

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 C09A A02.

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 низькореніною 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 спостерігалось 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 легневих 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

$> 0,5 \text{ мл/с/1,73 м}^2$. Діти масою $< 50 \text{ кг}$ приймали $0,625 \text{ мг}$ і $2,5 \text{ мг}$ або 20 мг еналаприлу 1 раз на добу, а діти масою $\geq 50 \text{ кг}$ приймали $1,25 \text{ мг}$ 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 – $0,625 \text{ мг}$ та $1,25 \text{ мг}$, відповідаючи середній дозі $0,02 \text{ мг/кг}$ на добу, не передбачають терапевтичної ефективності. Максимальна доза становить $0,58 \text{ мг/кг}$ (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 $40\text{--}60 \text{ мл/хв}$) 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 $\leq 30 \text{ мл/хв}$) 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 спостерігалось, 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, підраховали 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 $\leq 35\%$).

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 м²).

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 нітроти (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 ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$).

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 систему. 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 резистентною 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 гіперперфузії 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 розвинутих 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 бджолої отрути.

У пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ протягом десенсибілізації до осиної або бджолої 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 діалітичних 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	3 1-го по 3-й день: 2,5 мг/добу* за 1 прийом 3 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 артеріальний 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 м² 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 м².

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 кишечника, 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; холестаза, 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, ексfolіативний 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 швидкості 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 контурні чарункові упаковки в 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.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

Эналаприл-Дарница
(Enalapril-Darnitsa)

Состав:

действующее вещество: enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата 10 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, лактоза моногидрат, кальция стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Код АТХ C09A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эналаприла малеат – соль малеиновой кислоты и эналаприла, производной двух аминокислот: L-аланина и L-пролина. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) представляет собой пептидил-дипептидазу, которая катализирует превращение ангиотензина I в вазопрессорное вещество ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизует до эналаприлата, который подавляет АПФ. Подавление АПФ приводит к уменьшению ангиотензина II в плазме, в

результате чего в плазме увеличивается активность ренина (благодаря устранению отрицательной обратной связи высвобождения ренина) и снижается секреция альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Таким образом эналаприл также может блокировать расщепление брадикинина, сильного вазодепрессорного пептида. Однако значение этого явления для терапевтического эффекта эналаприла остается невыясненным.

Механизм, через который эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Применение эналаприла пациентам с артериальной гипертензией приводит к снижению артериального давления как в состоянии лежа, так и в состоянии стоя, без увеличения частоты сердечных сокращений.

Симптоматическая постуральная гипотензия является редким явлением. У некоторых пациентов развитие оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Резкое прекращение приема эналаприла не ассоциировалось с быстрым ростом артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно происходит через 2-4 часа после перорального приема индивидуальной дозы эналаприла. Начало антигипертензивной активности обычно наблюдается через 1 час, пиковое снижение артериального давления достигается через 4-6 часов после применения. Длительность эффекта зависит от дозы. Однако при приеме рекомендованных доз было продемонстрировано, что антигипертензивный и гемодинамический эффекты поддерживались в течение не менее 24 часов.

В гемодинамических исследованиях эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией снижение артериального давления сопровождалось снижением резистентности периферических артерий с увеличением сердечного выброса и иногда с незначительным изменением частоты сердечных сокращений. После приема эналаприла происходило увеличение кровообращения в почках; скорость клубочковой фильтрации оставалась неизменной. Не было доказательств задержки натрия или воды. Однако у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации до лечения скорость обычно увеличивается.

В краткосрочных клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом или без него и с болезнью почек после введения эналаприла наблюдалось уменьшение протеинурии и выведение иммуноглобулина G с мочой и общего белка в моче.

