

From:

To:

Date: 2/10/2022 4:47:47 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛАПРИЛ
(ENALAPRIL)

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'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніновою 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 %). 2569 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 віком від 6 років з артеріальною гіпертензією 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 ($T_{1/2}$) 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 незмінений 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) AUC 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) AUC 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 кровообігу 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 %).

Протипоказання.

- 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 нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити 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 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»).

Літії 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/снодійні

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

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину 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 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-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Еналаприл з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушеннями 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 mTOR

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (наприклад, темсіролімус, сіролімус, еверолімус) може підвищувати ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Симпатоміметики

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

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском еналаприл може додатково 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 спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, 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).

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двобічним стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці. 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 нормальною 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'язують 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 перетинчастокрилик

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

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад, AN 69®) і які застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивались 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, 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 амilorиду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, 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 замінників, 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 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»).

Літії

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Комбінування інгібітора АПФ з 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 рідкісними 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: 2,5 мг/добу* за 1 прийом з 4 по 7 день: 5 мг/добу за 2 прийоми
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, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легень, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривогу та кашель. Рівні еналаприлату 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 інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлату 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 життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час прийому еналаприлу, класифіковані за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\,000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$), 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 – гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

З боку органів зору: дуже часто – затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи: дуже часто – запаморочення; часто – гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), 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; холестаза, 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 включав 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, білірубину 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 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ЭНАЛАПРИЛ (ENALAPRIL)

Состав:

действующие вещество: enalapril;

1 таблетка содержит эналаприла малеата в пересчете на 100 % вещество 10 мг или 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия гидрокарбонат; лактоза, моногидрат, крахмал кукурузный; крахмал прежелатинизированный; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, белого или почти белого цвета, с оттиском «10» (для дозировки 10 мг) или с оттиском «20» (для дозировки 20 мг) на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, монокомпонентные. Эналаприл. Код АТХ C09A A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Эналаприл – соль малеиновой кислоты эналаприла, производной двух аминокислот,

L-аланина и L-пролина.

Механизм действия

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – пептидиловая дипептидаза, которая катализирует конверсию ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизуется до эналаприлата, который ингибирует АПФ. Угнетение АПФ приводит к снижению уровня в плазме крови ангиотензина II, что приводит к увеличению активности ренина плазмы (угнетением отрицательной обратной связи между активностью ангиотензина II и высвобождением ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

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

Механизм, благодаря которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже в пациентов с низкорениновой гипертензией.

Применение эналаприла при артериальной гипертензии приводит к снижению артериального давления в пациентов в горизонтальном и вертикальном положении без существенного увеличения частоты сердечного ритма.

Симптоматическая постуральная гипотензия возникает редко. В некоторых пациентов достижение оптимального снижения артериального давления может потребовать нескольких недель терапии. Внезапная отмена эналаприла не ассоциировалась с быстрым повышением артериального давления.

Эффективное подавление активности АПФ обычно достигается через 2-4 часа после перорального приема разовой дозы эналаприла. Начало антигипертензивного действия обычно наблюдается через 1 час, а пиковое снижение артериального давления достигается через 4-6 часов после приема препарата. Продолжительность эффекта зависит от дозы. Но в случае применения в рекомендованных дозах антигипертензивный и гемодинамический эффекты сохранялись минимум в течение 24 часов.

В ходе гемодинамических исследований в пациентов с эссенциальной гипертензией снижение артериального давления обычно сопровождалось уменьшением периферического сопротивления артерий с увеличением сердечного выброса и незначительным ускорением сердечного ритма или без таких изменений. После применения Эналаприла обычно увеличивается почечный кровоток; скорость клубочковой фильтрации не изменяется. Признаков задержки натрия или воды не обнаружено. Однако в пациентов с низким исходным уровнем клубочковой фильтрации этот уровень обычно повышается.

При краткосрочных клинических исследованиях в пациентов с сахарным диабетом или без него с болезнью почек после применения эналаприла наблюдали уменьшение альбуминурии, экскреции с мочой IgG и общего протеина мочи.

