у коротші терміни. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності у пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю.

Максимальна добова доза еналаприлу становить 40 мг, яку необхідно ділити на 2 прийоми.

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

Тижні	Доза, мг/добу
Тиждень 1	З 1-го по 3-й день: 2,5 мг/добу* за 1 прийом З 4-го по 7-й день: 5 мг/добу за 2 прийоми
Тиждень 2	10 мг/добу за 1 або 2 прийоми
Тижні 3 та 4	20 мг/добу за 1 або 2 прийоми

*У разі призначення еналаприлу у дозі менше 5 мг застосовувати відповідну лікарську форму еналаприлу з можливістю такого дозування. З обережністю слід застосовувати Еналаприл-Дарниця пацієнтам з порушенням функції нирок або тим, хто приймає діуретики.

Як до, так і після початку лікування лікарським засобом у хворих із серцевою недостатністю слід ретельно контролювати артеріальній тиск і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні, і не свідчить про необхідність припинення прийому лікарського засобу. При лікуванні еналаприлом слід також контролювати вміст калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку.

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

Діти з гіпертензією віком від 6 років.

Досвід клінічного застосування лікарського засобу дітям з артеріальною гіпертензією обмежений.

Еналаприл-Дарниця можна застосовувати дітям віком від 6 років. Дозування залежить від стану пацієнта, ступеня зниження артеріального тиску та маси тіла дитини. Для пацієнтів із масою тіла від 20 до 50 кг початкова доза становить 2,5 мг еналаприлу на добу, для пацієнтів із масою тіла від 50 кг початкова доза становить 5 мг на добу. Максимальна досліджена доза для дітей – 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз на добу (див. розділ «Діти»).

Не слід перевищувати максимальну добову дозу 20 мг для пацієнтів із масою тіла від 20 кг до 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла більше 50 кг.

Еналаприл-Дарниця не рекомендований для застосування новонародженим та дітям з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2 через відсутність даних.

Діти.

Лікарський засіб призначений тільки дітям з артеріальною гіпертензією, але не рекомендується для застосування дітям при інших показаннях.

Еналаприл-Дарниця застосовувати дітям віком від 6 років.

Через відсутність даних еналаприл не рекомендується для лікування дітей з рівнем клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м^2.

Передозування.

Дані про передозування у людей обмежені.

Симптоми. Найімовірнішим проявом передозування є гіпотензія, що розпочинається через 6 годин після приймання таблеток, паралельно з блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, притаманні передозуванню, включають шок з боку серцево-судинної системи, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легень, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, відчуття страху, кашель. Рівні еналаприлу у сироватці крові перевищують в 100 та 200 разів рівні, які спостерігаються після застосування терапевтичних доз, після прийому 300 мг та 440 мг еналаприлу відповідно.

Лікування. Рекомендоване проведення внутрішньовенної інфузії 0,9 % розчину натрію хлориду. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. У разі необхідності слід призначати інфузію ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо прийом відбувся недавно, слід вжити заходів, спрямованих на виведення еналаприлу (блювання, промивання шлунка, введення сорбентів та натрію сульфату).

Еналаприл можна вивести із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці.

Побічні реакції.

З боку органів зору: затуманення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дзвін у вухах, вертиго.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: кашель, задишка, ринорея, фарингіт, дисфонія, біль у горлі, захриплість, бронхоспазм/астма, інфільтрат легень, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

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

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: печінкова недостатність; гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний; гепатонекроз; холестаз, включаючи жовтяницю.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія.

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіпоглікемія.

З боку нервової системи: головний біль, депресія, запаморочення, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, розлади сну, порушення сну, аномальні сновидіння.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда або церебрально-васкулярний інсульт (можливо, вторинний при надмірній артеріальній гіпотензії у пацієнтів із високим ризиком), синдром Рейно.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані; посилене потовиділення, свербіж, кропив’янка, алопеція, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсикодермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про комплекс симптомів, який може включати такі симптоми: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат тесту на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію, лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.

Загальні розлади: астенія, підвищена втомлюваність, спазми у м’язах, м’язові судоми, припливи, відчуття дискомфорту, гарячка.

Лабораторні показники: гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну, сечовини, ферментів печінки, білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.

Якщо матимуть місце тяжкі побічні реакції, лікування слід припинити.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці. По 2, по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.