При приеме вместе с диуретическими лекарственными средствами, подобными тиазиду, эффекты эналаприла по снижению артериального давления по крайней мере дополняли действие диуретиков. Эналаприл может снижать или предупреждать развитие вызванной тиазидом гипокалиемии. У пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих сердечные гликозиды и диуретики, прием эналаприла снижает периферическую резистентность и артериальное давление. Сердечный выброс увеличивается, а частота сердечных сокращений (которая обычно увеличена у пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшается. Снижается давление в конечных легочных капиллярах. Лечение эналаприлом улучшает переносимость физической нагрузки и степень тяжести сердечной недостаточности по критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Эти эффекты продолжались в течение всей долгосрочной терапии эналаприлом. У пациентов с легкой и средней формами сердечной недостаточности эналаприл замедляет прогрессирование расширения/увеличения сердца и недостаточности (снижение конечного диастолического и систолического давления в левом

желудочке и улучшение фракции выброса).

У пациентов с дисфункцией левого желудочка эналаприл снижает риск серьезного ишемического осложнения, частоту появления инфаркта миокарда и количество госпитализаций по причине нестабильной стенокардии.

Есть ограниченный опыт по эффективности и безопасности применения детям с артериальной гипертензией в возрасте с 6 лет. В клиническое исследование были вовлечены 110 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 6 до 16 лет с массой тела ≥ 20 кг и со скоростью клубочковой фильтрации $> 0,5$ мл/с/1,73 м². Дети массой < 50 кг принимали 0,625 мг и 2,5 мг или 20 мг эналаприла 1 раз в сутки, а дети массой ≥ 50 кг принимали 1,25 мг и 5 мг или 40 мг эналаприла 1 раз в сутки. Снижение артериального давления зависело от дозы; эффект был одинаковым во всех подгруппах дозирования (по возрасту, по стадиям Теннера, полу, расе). Результаты исследования указывают на то, что низкие дозы – 0,625 мг и 1,25 мг, соответствующие средней дозе 0,02 мг/кг в сутки, не предусматривают терапевтической эффективности. Максимальная доза составила 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз в сутки. Профиль побочных явлений у детей не отличался от профиля у взрослых пациентов.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

Эналаприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта с появлением пиковых концентраций в сыворотке крови в течение одного часа. Объем абсорбции составляет приблизительно 60 %, на абсорбцию прием пищи не влияет. После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизует до эналаприлата, сильного ингибитора АПФ. Пиковые концентрации эналаприлата в сыворотке крови появляются через 4 часа после перорального приема дозы эналаприла. Эффективный период полувыведения для аккумуляции эналаприлата после многократного применения эналаприла составляет 11 часов. У лиц с нормальной функцией почек концентрации эналаприлата в сыворотке крови в стабильном состоянии достигаются через 4 дня лечения.

Распределение.

В рамках всего диапазона терапевтических концентраций 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки крови.

Метаболизм.

За исключением гидролиза до эналаприлата, больше не существует ни одного доказательства значительного метаболизма эналаприла.

Экскреция.

Эналаприлат выводится главным образом почками. Главными компонентами в моче является эналаприлат, что составляет примерно 40 % дозы, и неизмененный эналаприл (примерно 20 %).

Нарушение функции почек.

У пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция эналаприла и эналаприлата. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC эналаприлата в стабильном состоянии была примерно в 2 раза

больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, после введения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) AUC увеличилась примерно в 8 раз. При этом уровне почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата увеличивается, а достижение стабильного состояния задерживается.

Эналаприлат можно вывести из общего кровообращения с помощью гемодиализа. Клиренс эналаприлата при диализе составляет 62 мл/мин.

Дети и подростки.

Фармакокинетическое исследование многократного применения было проведено с участием 40 мальчиков и девочек в возрасте с 2 месяцев до 16 лет, страдающих артериальной гипертензией, которые ежедневно перорально принимали 0,07-0,14 мг/кг эналаприла малеата. Не было никакой разницы по фармакокинетическим параметрам эналаприлата у детей по сравнению с данными у взрослых. Данные указывали на увеличение AUC (нормализованной к дозе на массу тела) с увеличением возраста; однако увеличения AUC не наблюдалось, когда данные были нормализованы к площади поверхности тела. В стабильном состоянии средний эффективный период полувыведения для аккумуляции эналаприлата составил 14 часов.

