



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
10.08.2018 р. № 1479
Реєстраційне посвідчення
№ UA/8867/01/01
№ UA/8867/01/02

Склад:

Діюча речовина: enalapril;

1 таблетка містить еналаприлу малеату у перерахуванні на 100% речовину 10 мг або 20 мг; допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; крохмаль прежелатинізований; магнію стеарат.

Лікарська форма.

Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, білого або майже білого кольору, з відбитком «10» (для дозування 10 мг) або з відбитком «20» (для дозування 20 мг) на одному боці.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні. Еналаприл. Код АТХ C09A A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

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

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, еналаприл також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту препарату залишається нез'ясованим. Механізм, завдяки якому еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язує із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування еналаприлу у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів в горизонтальному і вертикальному положенні без істотного збільшення частоти серцевого ритму.

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

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

У процесі гемодинамічних досліджень у пацієнтів, хворих на есенціальну гіпертензію, зниження артеріального тиску зазвичай супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без таких змін. Після застосування Еналаприлу зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість клубочкової фільтрації не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низьким вихідним рівнем клубочкової фільтрації цей рівень зазвичай підвищується.

Під час короткострокових клінічних досліджень у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього із хворобою нирок після застосування еналаприлу спостерігали зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі. При сумісному застосуванні з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Еналаприл щонайменше адитивні. Еналаприл може знизити або попередити розвиток тіазидіндукованої гіпокаліємії.

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

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

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Попередження) вивчали популяцію із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <35%). 4228 пацієнтів були рандомізовані в групу прийому плацебо (n = 2117) або еналаприлу (n = 2111). У групі плацебо у 818 пацієнтів розвинулася серцева недостатність або трапився летальний випадок (38,6%) порівняно з 630 у групі еналаприлу (29,8%) (зниження ризику на 29%, 95% ДІ, 21–36%, p <0,001). 518 пацієнтів у групі плацебо (24,5%) і 434 у групі еналаприлу (20,6%) померли або були госпіталізовані з причини виникнення або погіршення серцевої недостатності (зниження ризику на 20%, 95% ДІ; 9–30%, p < 0,001). У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (SOLVD Лікування) вивчали популяцію із симптомами застійної серцевої недостатності, пов'язаної із систолічною дисфункцією (фракція викиду < 35%). 25619 пацієнтів, які отримували звичайне лікування з приводу серцевої недостатності, були рандомізовані в групи плацебо (n = 1284) або еналаприлу (n = 1285). У групі плацебо сталося 510 летальних випадків (39,7%) порівняно з 452 у групі еналаприлу (35,2%) (зниження ризику на 16%, 95% ДІ, 5–26%, p = 0,0036). У групі плацебо сталася 461 серцево-судинна смерть порівняно з 399 у групі еналаприлу (зниження ризику на 18%, 95% ДІ, 6–28%, p < 0,002), в основному за рахунок зниження летальних випадків від прогресуючої серцевої недостатності (251 у групі плацебо і 209 у групі еналаприлу, зниження ризику на 22%, 95% ДІ, 6–35%). Менше пацієнтів померли або були госпіталізовані з приводу погіршення серцевої недостатності (736 у групі плацебо і 613 у групі еналаприлу, зниження ризику, 26%, 95% ДІ 18–34%, p < 0,0001). У цілому, в дослідженні SOLVD у пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка еналаприл знизив ризик інфаркту міокарда на 23% (95% ДІ 11–34%, p < 0,001) і знизив ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20% (95% ДІ, 9–29%, p < 0,001).