При совместном применении с тиазидными диуретиками гипотензивные эффекты препарата Эналаприл минимум аддитивные. Эналаприл может снизить или предупредить развитие тиазидиндуцированной гипокалиемии.

В пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих сердечные гликозиды и диуретики, прием перорального или инъекционного препарата Эналаприл ассоциировался со снижением периферического сопротивления и давления крови. Сердечный выброс увеличивался, а частота сердечных сокращений (обычно увеличена в пациентов с сердечной недостаточностью) уменьшалась. Также снижалось давление в конечных легочных капиллярах.

Улучшалась переносимость физической нагрузки и уменьшалась тяжесть сердечной недостаточности, оценены по критериям NYHA (New York Heart Association). Эти эффекты сохранялись в течение длительного лечения.

В пациентов с легкой и умеренной сердечной недостаточностью эналаприл замедлял прогрессирование дилатации/увеличения миокарда и сердечной недостаточности, о чем свидетельствовали сниженные конечные диастолическое и систолическое объемы левого желудочка и улучшенная фракция выброса.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD Предупреждение) изучали популяцию с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка <35 %). 4228 пациентов были рандомизированы в группу приема плацебо (n = 2117) или эналаприла (n = 2111). В группе плацебо у 818 пациентов развилась сердечная недостаточность или произошел летальный случай (38,6 %) по сравнению с 630 в группе эналаприла (29,8 %) (снижение риска на 29 %, 95 % ДИ, 21-36 %, p < 0,001). 518 пациентов в группе плацебо (24,5 %) и 434 в группе эналаприла (20,6 %) умерли или были госпитализированы по причине возникновения или ухудшения сердечной недостаточности (снижение риска на 20 %, 95 % ДИ; 9-30 %, p < 0,001). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (SOLVD Лечение) изучали популяцию с симптомами застойной сердечной недостаточности, связанной с систолической дисфункцией (фракция выброса < 35 %). 2569 пациентов, получавших обычное лечение по поводу сердечной недостаточности, были рандомизированы в группы плацебо (n = 1284) или эналаприла (n = 1285). В группе плацебо произошло 510 летальных случаев (39,7 %) по сравнению с 452 в группе эналаприла (35,2 %) (снижение риска на 16 %, 95 % ДИ, 5-26 %, p = 0,0036). В группе плацебо произошла 461 сердечно-сосудистая смерть по сравнению с 399 в группе эналаприла (снижение риска на 18 %, 95 % ДИ, 6-28 %, p < 0,002), в основном за счет снижения смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности (251 в группе плацебо и 209 в группе эналаприла, снижение риска на 22 %, 95 % ДИ, 6-35 %). Меньше пациентов умерли или были госпитализированы по поводу ухудшения сердечной недостаточности (736 в группе плацебо и 613 в группе эналаприла, снижение риска, 26 %, 95 % ДИ 18-34 %, p < 0,0001). В целом, в исследовании SOLVD в пациентов с дисфункцией левого желудочка эналаприл снизил риск инфаркта миокарда на 23 % (95 % ДИ 11-34 %, p < 0,001) и снизил риск госпитализации по поводу нестабильной стенокардии на 20 % (95 % ДИ, 9-29 %, p < 0,001).