Период лактации.

После введения однократной пероральной дозы 20 мг пятерым женщинам после родов средний пиковый уровень эналаприла в грудном молоке составлял 1,7 мкг/л (диапазон 0,54-5,9 мкг/л) через 4-6 часов. Средний пиковый уровень эналаприлата составил 1,7 мкг/л (диапазон 1,2-2,3 мкг/л); пики достигались в разное время в течение 24-часового периода. Используя данные о пиковых уровнях в грудном молоке, подсчитали максимальное потребление младенцем, который находится только на грудном вскармливании, что составило примерно 0,16 % материнской дозы, скорректированной по массе. Женщины, которые принимали перорально эналаприл 10 мг ежедневно в течение 11 месяцев, имели пиковые уровни эналаприла в молоке 2 мкг/л через 4 часа после приема, а пиковые уровни эналаприлата 0,75 мкг/л примерно через 9 часов после приема лекарственного средства. Общее количество эналаприла и эналаприлата, измеренного в грудном молоке в течение 24-часового периода, составляло соответственно 1,44 мкг/л и 0,63 мкг/л молока. Уровни эналаприлата в молоке нельзя было определить ($< 0,2$ мкг/л) через 4 часа после введения однократной дозы эналаприла 5 мг одной матери и 10 мг двум матерям.

Клинические характеристики.

Показания.

- Лечение артериальной гипертензии.
- Лечение клинически выраженной сердечной недостаточности.
- Профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35 %).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, к любому вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ.
- Наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Противопоказано беременным и женщинам, которые планируют забеременеть (см. «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Не следует применять эналаприл с лекарственными средствами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Калийсберегающие диуретики, добавки с калием. Ингибиторы АПФ уменьшают потерю калия, вызванную приемом диуретиков. Калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавки с калием или заменители соли, содержащие калий, могут привести к гиперкалиемии. При назначении совместного приема в случае имеющейся гипокалиемии их следует применять с большой осторожностью и часто проверять концентрацию калия в сыворотке крови.

Диуретики (тиазидные или петлевые). Предшествующее лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска чрезмерной артериальной гипотензии. Гипотензивный эффект можно уменьшить прекратив прием диуретика, увеличив потребления соли и жидкости или начавши терапию с низкой дозы эналаприла.

Другие антигипертензивные лекарственные средства. Одновременное применение эналаприла и других антигипертензивных лекарственных средств может увеличить антигипертензивный эффект эналаприла. Эналаприл можно применять вместе с любыми другими лекарственными средствами для лечения артериальной гипертензии. Одновременное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими лекарственными средствами может дополнительно снизить артериальное давление.

Литий. Одновременное применение ингибиторов АПФ и лития может вызвать временное повышение уровня лития в сыворотке крови и интоксикацию литием. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке крови и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием. Если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/наркотические средства. Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Нестероидные противовоспалительные препараты, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2 ингибиторы), могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных лекарственных средств. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен нестероидными противовоспалительными средствами, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2. Постоянное применение нестероидных противовоспалительных средств может уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ. Ингибиторы АПФ и нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, оказывают дополнительный эффект на повышение уровня калия в сыворотке крови, что может повлечь нарушение функции почек и/или сердечную недостаточность. Обычно этот эффект является обратимым. Редко может иметь место острая почечная недостаточность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек (пациенты пожилого возраста или пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови, включая принимающих диуретики). Пациентов необходимо обеспечить достаточным количеством жидкости и контролировать функцию почек после начала комбинированной терапии и периодически во время лечения.

Золото. Редко сообщалось о реакциях, подобных реакциям на нитриты (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию), у пациентов, которым назначали инъекции золота (натрия ауротиомалат) и сопутствующее применение ингибиторов АПФ, включая эналаприл.