Клінічна фармакологія у дітей

Досвід застосування препарату дітям вказує на відсутність артеріальної гіпертензії обмежений. У процесі клінічного дослідження за участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до

16 років з масою тіла ≥20 кг і швидкістю клубочкової фільтрації >30 м²мл/хв/1,73м² пацієнти, які важили <50 кг, отримували 0,625; 2,5 або 20 мг еналаприлу на добу і пацієнти, які важили ≥50 кг, отримували 1,25; 5 або 40 мг еналаприлу на добу. Прийом еналаприлу 1 раз на добу зменшував нижнє значення артеріального тиску залежно від дози. Дозозалежний антигіпертензивний ефект еналаприлу був однаковий у всіх підгрупах (вік, стадія за Таннером, стать, раса). Однак найнижчі з досліджених доз, 0,625 мг і 1,25 мг, що відповідає в середньому 0,02 мг/кг 1 раз на добу, не забезпечили тривалого антигіпертензивного ефекту. Максимальна досліджена доза становила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних ефектів у дітей не відрізняється від таких у дорослих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, максимальна концентрація еналаприлу в сироватці крові досягається протягом 1 години після прийому внутрішньо. Ступінь всмоктування еналаприлу при прийомі таблеток становить приблизно 60%. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування перорального еналаприлу. Після всмоктування прийнятий внутрішньо еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітора АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально.

Ефективний період напіввиведення (T½) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

Розподіл

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

Біотрансформація

За винятком перетворення на еналаприлат, більше не існує жодного доказу значного метаболізму еналаприлу.

Виведення

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

Порушення функції нирок

У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40–60 мл/хв) АУС еналаприлату в стабільному стані була приблизно у 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) АУС збільшилася приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжувався, а час до стабільного стану сповільнювався (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії;
 - лікування клінічно вираженої серцевої недостатності;
 - профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 35%).
- Противоказання.**
- Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини препарату або до будь-якого іншого інгібітора АПФ;
 - наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ;
 - спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
 - пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) не слід застосовувати Еналаприл із препаратами, що містять аліскірен;
 - вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Гіпотензивна терапія

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

Калій/зберігаючі діуретики або добавки з калієм

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, триамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових заміників, 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 підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або 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»).

Літію сироватки крові

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

Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снودійні

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

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

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

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2, та антагоністів рецепторів ангіотензину II

Еналаприл

ENALAPRIL

або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію сироватки та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища оборотні.

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS)

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівня 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 пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі у пацієнтів із гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що діє на ренін-ангіотензин-альдостероновою системою. Не слід застосовувати Еналаприл з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Противоказання» 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 ауріотомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Інгібітору mTOR

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (наприклад, темсироліму, сіроліму, евероліму) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Симптоміметики

Симптоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Спиртне підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів із підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або із 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 препарату ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітора АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватися індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівня калію та артеріального тиску.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія

Симптоматичну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які отримують Еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, при обмеженні вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих із проносом 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 препаратом Еналаприл слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози еналаприлу та/або діуретика нагляд повинен бути особливою 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 еналаприлу не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини. У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або знизеним тиском еналаприл 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 знизити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або еналаприлом.

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; їхнього прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

Порушення функції нирок

Пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну. Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалося із застосуванням тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз артерії нирок, при своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність може бути оборотною, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.

У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричинював зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує ймовірність наявного стенозу артерії нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом артерії нирок або стенозом артерії єдиної

функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втраた функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним лікарським наглядом з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо прийому препарату Еналаприл пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Еналаприл.

Печінкова недостатність

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

Нейтропенія/агранулоцитоз

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

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. Еналаприлу, 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 Еналаприлом 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 летальні випадки через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів із хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу та це може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) і/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

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

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язується із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. також розділ «Протипоказання»). Сумісний прийом інгібіторів АПФ з інгібітором mTOR (наприклад, темсіролімус, сіролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку.

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

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускнуої здатності (наприклад, AN69®) і які застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивались анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглядати питання про застосування діалітичних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

Гіпогікемія

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, віком >70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових заміників, що містять калій; а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад, гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових заміників, що містять калій, пацієнтами з порушеннями функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи фатальні, аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважатись необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, нерегулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літіій

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* Рецептування інгібітора 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

Еналаприл містить лактозу, тому пацієнти з рідкіс-

ними спадковими порушеннями непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

Етнічні особливості

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним у зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у негроїдної раси пацієнтів можливо, через більшу розповсюдженість станів з низьким рівнем реніну серед інших рас, пацієнтів негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Інгібітори АПФ при застосуванні під час другого та третього триместрів вагітності можуть спричиняти фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом другого 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»).