Клиническая фармакология в детей

Опыт применения препарата детям с 6 лет с артериальной гипертензией ограничен. В ходе клинического исследования с участием 110 детей с артериальной гипертензией от 6 до 16 лет с массой тела ≥ 20 кг и скоростью клубочковой фильтрации >30 м²мл/мин/1,73м² пациенты, которые весили <50 кг, получали 0,625; 2,5 или 20 мг эналаприла в сутки и пациенты, которые весили ≥ 50 кг, получали 1,25; 5 или 40 мг эналаприла в сутки. Прием эналаприла 1 раз в сутки уменьшал нижнее значение артериального давления в зависимости от дозы. Дозозависимый антигипертензивный эффект эналаприла был одинаковым во всех подгруппах (возраст, стадия по Таннеру, пол, раса). Однако низкие из исследованных доз, 0,625 мг и 1,25 мг, что соответствует в среднем 0,02 мг/кг 1 раз в сутки, не обеспечили длительного антигипертензивного эффекта. Максимальная исследованная доза составляла 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз в сутки. Профиль побочных эффектов в детей не отличается от таковых в взрослых пациентов.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема эналаприл быстро всасывается, максимальная концентрация эналаприла в сыворотке крови достигается в течение 1 часа после приема внутрь. Степень всасывания эналаприла при приеме таблеток составляет около 60 %. Наличие пищи в желудочно-кишечном тракте не влияет на всасывание перорального эналаприла. После всасывания принятый внутрь эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуетс до эналаприлата, мощного ингибитора АПФ. Максимальная концентрация эналаприлата в сыворотке крови наблюдается примерно через 4 часа после применения дозы эналаприла перорально.

Эффективный период полувыведения (T_{1/2}) эналаприлата после многократного перорального применения составляет 11 часов.

Распределение

В пределах всего диапазона терапевтических концентраций не более 60 % эналаприлата связывается с белками сыворотки.

Метаболизм

За исключением преобразования в эналаприлат, больше не существует ни одного доказательства значительного метаболизма эналаприла.

Выведение

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

Нарушение функции почек

В пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция к эналаприлу и эналаприлату. В пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC эналаприлата в стабильном состоянии была примерно в 2 раза больше, чем в пациентов с нормальной функцией почек, после введения 5 мг 1 раз в сутки. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) AUC увеличилась примерно в 8 раз. При этом уровне почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата продлевался, а время до стабильного состояния замедлялось (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

Клинические характеристики.

Показания.

- Лечение артериальной гипертензии;
- лечение клинически выраженной сердечной недостаточности;
- профилактика клинически выраженной сердечной недостаточности в пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (фракция выброса ≤ 35 %).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к эналаприлу, к любому вспомогательному веществу или к любому другому ингибитору АПФ;
- наличие в анамнезе ангионевротического отека, связанного с применением ингибиторов АПФ;
- наследственный или идиопатический ангионевротический отек;
- пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ < 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$) не следует применять Эналаприл с препаратами, содержащими алискирен;
- беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Гипотензивная терапия

Сопутствующий прием этих препаратов может усилить гипотензивный эффект эналаприла. Сопутствующий прием с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снизить артериальное давление.

Калийсберегающие диуретики или добавки с калием

Ингибиторы АПФ усиливают вызванную диуретиками потерю калия. Применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), а также применение пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, может привести к существенному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если приведенные выше средства показаны в связи с гипокалиемией, их следует применять

с осторожностью, регулярно определяя уровень калия в сыворотке крови

(см. раздел «Особенности применения»).

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предыдущее лечение диуретиками в высоких дозах может привести к снижению объема циркулирующей крови и повышению риска артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом (см. раздел «Особенности применения»). Гипотензивные эффекты можно уменьшить путем прекращения приема диуретика, увеличения объема потребления соли или если начать терапию с низкой дозы эналаприла.

Противодиабетические препараты

Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и противодиабетических препаратов (инсулина, пероральных гипогликемических средств) может вызвать снижение уровня глюкозы крови с риском развития гипогликемии. Этот феномен наиболее вероятный в течение первых недель совместного приема и в пациентов с почечной недостаточностью (см. разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»).

Литий сыворотки крови

При одновременном применении ингибиторов АПФ и лития сообщали об обратимом повышении уровня лития в сыворотке и токсичности. Одновременное применение ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков может дополнительно увеличить уровень лития в сыворотке и повысить риск интоксикации литием. Не рекомендуется прием эналаприла с литием, но если такая комбинация необходима для пациента, следует осуществлять тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови (см. раздел «Особенности применения»).

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные

Сопутствующий прием определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ингибиторы ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других антигипертензивных препаратов. Поэтому гипотензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ может быть ослаблен НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременный прием НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ вызывает аддитивный эффект на повышение калия сыворотки и может привести к нарушению функции почек. Обычно эти явления обратимы.