Антидиабетические лекарственные средства. Эпидемиологические исследования указывают на то, что одновременное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических лекарственных средств (инсулина или антидиабетических пероральных лекарственных средств) может вызвать гипогликемию. Появление этого симптома более вероятно в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушениями функции почек.

Этанол. Этанол усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Симпатомиметики. Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β -адреноблокаторы. Эналаприл можно безопасно применять параллельно с ацетилсалициловой кислотой (в дозах для кардиологических показаний), тромболитиками и β -адреноблокаторами.

Сообщалось о повышенном риске возникновения ангионевротического отека у пациентов, которые при применении алтеплазы сопутствующее принимали ингибиторы АПФ.

Циклоспорин. Следует с осторожностью применять циклоспорин одновременно с эналаприлом и контролировать функцию почек.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем артериального давления, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы была связана с высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с таковой при применении одного

лекарственного средства, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Не следует применять эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина. Сообщалось, что у пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с высокой частотой появления артериальной гипотензии, обмороки, гиперкалиемии и ухудшение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только лекарственных средств влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Ингибиторы mTOR. Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (такими как темсиролимуc, сиролимус, эверолимус) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Комбинация триметоприма и сульфаметоксазола. Пациенты, которые одновременно применяют комбинированные лекарственные средства триметоприма и сульфаметоксазола, имеют повышенный риск возникновения гиперкалиемии.

Особенности применения.

Симптоматическая гипотензия. Симптоматическая гипотензия очень редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Ее появление более вероятно у пациентов с артериальной гипертензией, у которых был уменьшен объем крови, например вследствие терапии диуретиками, ограничения потребления пищевой соли, диализа, диареи или рвоты. Симптоматическая гипотензия может возникнуть у пациентов с сердечной недостаточностью, с сопутствующей почечной недостаточностью или без нее. Ее появление более вероятно у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности вследствие приема высоких доз петлевых диуретиков, гипонатриемии или нарушения функции почек. Таким пациентам лечение следует начинать под контролем врача, за ними следует тщательно наблюдать, даже если будет откорректирована доза эналаприла и/или диуретика. Это касается также пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярной болезнью, у которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Если развивается артериальная гипотензия, пациента нужно положить на спину и, в случае необходимости, увеличить объем плазмы крови с помощью вливания 0,9 % раствора натрия хлорида. Временная артериальная гипотензия не является противопоказанием для лечения эналаприлом. После нормализации артериального давления и объема плазмы пациенты обычно хорошо переносят последующие дозы.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или низким артериальным давлением при приеме эналаприла может происходить дополнительное снижение артериального давления. Такой эффект предсказуемый и обычно не является причиной для прекращения лечения. Если артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, необходимо провести снижение дозы и/или прекратить прием диуретических

лекарственных средств и/или эналаприла.

Стеноз аорты или митрального клапана сердца/гипертрофическая кардиомиопатия. Как и все сосудорасширяющие лекарственные средства, ингибиторы АПФ следует применять очень осторожно пациентам с обструкцией выводного тракта левого желудочка и избегать применения в случаях кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции выводного тракта левого желудочка с генерализованным атеросклерозом. У таких пациентов чрезмерное снижение артериального давления может привести к гипоперфузии и ишемии сердца, мозга и почек.

Нарушение функции почек. Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 1,33 мл/с) необходима коррекция дозировки в соответствии с клиренсом креатинина, а далее – в соответствии с ответной реакцией на лечение. Следует регулярно контролировать уровни креатинина и калия в сыворотке крови.

У пациентов с тяжелой формой сердечной недостаточности или существующей болезнью почек, включая стеноз почечных артерий, при лечении эналаприлом может возникнуть почечная недостаточность. При своевременном выявлении и соответствующем лечении она обычно имеет обратимый характер.