Період годування груддю

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. При керуванні автотранспортом або іншими механізмами слід врахувати можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Вживання їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл. Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення препарату у дозі менше 10 мг слід застосовувати препарати еналаприлу з можливістю такого дозування.

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

Артеріальна гіпертензія

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Еналаприл приймають 1 раз на добу. 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. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижча, а початок лікування повинен відбуватися під наглядом лікаря.

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та ризику виникнення артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. При можливості лікування діуретиками слід припинити за 2–3 дні до початку лікування препаратом Еналаприл. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові.

Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу.

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності Еналаприл застосовується разом з діуретиками та, за необхідності, препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза Еналаприлу для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним контролем лікаря, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування Еналаприлом серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози – 20 мг, яку призначати одноразово або розділяти на два прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2–4 тижнів. Подібний терапевтичний режим ефективно зменшує показники летальності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за два прийоми.

Пропонована титрація дози Еналаприлу для пацієнтів із серцевою недостатністю/безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

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

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

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

Дозування при нирковій недостатності

Загалом повинен бути збільшений інтервал між прийомами еналаприлу і/або зменшене дозування препарату.

Стан нирок	Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв	Початкова доза, мг/день
Незначні порушення	30 < CrCL < 80 мл/хв	5–10 мг
Помірні порушення	10 < CrCL ≤ 30 мл/хв	2,5 мг
Виражені порушення. Зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі*	CrCL ≤10 мл/хв	2,5 мг у дні діалізу**

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

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

Пацієнти літнього віку

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

Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років Досвід клінічного застосування еналаприлу дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика», «Особливості застосування»). Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥50 кг. Еналаприл приймають 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимальної 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг – для пацієнтів із масою тіла ≥50 кг (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»). Еналаприл не рекомендований для новонароджених та дітей із рівнем клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² через відсутність даних.

Діти. Застосовувати дітям віком від 6 років. Еналаприл не рекомендований новонародженим і дітям із рівнем клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв/1,73 м² через відсутність даних.

Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування препарату у людини. Основними ознаками передозування, згідно з наявними даними, є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і співпадає з блокадою ренін-ангіотензинової системи, і ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електrolітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легень, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривогу та кашель. Рівні еналаприлу в плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу. Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти в горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузії ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендується заходи з елімінації еналаприлу малеату (наприклад, 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 життєвості, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час прийому еналаприлу, класифіковані за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

При застосуванні препарату Еналаприл у більшості випадків побічні ефекти незначні, мають тимчасовий характер і не вимагають відміни терапії.

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

З боку ендокринної системи: невідомо – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

Метаболічні порушення: нечасто – гіпогікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи і психіки: часто – депресія, головний біль; нечасто – сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертіго; рідко – розлади сну, аномальні сновидіння.

З боку органів зору: дуже часто – затуменання зору.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – запаморочення; часто – гіпотензія (включаючи ортостатичну іпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія; нечасто – ортостатична гіпотензія, тахікардія, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ «Особливості застосування»); рідко – синдром Рейно.

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

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

З боку гепатобіліарної системи: рідко – печінкова недостатність; гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатит, включаючи некроз; холестаз включаючи жовтяницю.

З боку шкіри та підшкірної тканини: часто – висипання, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»); нечасто – підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція; рідко – мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

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

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

З боку репродуктивної системи: нечасто – імпотенція; рідко – гінекомастія.

Загальні порушення та порушення умов введення: дуже часто – астенія; часто – підвищена втомлюваність; нечасто – м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту.

Зміни лабораторних показників: часто – гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові; нечасто – підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія; рідко – підвищення ферментів печінки, білірубіну в сироватці крові.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в паціі.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Дата останнього перегляду. 10.08.2018 р.