Изредка возможна острая почечная недостаточность, особенно в некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например, в пациентов пожилого возраста или пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови, включая тех, кто принимает диуретики). Поэтому такую комбинацию следует вводить с осторожностью пациентам с нарушениями функции почек. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и находиться под тщательным контролем функции почек в начале сопутствующей терапии и периодически в течение такого лечения.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS)

Двойная блокада (например, при добавлении ингибитора АПФ к антагонисту рецептора ангиотензина II) должна ограничиваться только отдельными случаями с тщательным контролем АД, функции почек и уровня электролитов. Во время нескольких исследований сообщалось, что в пациентов с установленными атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или диабетом с конечным поражением органов двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана с более высокой частотой артериальной гипотензии, обморочных состояний, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточностью) по сравнению с таковой при применении одного препарата, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Не следует применять Эналаприл с алискиреном пациентам с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы «Противопоказания» или «Особенности применения»).

Препараты золота

Изредка сообщалось о нитритоидных реакциях (симптомы, включающие отек лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию) в пациентов, которые

лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) и совместно ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Ингибиторы mTOR

Сопутствующий прием с ингибиторами mTOR (например, темсиролиму, сиролиму, эверолиму) может повышать риск возникновения ангионевротического отека (см. раздел «Особенности применения»).

Симпатомиметики

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ.

Алкоголь

Спиртное усиливает гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитики и β-блокаторы

Эналаприл можно безопасно применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитиками и β-блокаторами.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Сообщалось, что в пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением конечного органа сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с более высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата антагониста ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления.

Особенности применения.

Симптоматическая гипотензия

Симптоматическую гипотензию редко наблюдают в пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. В пациентов с артериальной гипертензией, получающих Эналаприл, симптоматическая гипотензия развивается чаще при гиповолемии, которая возникает, например, в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления соли, в пациентов, находящихся на гемодиализе, а также в больных с поносом или рвотой (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Симптоматическую гипотензию наблюдали и в пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью. Симптоматическая гипотензия развивалась чаще в пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высшие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек.

Таким пациентам лечение Эналаприлом следует начинать под наблюдением врача. При изменении дозы эналаприла и/или диуретика контроль должен быть особенно тщательным. Аналогичным образом следует вести наблюдение за пациентами с ишемической болезнью сердца, а также с заболеваниями сосудов мозга, в которых чрезмерное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.

При развитии артериальной гипотензии больному следует придать горизонтальное положение и, если необходимо, ввести внутривенно физиологический раствор. Транзиторная артериальная гипотензия при приеме эналаприла не является противопоказанием для дальнейшего приема, который можно продолжать обычно без осложнений после нормализации артериального давления путем восстановления объема жидкости.

В некоторых пациентов с сердечной недостаточностью с нормальным или пониженным давлением эналаприл может дополнительно снизить уровень артериального давления. Такая реакция на прием препарата является ожидаемой и обычно не является основанием для прекращения лечения. В случае, когда артериальная гипотензия становится резистентной к лечению, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или эналаприлом.

Аортальный или митральный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Как и все вазодилататоры, ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка и

обструкции пути оттока; их приема следует избегать в случае кардиогенного шока и гемодинамически значимой обструкции.

Нарушения функции почек

Пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин) начальную дозу эналаприла следует подбирать в соответствии с клиренсом креатинина (см. раздел «Способ применения и дозы») и далее - с ответом на лечение. Для таких пациентов стандартной медицинской практикой является регулярный контроль содержания калия и уровня креатинина.

О нарушении функции почек сообщали в связи с приемом эналаприла, что главным образом наблюдалось в пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или заболеванием почек, включая стеноз артерии почек. При своевременном выявлении и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с терапией эналаприлом, обычно носит обратимый характер.

В некоторых пациентов с гипертензией, в которых не было обнаружено заболевание почек до начала лечения, эналаприл совместно с диуретиками вызывал обычно незначительное и преходящее повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке крови. В таких случаях может потребоваться снижение дозы и/или отмена диуретика. Эта ситуация повышает вероятность имеющегося стеноза артерии почек (см. раздел «Особенности применения»: Реноваскулярная гипертензия).