У некоторых пациентов при отсутствии болезни почек может наблюдаться незначительное и транзитное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, когда эналаприл вводится параллельно с диуретиками. Может потребоваться снижение дозы ингибитора АПФ и/или прекращение приема диуретиков. Такая ситуация может указывать на наличие стеноза почечных артерий.

Реноваскулярная артериальная гипертензия. У пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии или со стенозом артерии единственной почки, принимающих ингибиторы АПФ, может наблюдаться временная гипотензия или почечная недостаточность. Может иметь место потеря функционирования почки с очень незначительными изменениями креатинина в сыворотке крови. Таким пациентам лечение следует начинать под контролем врача с малых доз; во время лечения необходимо осторожное титрование и мониторинг функции почек.

Трансплантация почки. Отсутствует опыт применения эналаприла у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки, поэтому таким пациентам не рекомендуется принимать эналаприл.

Печеночная недостаточность. Во время лечения ингибиторами АПФ редко может возникнуть синдром, который начинается с холестатической желтухи и прогрессирует до внезапного некротического гепатита и (иногда) приводит к летальному исходу. Механизм этого синдрома непонятен. Если во время лечения ингибиторами АПФ возникает желтуха или заметное повышение уровня ферментов печени, лечение следует немедленно прекратить, за пациентом следует тщательно наблюдать и при необходимости назначить лечение.

Нейтропения/агранулоцитоз. Были сообщения о возникновении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложнений нейтропения возникает редко. Эналаприл следует применять очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов (например, системная красная волчанка, склеродермия), получающих сопутствующую терапию антидепрессантами, лечение аллопуринолом или прокаинамидом, либо при комбинации этих факторов, особенно если уже возникло нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов может развиваться серьезная инфекция, которая иногда не реагирует на интенсивную

терапию антибиотиками. Если таким пациентам применять эналаприл, рекомендуется проводить периодический анализ количества лейкоцитов в крови. Пациенты должны немедленно уведомлять врача о любых признаках инфекции.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Редко во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, возникает ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может случиться в любое время в течение лечения. В таких случаях следует прекратить лечение и вести соответствующий мониторинг, чтобы убедиться, что все симптомы исчезли полностью.

Даже если отмечается лишь отек языка без нарушений дыхательных путей, пациентам может потребоваться длительное наблюдение, поскольку лечения антигистаминными лекарственными средствами и кортикостероидами может быть недостаточно. Очень редко сообщалось о летальных случаях из-за ангионевротического отека гортани и языка.

При ангионевротическом отеке языка, голосовой щели или гортани, который может вызывать обструкцию дыхательных путей, особенно у пациентов с хирургическими вмешательствами в анамнезе, следует немедленно ввести адреналин (0,3–0,5 мл раствора адреналина для подкожной инъекции в соотношении 1:1000) и обеспечить пациенту доступ воздуха.

Пациенты, у которых в анамнезе были случаи ангионевротического отека, не связанного с терапией ингибиторами АПФ, имеют повышенный риск возникновения ангионевротического отека во время приема ингибиторов АПФ.

У пациентов негроидной расы, которые применяли ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

Анафилактические реакции в период десенсибилизации аллергенами к ядам ос или пчел. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ в течение десенсибилизации к осиному или пчелиному ядам, редко могут возникать реакции, похожие на аллергические (псевдоанафилактические), представляющие угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временной приостановки терапии ингибиторами АПФ перед каждой десенсибилизацией.

Анафилактические реакции в период афереза липопротеидов низкой плотности. У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрина сульфатом, редко могут возникать реакции, похожие на аллергические (псевдоанафилактические), представляющие угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временной приостановки терапии ингибиторами АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, которые проходят сеансы гемодиализа. Были сообщения о реакциях повышенной чувствительности, похожих на аллергические (псевдоанафилактические), у пациентов, которые проходят сеансы диализа с применением полиакрилонитрильных мембран (например, AN 69) и одновременно принимают ингибиторы АПФ. Для таких пациентов необходимо рассмотреть возможность применения других типов диализных мембран или другого класса антигипертензивных средств.

