

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНЗИКС® ДУО

(ENZIX® DUO)

Склад:

діючі речовини: еналаприлу малеат; індапамід;

1 таблетка більшого розміру містить еналаприлу малеату 10 мг;

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

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

Код АТХ C09B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ензикс® Дуо містить два окремі лікарські засоби в одній упаковці: інгібітор

ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) еналаприл і діуретичний засіб індапамід.

Еналаприл.

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

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

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

Призначення еналаприлу пацієнтам з артеріальною гіпертензією приводить у результаті до зниження обох показників – артеріального тиску і в лежачому, і в стоячому положенні, причому без значного підвищення частоти серцевих скорочень.

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

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

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

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

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

Є лише обмежений досвід застосування цього препарату педіатричним пацієнтам з артеріальною гіпертензією у віці понад 6 років.

Індапамід.

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

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

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

Судинний механізм дії індапаміду включає в себе:

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

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

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

Нарешті, одночасне призначення індапаміду разом з іншими антигіпертензивними лікарськими препаратами (бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензин-I-перетворювального ферменту) у результаті поліпшує контроль гіпертензії з відсотковим підвищенням відповіді на терапію, порівняно з тим, що спостерігається у випадку терапії лише одним препаратом.

Фармакокінетика.

Еналаприл. підкреслити

Абсорбція. Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, пікові величини концентрації еналаприлу у сироватці крові з'являються протягом 1 години. Спираючись на результати виявлення препарату в сечі, можна сказати, що ступінь всмоктування еналаприлу після перорального прийому таблетки еналаприлу становить приблизно 60 %. При пероральному прийомі еналаприл не зазнає впливу їжі у шлунково-кишковому тракті. Після всмоктування пероральна доза еналаприлу швидко та екстенсивно гідролізується з утворенням еналаприлату, сильного інгібітору ангіотензин-І-перетворювального ферменту. Пікові концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються приблизно через 4 години після прийому пероральної дози – таблетки еналаприлу. Період напіввиведення препарату з урахуванням кумуляції еналаприлату після прийому багаторазових доз таблеток еналаприлу становить 11 годин. В осіб з нормальною функцією нирок рівноважні концентрації еналаприлату у сироватці крові були досягнуті через 4 дні лікування.

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

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

Виведення з організму. Виведення еналаприлату з організму відбувається спочатку ренальним шляхом. Еналаприлат, який виявляли у сечі, становив приблизно 40 % дози, а неперетворений еналаприл — приблизно 20 %.

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

Діти та дорослі. Фармакокінетичні дослідження впливу багаторазової дози препарату були проведені за участю 40 педіатричних пацієнтів чоловічої та жіночої статі з гіпертензією у віці від 2 місяців до ≤ 16 років. Дослідження стосувалися визначення відповідних характеристик після щоденного перорального прийому еналаприлу малеату у дозах від 0,07 до 0,14 мг/кг маси тіла. В цьому випадку не спостерігалось жодних значних відмінностей між фармакокінетичними показниками у дітей та відповідними показниками у дорослих. Збільшення площі під кривою «концентрація — час» (AUC) у перерахунку на кілограм маси тіла на добу наростає з віком; однак зростання AUC не спостерігалось у тих випадках, коли дані розраховували за площею тіла. За рівноважних концентрацій середній період напіввиведення еналаприлату становив 14 годин.

Індапамід.

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

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

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

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія.

Протипоказання.

Еналаприл.

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

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

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

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

Не слід застосовувати еналаприл з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або із порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²).

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

Індапамід.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Еналаприл

Гіпотензивна терапія

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

Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі чи якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.

Притидіабетичні препарати

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

Літії сироватки крові

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотне підвищення рівня літію в сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові, підвищуючи ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Трициклічні антидепресанти / нейролептики / анестетики / снодійні

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

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

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

АПФ може бути ослаблений нестероїдними протизапальними засобами, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2-інгібітори, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ чинить адитивний ефект на підвищення рівня калію сироватки крові та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища оборотні.

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини, а також потрібен ретельний контроль функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або з діабетом з ураженням нижніх кінцівок подвійна блокада РААС пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на РААС. Не слід застосовувати Ензикс® Дуо з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

Препарати золота

Зрідка повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають набряк обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR)

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

Інгібітори неприлізину

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

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Спирт етиловий

Спирт етиловий підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β -блокатори

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням нижніх кінцівок супутня терапія інгібітором АПФ і антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату, що впливає на РААС. 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.