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск артериальной гипотензии и почечной недостаточности, когда пациенты с двусторонним стенозом артерий почек или стенозом артерии единственной функционирующей почки лечатся ингибиторами АПФ. Потеря функции почек возможна уже при минимальных изменениях уровня креатинина в сыворотке. Таким пациентам лечение следует начинать малыми дозами под тщательным врачебным наблюдением с осторожным титрованием и мониторингом функции почек.

Трансплантация почки

Нет опыта по приему препарата Эналаприл пациентами, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано лечение препаратом Эналаприл.

Печеночная недостаточность

Редко ингибиторы АПФ ассоциировались с синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует к мгновенному некрозу печени и (иногда) летальному исходу. Механизм этого синдрома остается невыясненным. Пациенты, которые принимают ингибиторы АПФ и в которых развивается желтуха или заметно повышение ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и находиться под соответствующим медицинским наблюдением.

Нейтропения/агранулоцитоз

В пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. В пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения возникала редко. Эналаприл назначают очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопурином или прокаинамидом, или при комбинации этих усложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. В некоторых из этих пациентов развивались серьезные инфекции, которые иногда не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, а пациенты должны сообщать о любом проявлении инфекции.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При применении ингибиторов АПФ, в т.ч. Эналаприла, были описаны единичные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, который возникал в разные периоды лечения. В этих случаях следует немедленно прекратить лечение Эналаприлом и установить постоянное наблюдение за пациентом, чтобы убедиться в полном исчезновении симптомов. Только после этого наблюдения можно прекратить. Даже тогда, когда происходит отек только языка без нарушения дыхания, пациенты могут потребовать удлиненного наблюдения, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальном случае через ангионевротический отек гортани или отек языка. В случае, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, особенно в пациентов с хирургическими вмешательствами на дыхательных путях в анамнезе, может развиваться обструкция дыхательных путей. Когда является привлечение языка, глотки или гортани в процесс и это может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно начать соответствующую терапию, которая может включать подкожное введение раствора адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или меры по обеспечению проходимости дыхательных путей.

В представителей негроидной расы, принимавших ингибиторы АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас. Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, который не связывают с применением ингибиторов АПФ, могут иметь повышенный риск его возникновения и при лечении ингибитором АПФ (см. также раздел «Противопоказания»).

Совместный прием ингибиторов АПФ с ингибитором mTOR (например, темсиролиму, сиролиму, эверолиму) может повышать риск возникновения ангионевротического отека.

Анафилактические реакции во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых

Иногда в пациентов, получавших ингибиторы АПФ во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых, развивались анафилактические реакции, которые могли быть угрожающими для жизни пациентов. Подобных реакций можно избежать, если до начала гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

Анафилактические реакции в течение афереза липопротеидов низкой плотности

Редко в пациентов, принимавших ингибиторы АПФ в течение афереза липопротеидов низкой плотности с декстрана сульфатом, возникали анафилактические реакции, которые представляли угрозу жизни. Таких реакций можно избежать путем временного прекращения приема ингибиторов АПФ перед каждым аферезом.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

В пациентов, находящихся на диализе с использованием мембран высокой пропускной способности (например, AN 69®) и которые применяют одновременно ингибитор АПФ, иногда развивались анафилактические реакции. Поэтому для таких пациентов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении диализных мембран другого типа или гипотензивного средства другой группы.

Гипогликемия

Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные противодиабетические препараты или инсулин и которые начинают терапию ингибитором АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в первые несколько месяцев совместного применения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Кашель

Сообщалось о возникновении кашля при лечении ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный устойчивый характер и прекращается после отмены препарата. Кашель вследствие лечения ингибитором АПФ необходимо учитывать при дифференциальной диагностике кашля.

Проведение хирургических операций/анестезия

Во время больших хирургических операций или при анестезии с применением препаратов, которые вызывают гипотензию, эналаприл блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному освобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, которую можно объяснить этими механизмами взаимодействия, она корректируется путем увеличения объема жидкости.