Гипогликемия. Пациентам сахарным диабетом, принимающих пероральные противодиабетические лекарственные средства или инсулин, необходим тщательный гликемический контроль, особенно в течение первых нескольких месяцев лечения ингибиторами АПФ.

Кашель. Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный стойкий характер и прекращается после отмены лекарственного

средства. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Хирургические операции/анестезия. У пациентов, которым проводят серьезные хирургические операции или анестезию лекарственными средствами, вызывающими гипотензию, эналаприл может блокировать образование ангиотензина II вследствие компенсаторного выброса ренина. Если возникает гипотензия и считается, что она развилась благодаря такому механизму, необходимо провести коррективку с помощью увеличения объема крови.

Гиперкалиемия. Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, у некоторых пациентов может увеличиться уровень калия в крови. К факторам риска возникновения гиперкалиемии относятся почечная недостаточность или снижение функции почек, возраст более 70 лет, сахарный диабет, гипоальдостеронизм, интеркуррентные состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), пищевых добавок, содержащих калий, или заменителей соли с калием, или других лекарственных средств, вызывающих повышение концентрации калия в сыворотке крови (гепарин). Применение пищевых добавок, содержащих калий, калийсберегающих диуретиков или заменителей соли с калием, особенно пациентам с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может спровоцировать возникновение серьезной, иногда летальной аритмии. Если одновременный прием вышеуказанных средств считается необходимым, рекомендуется регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови.

Литий. Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, при условии тщательного мониторинга функции почек, уровней калия и артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Этнические/расовые особенности. Как и все ингибиторы АПФ, эналаприл является менее эффективным при снижении артериального давления у пациентов негроидной расы, чем у пациентов европейской расы, возможно из-за большей распространенности состояний с низким уровнем ренина среди пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Особые предосторожности относительно неактивных ингредиентов. Эналаприл-Дарница содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Лекарственное средство не должно применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим

лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Женщин детородного возраста, которым назначено лечение ингибиторами АПФ, необходимо проинформировать об отрицательном влиянии этих лекарственных средств на плод и необходимости срочной консультации врача сразу после подтверждения беременности.

Кормление грудью.

Некоторые фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низких концентрациях в грудном молоке (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации считаются клинически незначимыми, применение лекарственного средства не рекомендуется в период кормления грудью недоношенных и новорожденных в первые несколько недель после рождения из-за гипотетического риска эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта такого применения. Для старших младенцев применение эналаприла в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать на предмет появления каких-либо побочных эффектов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Следует учесть, что иногда могут возникать головокружение или артериальная гипотензия, которые могут повлиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Таблетки принимать целиком, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи. Эналаприл-Дарница следует принимать ежедневно в одно и то же время и не превышать рекомендованную дозу.

Таблетку по 10 мг можно делить, в случае назначения дозы 5 мг использовать ½ таблетки.

У пациентов с очень активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное падение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

Эссенциальная гипертензия.

Начальная доза лекарственного средства для взрослых составляет 5 мг, 10 мг или 20 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени гипертензии. При гипертензии легкой степени начальная доза составляет 5-10 мг в сутки. При умеренной и тяжелой гипертензии начальная рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза – 10 мг 2 раза в сутки. Дозировку следует подбирать индивидуально для каждого пациента, но доза не должна превышать 40 мг в сутки.

Реноваскулярная гипертензия.

У взрослых пациентов этой группы терапию следует начинать с низкой начальной дозы, например с 5 мг, применяя ½ таблетки под наблюдением врача. В случае назначения дозы менее 5 мг применять лекарственную форму эналаприла с возможностью такого дозирования. Затем дозировку следует подбирать индивидуально для каждого пациента. Можно ожидать, что для большинства больных Эналаприл-Дарница окажется эффективным при ежедневном приеме 20 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность при лечении эналаприлом пациентами, незадолго до этого принимавшим диуретики.

Сопутствующее лечение гипертензии диуретиками.