Індапамід

Нерекомендовані комбінації

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

Комбінації, що потребують обережності

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

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

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

бензаміди (амісульприд, сульпірид, сультоприд, тіаприд);

бутирофенони (дроперидол, галоперидол);

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

При застосуванні індапаміду з вищезазначеними лікарськими засобами підвищується ризик виникнення шлуночкових аритмій, зокрема *torsades de pointes* – пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (гіпокаліємія є фактором ризику).

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

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

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

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

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

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

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

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

Супутнє застосування лікарських засобів, які можуть спричиняти гіпокаліємію чи гіпонатріємію, може призвести до розвитку гострого рабдоміолізу, індукованого індапамідом.

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

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

Баклофен посилює антигіпертензивну дію препарату. На початку терапії необхідно відновити водно-електролітний баланс пацієнта та контролювати функцію нирок.

Комбінації, щодо застосування яких є застереження

Калійзберігаючі діуретики (амілорид, спіронолактон, триамтерен). Якщо призначено таку комбінацію, не виключається можливість виникнення гіпокаліємії (особливо у пацієнтів з цукровим діабетом або із нирковою недостатністю) або гіперкаліємії. Слід проводити моніторинг рівня калію у плазмі крові, ЕКГ-контроль та у разі необхідності коригувати терапію.

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

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

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

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

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

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

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

Особливості застосування.

Еналаприл

Симптоматична гіпотензія

Симптоматичну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Ензикс® Дуо, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування Ензиксом® Дуо слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози Ензиксу® Дуо та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести

спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі Ензиксу® Дуо не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском Ензикс® Дуо може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату є очікуваною та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У разі, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або Ензиксом® Дуо.

Аортальний або мітральний стеноз / гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку; їх прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а надалі – згідно з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів потрібен регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.

Відомо про порушення функції нирок у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай має оборотний характер.

У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові і креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Описане явище може свідчити про наявність стенозу артерій нирок (див. підрозділ «Реноваскулярна гіпертензія» нижче).

Реноваскулярна гіпертензія

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

Трансплантація нирки

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

Печінкова недостатність

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ і у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення рівнів ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та перебувати під відповідним медичним спостереженням.

Нейтропенія/агранулоцитоз

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, спостерігали появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок за відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом чи прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивались серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичне визначення кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

Гіперчутливість / ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т. ч. Ензиксу® Дуо, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування Ензиксом® Дуо і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. Якщо набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. У такому разі слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) і/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

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

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

Сумісний прийом інгібіторів АПФ з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімус, сиролімус, еверолімус) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та інгібіторів неприлізину підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, розвивались анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітору АПФ.

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

Гіпоглікемія

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати чи інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівні цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців супутнього застосування (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Кашель

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

Проведення хірургічних операцій / анестезія

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

Гіперкаліємія

Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений: у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, пацієнтів віком > 70 років, пацієнтів із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом, при супутньому прийомі калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; у пацієнтів, які

приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, у пацієнтів з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лімії

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

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

Лактоза

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

Індапамід

Пацієнти з порушенням функції печінки

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

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома.

Лікарські засоби, які містять сульфонаміди або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають початок різкого зниження гостроти зору або очний біль і, зазвичай, виникають протягом від декількох годин до декількох тижнів від початку прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Світлочутливість

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

ультрафіолету.

Допоміжні речовини

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

Баланс води та електролітів

Ризик розвитку рабдоміолізу

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

Натрій

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

Калій

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

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

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

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

Кальцій

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного і тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі крові. Виражена

гіперкальціємія може бути наслідком попереднього недіагностованого гіперпаратиреоїдизму. У такому разі лікування слід припинити та перевірити функцію паратиреоїдних залоз.

Магній

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

Глюкоза крові

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

Сечова кислота

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

Функція нирок та діуретики

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Еналаприл

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

Інгібітори АПФ при застосуванні під час II та III триместрів вагітності можуть спричинити фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок та черепа.

За новонародженими, матері яких приймали інгібітори АПФ, потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення у них артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Годування груддю. Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування лікарського засобу Ензиск® Дуо не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід у цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування препарату Ензиск® Дуо у період годування груддю можна розглядати, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

Індапамід

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

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати у випадку, коли монопрепарати неефективні.