Гиперкалиемия

Во время лечения ингибиторами АПФ, включая эналаприл, в некоторых пациентов наблюдалось повышение уровня калия в крови. Риск возникновения гиперкалиемии повышен в пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек в возрасте >70 лет, с сахарным диабетом, преходящими состояниями, в частности обезвоживанием, острой сердечной декомпенсацией, метаболическим ацидозом и сопутствующим приемом калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида); при использовании пищевых добавок или

солевых заменителей, содержащих калий; а также в пациентов, принимающих другие препараты, которые могут вызвать повышение калия в крови (например, гепарин). В частности, прием калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, пациентами с нарушениями функции почек может привести к значительному повышению уровня калия в крови. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, иногда фатальные, аритмии. Если одновременный прием эналаприла и любого из вышеупомянутых препаратов считается необходимым, их следует применять с осторожностью, регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Литий

Обычно комбинация лития и эналаприла не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функции почек, уровня калия и артериального давления (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лактоза

Эналаприл содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными нарушениями непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны принимать этот препарат.

Этнические особенности

Как и другие ингибиторы АПФ, эналаприл менее эффективен в снижении артериального давления в пациентов негроидной расы, чем в пациентов других рас, возможно, из-за большей распространенности состояний с низким уровнем ренина среди пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Препарат не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют забеременеть. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению в беременных.

Ингибиторы АПФ при применении во время второго и третьего триместров беременности могут вызывать фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации костей черепа) или неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если прием ингибиторов АПФ происходил в течение второго триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое обследование почек и черепа.

За новорожденными, матери которых принимали ингибиторы АПФ, нужно тщательно наблюдать с целью выявления в них артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания», «Особенности применения»).

Период кормления грудью

Ограниченные фармакокинетические данные свидетельствуют об очень низкой концентрации препарата в грудном молоке (см. раздел «Фармакокинетика»). Хотя такие концентрации и считаются клинически незначимыми, применение препарата Эналаприл не рекомендуется во время кормления грудью недоношенных и новорожденных в первые несколько недель после рождения, поскольку существует гипотетический риск эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также из-за недостаточного опыта в этом вопросе. В случае старших младенцев применение препарата Эналаприл в период кормления грудью может рассматриваться, если лечение необходимо для матери, а за ребенком будут наблюдать

относительно появления каких-либо побочных эффектов.

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

При управлении автотранспортом или другими механизмами следует учитывать возможное развитие головокружения или повышенной утомляемости.

Способ применения и дозы.

Прием пищи не влияет на всасывание таблеток Эналаприл. Поскольку таблетка не делится, в случае назначения препарата в дозе менее 10 мг следует применять препараты эналаприла с возможностью такого дозирования.

Дозировку нужно подбирать индивидуально в соответствии с состоянием каждого пациента (см. раздел «Особенности применения») и реакцией артериального давления в ответ.

Артериальная гипертензия

Доза препарата составляет от начальной 5 мг до максимальной 20 мг в зависимости от степени артериальной гипертензии и состояния пациента (см. ниже). Эналаприл принимают 1 раз в сутки. При артериальной гипертензии легкой степени начальная доза составляет 5-10 мг. В пациентов с очень активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (например, с реноваскулярной гипертензией, нарушением солевого и/или жидкостного баланса, декомпенсацией сердечной функции или тяжелой артериальной гипертензией) возможно чрезмерное снижение артериального давления после приема начальной дозы. Таким пациентам рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже, а начало лечения должно проходить под наблюдением врача.

Предварительное лечение высокими дозами диуретиков может привести к дефициту жидкости и риску возникновения артериальной гипотензии в начале терапии эналаприлом. Для таких пациентов рекомендуется начальная доза 5 мг или ниже. По возможности, лечение диуретиками следует прекратить за 2-3 дня до начала лечения препаратом Эналаприл. Следует контролировать функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

Обычная поддерживающая доза – 20 мг 1 раз в сутки. Максимальная поддерживающая доза составляет 40 мг в сутки.