После первого приема лекарственного средства может возникнуть артериальная гипотензия. Такой эффект наиболее вероятен у пациентов, получающих лечение диуретиками. В этом случае Эналаприл-Дарница рекомендуется назначать с осторожностью, поскольку у таких пациентов может наблюдаться дефицит жидкости или натрия.

Обычная поддерживающая доза – 20 мг один раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки. Лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения эналаприлом. Если это невозможно, начальную дозу следует уменьшить до 5 мг и менее, применяя лекарственную форму эналаприла с возможностью такого дозирования, чтобы определить первичное влияние лекарственного средства на артериальное давление. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови. Затем дозировку следует подбирать индивидуально для каждого пациента.

Почечная недостаточность.

В общем необходимо увеличить интервал между приемами эналаприла и/или уменьшить дозу лекарственного средства.

Состояние почек	Клиренс креатинина (мл/мин)	Начальная доза (мг/день)
Незначительное нарушение функции	< 80 > 30 мл/мин	5-10 мг
Умеренное нарушение функции	£ 30 > 10 мл/мин	2,5 мг
Выраженное нарушение. Обычно такие пациенты находятся на гемодиализе*	£ 10 мл/мин	2,5 мг в дни диализа**

*См. раздел «Особенности применения. Пациенты, которые проходят сеансы гемодиализа».

**Эналаприл удаляется путем гемодиализа. Коррекцию дозы в дни, когда гемодиализ не проводится, необходимо осуществлять в зависимости от уровня артериального давления.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка.

Начальная доза эналаприла для взрослых пациентов с сердечной недостаточностью составляет 2,5 мг (применять соответствующую лекарственную форму эналаприла с возможностью такого дозирования), при этом применение лекарственного средства необходимо проводить под тщательным врачебным контролем для того, чтобы установить его первичный эффект на артериальное давление. Эналаприл-Дарница можно применять для лечения симптоматической сердечной недостаточности, обычно вместе с диуретиками и, при необходимости, препаратами наперстянки, бета-блокаторами. В случае отсутствия эффекта или после соответствующей

коррекции симптоматической гипотензии, возникшей в результате лечения эналаприлом, дозу следует постепенно повышать до целевой – 20 мг, которую следует назначать либо однократно, либо разделять на 2 приема, в зависимости от того, что лучше переносит пациент. Подбор дозы можно осуществлять в течение 2-4 недель или в более короткие сроки. Подобный терапевтический режим эффективно уменьшает показатели летальности у пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью.

Максимальная суточная доза эналаприла составляет 40 мг, которую необходимо делить на 2 приема.

Титрование дозы эналаприла для пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка

-

Недели	Доза, мг/сутки
Неделя 1	С 1-го по 3-й день: 2,5 мг/сутки* за 1 прием С 4-го по 7-й день: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки за 1 или 2 приема
Недели 3 и 4	20 мг/сутки за 1 или 2 приема

*При назначении эналаприла в дозе менее 5 мг соответствующую лекарственную форму эналаприла с возможностью такого дозирования. С осторожностью следует применять Эналаприл-Дарница пациентам с нарушением функции почек или тем, кто принимает диуретики.

Как до, так и после начала лечения лекарственным средством у больных с сердечной недостаточностью следует тщательно контролировать артериальное давление и функции почек (см. раздел «Особенности применения»). Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы не означает, что гипотензия будет сохраняться при длительном лечении, и не свидетельствует о необходимости прекращения приема лекарственного средства. При лечении эналаприлом следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста

Дозу следует корректировать в зависимости от функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

Дети с гипертензией в возрасте от 6 лет.

Опыт клинического применения лекарственного средства детям с артериальной гипертензией ограничен.

Эналаприл-Дарница можно применять детям старше 6 лет. Дозировка зависит от состояния пациента, степени снижения артериального давления и массы тела ребенка. Для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг начальная доза составляет 2,5 мг эналаприла в сутки, для пациентов с массой тела больше 50 кг начальная доза составляет 5 мг в сутки. Максимальная исследованная доза для детей – 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз в сутки (см. раздел «Дети»).