Ензиск® Дуо: 1 таблетку еналаприлу малеату (10 мг) і 1 таблетку індапаміду (2,5 мг) — приймати одночасно всередину, вранці. Залежно від динаміки показників артеріального тиску доза еналаприлу малеату може бути збільшена до двократного прийому на добу.

Еналаприлу малеат.

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг, залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг.

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

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та виникнення артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу.

Максимальна добова доза еналаприлу малеату – 40 мг (4 таблетки по 10 мг), індапамід – 2,5 мг (1 таблетка).

При хронічній нирковій недостатності кумуляція еналаприлу настає при зниженні фільтрації менше 10 мл/хв. При кліренсі креатиніну 30–80 мл/хв доза еналаприлу малеату повинна становити 5–10 мг/добу ($\frac{1}{2}$ –1 таблетка по 10 мг).

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

Діти.

Ефективність та безпека застосування лікарського засобу дітям вивчені недостатньо, тому його не слід призначати цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Еналаприл.

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

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлу малеату (такі як штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі»). При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники

життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

Індапамід.

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

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

Побічні реакції.

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

Еналаприл

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

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи і психіки: депресія, головний біль; сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертиго; розлади сну, аномальні сновидіння.

З боку органів зору: затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи: запаморочення; гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія; ортостатична гіпотензія, прискорене серцевиття, інфаркт міокарда або інсульт, можливо внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»); феномен Рейно.

З боку дихальної системи: кашель; задишка; ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма; легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт / еозинофільна пневмонія.

З боку травного тракту: нудота; діарея, абдомінальний біль, зміна смаку; кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки; стоматит / афтозні виразки, глосит; ангіоневротичний набряк кишечника.

З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний чи холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаз (включаючи жовтяницю).

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, гіперчутливість / ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; множинна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, ексфолюативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який включав деякі або всі з таких проявів: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз. Як побічні ефекти можуть також виникати висипи, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.

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

З боку репродуктивної системи: імпотенція; гінекомастія.

Загальні порушення: астенія; підвищена втомлюваність; м'язові судороги, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

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

Індапамід

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

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

Інколи спостерігаються зміни водно-електролітного балансу:

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

Клінічні прояви

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті; панкреатит;

порушення функції печінки; підвищення рівня печінкових ферментів. У пацієнтів із печінковою недостатністю – печінкова енцефалопатія.

З боку центральної нервової системи: запаморочення, астения, парестезія, головний біль, безсоння, підвищена втомлюваність, тривожність, депресія; непритомність.

З боку органів зору: хоріоїдний випіт; порушення зору; кон'юнктивіт.

З боку серцево-судинної системи: аритмія, артеріальна гіпотензія; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (*torsades de pointes*), що може призвести до летального наслідку; подовження інтервалу QT на електрокардіограмі.

Респіраторні захворювання, торакальні та медіастинальні розлади: кашель, фарингіт, синусит, ринорея, риніт.

З боку нирок та сечовивідної системи: ниркова недостатність, зростання частоти розвитку інфекцій, ніктурія, поліурія, підвищення азоту сечовини, креатиніну.

З боку репродуктивної системи: зниження лібідо, зниження потенції.

З боку обміну речовин: глюкозурія, пітливість, зменшення маси тіла.

Часто – гіпокаліємія.

Нечасто – гіпонатріємія.

Рідко – гіпохлоремія.

Рідко – гіпомагніємія.

З боку скелетно-м'язової системи: рабдоміоліз.

Алергічні реакції: реакції гіперчутливості, головним чином з боку шкіри, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій, включаючи такі прояви: макулопапульозні висипи, пурпура, загострення системного червоного вовчака, ангіоневротичний набряк та/або кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса — Джонсона, фоточутливість, геморагічний васкуліт.

Гематологічні порушення: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, апластична анемія.

Загальні порушення: грипоподібний синдром, біль у грудній клітці; спині, інфекції, загострення системного червоного вовчака.

З боку репродуктивної системи.

Нечасто – еректильна дисфункція.

Опис окремих побічних реакцій.

У II та III фазах досліджень, у яких порівнювали індапамід 1.5 мг та 2,5 мг виявили дозозалежний вплив індапаміду на рівень калію у плазмі крові:

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

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла та вологості. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Хемофарм» АД.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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