Сердечная недостаточность/бессимптомная дисфункция левого желудочка

Для лечения клинически выраженной сердечной недостаточности Эналаприл применяется вместе с диуретиками и, при необходимости, препаратами наперстянки или бета-блокаторами. Начальная доза Эналаприла для пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью или бессимптомной дисфункцией левого желудочка составляет 2,5 мг, при этом применение препарата необходимо проводить под тщательным врачебным контролем для того, чтобы установить первичное влияние препарата на артериальное давление. В случае отсутствия эффекта или после соответствующей коррекции симптоматической гипотензии, возникшей в начале лечения Эналаприлом сердечной недостаточности, дозу следует постепенно повышать до обычной поддерживающей дозы – 20 мг, которую назначают однократно или разделяют на два приема в зависимости от того, что лучше переносит пациент. Подбор дозы рекомендуется осуществлять в течение 2-4 недель. Подобный терапевтический режим эффективно уменьшает показатели летальности пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью. Максимальная доза составляет 40 мг в сутки в два приема.

Предлагаемые титрации дозы Эналаприла для пациентов с сердечной недостаточностью/бессимптомной дисфункцией левого желудочка

Неделя	Доза, мг/сутки
Неделя 1	с 1 по 3 день: 2,5 мг/сутки* за 1 прием с 4 по 7 день: 5 мг/сутки за 2 приема
Неделя 2	10 мг/сутки за 1 или 2 приема
Неделя 3 та 4	20 мг/сутки за 1 или 2 приема

* С осторожностью следует применять препарат пациентам с нарушениями функции почек или тем, кто принимает диуретики (см. раздел «Особенности применения»).

Как до, так и после начала лечения Эналаприлом следует осуществлять тщательный контроль артериального давления и функции почек (см. раздел

«Особенности применения»), поскольку сообщалось о артериальной гипотензии и (более редко) дальнейшей почечной недостаточности. Пациентам, которые принимают диуретики, по возможности следует уменьшить дозу до начала лечения Эналаприлом. Развитие артериальной гипотензии после начальной дозы эналаприла не означает, что гипотензия будет сохраняться при длительном лечении, но не свидетельствует о необходимости прекращения приема препарата. Следует также контролировать содержание калия в сыворотке крови и функцию почек.

Дозирования при почечной недостаточности

В общем должен быть увеличен интервал между приемами эналаприла и/или уменьшено дозирование препарата.

Состояние почек	Клиренс креатинина (CrCl)(мл/мин)	Начальная доза (мг/сут)
Незначительные нарушения	$30 < \text{CrCL} < 80$ мл/мин	5-10 мг
Умеренные нарушения	$10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/мин	2,5-5 мг
Выраженные нарушения. Обычно такие больные находятся на гемодиализе *	$\text{CrCL} \leq 10$ мл/мин	2,5 мг в дни диализа**

* См. «Особенности применения» Пациенты, находящиеся на гемодиализе.

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

Пациенты пожилого возраста

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

Дети с артериальной гипертензией с 6 лет

Опыт клинического применения эналаприла детям с артериальной гипертензией ограничен (см. разделы «Фармакодинамика», «Фармакокинетика», «Особенности применения»). Детям, которые могут глотать таблетки, дозу следует назначать индивидуально, в соответствии с состоянием пациента, реакцией артериального давления в ответ на лечение и массой тела пациента.

Рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 5 мг – для пациентов с массой тела ≥ 50 кг. Эналаприл принимают 1 раз в сутки. Дозировку следует корректировать в зависимости от потребностей до максимальной – 20 мг в сутки для пациентов с массой тела от 20 до 50 кг и 40 мг – для пациентов с массой тела ≥ 50 кг (см. разделы «Особенности применения» и «Дети»).

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

Дети. Применяют детям с 6 лет. Эналаприл не рекомендован новорожденным и детям с уровнем клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² из-за отсутствия данных.

Передозировка.