Не следует превышать максимальную суточную дозу 20 мг для пациентов с массой тела от 20 кг до < 50 кг и 40 мг для пациентов с массой тела более 50 кг.

Эналаприл-Дарница не рекомендован для применения новорожденным и детям с уровнем клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия данных.

Дети.

Лекарственное средство предназначено только детям с артериальной гипертензией, но не рекомендуется для применения при других показаниях.

Эналаприл-Дарница применять детям старше от 6 лет.

Из-за отсутствия данных эналаприл не рекомендуется для лечения детей с уровнем клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м².

Передозировка.

Данные о передозировке у людей ограничены.

Симптомы. Наиболее вероятным проявлением передозировки является гипотензия, которая начинается через 6 часов после приема таблеток, параллельно с блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором. Симптомы, характерные для передозировки, включают шок со стороны сердечно-сосудистой системы, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, чувство страха, кашель. Уровни эналаприла в сыворотке крови превышают в 100 и 200 раз уровни, наблюдаемые после применения терапевтических доз, после приема 300 мг и 440 мг эналаприла соответственно.

Лечение. Рекомендуется проведение внутривенной инфузии 0,9 % раствора натрия хлорида. При появлении артериальной гипертензии пациента следует положить в горизонтальное положение. В случае необходимости следует назначать инфузию ангиотензина II и/или внутривенное введение катехоламинов. Если прием состоялся недавно, следует принять меры, направленные на выведение эналаприла (рвота, промывание желудка, введение сорбентов и натрия сульфата).

Эналаприл можно вывести из системного кровообращения с помощью гемодиализа.

При брадикардии, резистентной к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке.

Побочные реакции.

Со стороны органов зрения: затуманивание зрения.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: звон в ушах, вертиго.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель, одышка, ринорея, фарингит, дисфония, боль в горле, охриплость, бронхоспазм/астма, инфильтрат легких, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, абдоминальная боль, изменение вкуса, непроходимость кишечника, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы, стоматит/афтозные язвы, глоссит, ангионевротический отек желудочно-кишечного тракта.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: печеночная недостаточность; гепатит – гепатоцеллюлярный или холестатический; гепатонекроз; холестаза, включая желтуху.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: нарушение функции почек, почечная недостаточность, протеинурия, олигурия.

Со стороны эндокринной системы: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: гипогликемия.

Со стороны нервной системы: головная боль, депрессия, головокружение, спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезия, расстройства сна, нарушения сна, аномальные сновидения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушения сердечного ритма, стенокардия, тахикардия, ощущение сердцебиения, инфаркт миокарда или церебрально-васкулярный инсульт (возможно, вторичный при чрезмерной артериальной гипотензии у пациентов с высоким риском), синдром Рейно.

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия (включая апластическую и гемолитическую), нейтропения, снижение уровня гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение функции костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные заболевания.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: высыпания, повышенная чувствительность/ангионевротический отек: сообщалось об ангионевротическом отеке лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани; усиленное потоотделение, зуд, крапивница, алоpecia, полиморфная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсикодермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о комплексе симптомов, который может включать следующие симптомы: лихорадку, серозит, васкулит, миалгию/миозит, артралгию/артрит, положительный результат на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилию, лейкоцитоз. Могут возникать сыпи, фоточувствительность или другие дерматологические проявления.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения: астения, повышенная утомляемость, спазмы в мышцах, мышечные судороги, приливы, ощущение дискомфорта, горячка.

Лабораторные показатели: гиперкалиемиия, повышение уровня креатинина, мочевины, ферментов печени, билирубина в сыворотке крови, гипонатриемия.

При возникновении тяжелых побочных реакций лечение следует прекратить.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 2 контурные ячейковые упаковки в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.