Существуют ограниченные данные о передозировке препарата в человека. Основными признаками передозировки, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и совпадает с блокадой ренин-ангиотензиновой системы, и ступор. Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторами АПФ, могут включать циркуляторный шок, электролитный дисбаланс, почечную недостаточность, гипервентиляцию легких, тахикардию, учащенное сердцебиение, брадикардию, головокружение, тревогу и кашель. Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, которые достигаются при приеме терапевтических доз, по сообщениям, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла.

Для лечения передозировки рекомендуются внутривенные инфузии изотонического раствора. При появлении артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение. Можно рассмотреть необходимость инфузий ангиотензина II и/или внутривенного введения катехоламинов. Если препарат был принят недавно, рекомендуются меры по элиминации эналаприла малеата (например, искусственная рвота,

промывание желудка, прием абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприлат может быть удален из системного кровообращения путем гемодиализа (см. раздел «Особенности применения»: пациенты, находящиеся на гемодиализе). При брадикардии, которая резистентна к терапевтическим средствам, показана терапия с помощью кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать важные показатели жизнедеятельности, концентрации электролитов и уровень креатинина в сыворотке крови.

Побочные реакции.

Побочные эффекты, которые могут возникнуть во время приема эналаприла, классифицированы по частоте: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10\ 000$), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным). При применении препарата Эналаприл в большинстве случаев побочные эффекты незначительны, носят временный характер и не требуют отмены терапии.

Со стороны системы крови: нечасто – анемия (включая апластическую и гемолитическую); редко – нейтропения, снижение гемоглобина, снижение гематокрита, тромбоцитопения, агранулоцитоз, угнетение костного мозга, панцитопения, лимфаденопатия, аутоиммунные болезни.

Со стороны эндокринной системы: неизвестно – синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения: нечасто – гипогликемия (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы и психики: часто – депрессия, головная боль; нечасто – спутанность сознания, сонливость, бессонница, нервозность, парестезии, вертиго; редко – расстройства сна, аномальные сновидения.

Со стороны органов зрения: очень часто – затуманивание зрения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – головокружение; часто – артериальная гипотензия (включая ортостатическую гипотензию), синкопе, боль за грудиной, нарушение ритма, стенокардия, тахикардия; нечасто – ортостатическая гипотензия, тахикардия, инфаркт миокарда или инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения давления в пациентов с высоким риском (см. раздел «Особенности применения»); редко – синдром Рейно.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – кашель; часто – одышка; нечасто – ринорея, боль в горле и охриплость, бронхоспазм/астма; редко – легочные инфильтраты, ринит, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония.

Со стороны пищеварительного тракта: очень часто – тошнота; часто – диарея, абдоминальная боль, изменение вкуса; нечасто – кишечная непроходимость, панкреатит, рвота, диспепсия, запор, анорексия, раздражение желудка, сухость во рту, пептические язвы; редко – стоматит/афтозные язвы, глоссит; очень редко – ангионевротический отек кишечника.

Со стороны гепатобиллиарной системы: редко – печеночная недостаточность, гепатит гепатоцеллюлярный или холестатический; гепатит, включая некроз; холестаз, включая желтуху.

Со стороны кожи и подкожной ткани: часто – сыпь, повышенная чувствительность/ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани (см. раздел «Особенности применения»); нечасто – повышенное потоотделение, зуд, крапивница, алопеция; редко – мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, пемфигус, эритродермия.

Сообщалось о развитии сложного симптомокомплекса, который включал некоторые или все из таких проявлений как: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит, артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), эозинофилия и лейкоцитоз. Как побочные реакции могут также возникать сыпь, фотосенсибилизация и другие реакции со стороны кожи.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – нарушения функции почек, почечная недостаточность, протеинурия; редко – олигурия.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто – импотенция; редко – гинекомастия.

Общие нарушения и нарушения условий введения: очень часто – астения; часто – повышенная утомляемость; нечасто – мышечные судороги, приливы, звон в ушах, ощущение дискомфорта.

Изменения лабораторных показателей: часто – гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в сыворотке крови; нечасто – повышение уровня мочевины в крови, гипонатриемия; редко – повышение ферментов печени, билирубина в сыворотке крови.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

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

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.