ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛАПРИЛ-АСТРАФАРМ
(ENALAPRIL-ASTRAPHARM)

Склад:
діюча речовина: enalapril;
1 таблетка містить Еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг або 20 мг;
допоміжні речовини:
для таблеток по 10 мг: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат; барвник «Азорубін» (кармоїзин) (Е 122);
для таблеток по 20 мг: лактоза, моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 10 мг: таблетки рожевого кольору з вкрапленнями більш інтенсивного забарвлення, плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою;
таблетки по 20 мг: таблетки білого кольору плоскоциліндричної форми зі скошеними краями і рискою.

Фармакотерапевтична група.
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні.
Код АТХ С09А А02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Еналаприл-Астрафарм (еналаприлу малеат)– сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.
Механізм дії
Ангіотензинперетворювальний фермент – 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 крові (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-Астрафарм також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту препарату залишається нез'ясованим.
Механізм, завдяки якому Еналаприл-Астрафарм знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл-Астрафарм може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніновою гіпертензією.
Застосування Еналаприлу-Астрафарм у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях 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-Астрафарм 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. Але у разі застосування у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти зберігалися щонайменше протягом 24 годин.
У ході досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай

супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування Еналаприлу-Астрафарм зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації зазвичай не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими вихідними рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні зазвичай підвищувалися.
У пацієнтів з цукровим діабетом або без нього з хворобою нирок після застосування еналаприлу спостерігалося зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі.
При сумісному прийомі з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Еналаприл-Астрафарм щонайменше адитивні. Еналаприл-Астрафарм може знизити або попередити розвиток тіазид-індукованої гіпокаліємії.
У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом перорального або ін'єкційного препарату Еналаприл-Астрафарм 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 з 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.
Клінічна фармакологія у дітей
Досвід застосування дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У ході досліджень за участю дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥20 кг і швидкістю клубочкової фільтрації >30 мл/хв/1,73м^2 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.

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 внутрішньо становить приблизно 60 %. Наявність їжі у травному тракті не впливає на всмоктування перорального Еналаприлу-Астрафарм. Після всмоктування прийнятий внутрішньо еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітору АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально.
Ефективний період напіввиведення Еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.
Розподіл
У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій не більше 60 % еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.
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) площа під кривою «концентрація-час» (AUC) еналаприлату в стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) AUC збільшувалася приблизно у 8 разів. При цьому рівні

ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану сповільнюється (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 з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 35 %).

Протипоказання.
Підвищена чутливість до Еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини чи до будь-якого іншого інгібітору АПФ.
Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.
Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
Вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
Не слід застосовувати Еналаприл-Астрафарм з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м^2).

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 чи якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.
Протидіабетичні препарати
Повідомлялося, 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 для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).
Літій
При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомлялося про оборотні підвищення рівня літію в сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів 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 (ЦОГ-2-інгібітори), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензинуII або інгібіторів АПФ може бути ослаблений НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

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

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

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Були повідомлення, 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 гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що впливає на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Еналаприл-Астрафарм з аліскіреномпацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Протипоказання» та «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.

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь посилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням 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 інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватися ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Особливості застосування.

Симптоматична гіпотензія

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігалась у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують Еналаприл-Астрафарм, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідоктерапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див.

розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).
Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування Еналаприлом-Астрафарм слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози Еналаприлу-Астрафарм та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.
При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі Еналаприлу-Астрафарм 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-Астрафарм може додатково зменшити 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-Астрафарм.
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; їхньоприйому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.
Порушення функції нирок
Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та надалі – з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.
Про порушення функції нирок повідомлялось у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.
У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові 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 двостороннім стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним наглядом лікаря з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.
Трансплантація нирки
Немає досвіду щодо прийому препарату Еналаприл-Астрафарм пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом Еналаприл-Астрафарм.
Печінкова недостатність
Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) до 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 інгібітору 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 розвивалися 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.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т. ч. Еналаприлу-Астрафарм, 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-Астрафарм і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього спостереження можна припинити. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинутися обструкція дихальних шляхів. Коли набряк поширюється на язик, глотку або гортань, що може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

У пацієнтів 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»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих

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

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності

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

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалізних 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 спостерігалося підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів з нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком від 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 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 порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні, аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Літій

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

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

Лактоза

Еналаприл-Астрафарм містить лактозу, і тому пацієнти з рідкими спадковими порушеннями непереносимості галактози, недостатністю лактази чи синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат. Еналаприл-Астрафарм містить менше ніж 200 мг лактози у таблетці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат протипоказано застосовувати вагітним жінками або жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування слід негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності внаслідок прийому інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності непереконливі; однак невелике підвищення ризику не можна виключити. Крім випадків, коли продовження прийому препарату вважається необхідним, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію із встановленим профілем безпеки для прийому у перод вагітності. При виявленні вагітності прийом інгібіторів АПФ потрібно негайно припинити та, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування.

Інгібітори АПФ при застосуванні у II та III триместрах 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 II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок та черепа.

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

Годування груддю

Обмежені дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначущими, застосування препарату Еналаприл-Астрафарм

не рекомендується у період годування груддю недоношених та немовлят у перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід у цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування препарату Еналаприл-Астрафарм 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 та іншими механізмами.
При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги можливий розвиток запаморочення або підвищеної втомлюваності.

Спосіб застосування та дози.
Прийом їжі не впливає на всмоктування таблеток Еналаприл-Астрафарм. Оскільки таблетка не ділиться, у разі призначення препарату у дозі менше 5 мг застосовують 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-Астрафарм 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 нижче, а початок лікування повинен проходити 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-Астрафарм. 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-Астрафарм слід застосовувати разом з діуретиками та, за необхідності, препаратами наперстянки або β-блокаторами. Початкова доза Еналаприлу-Астрафарм для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним медичним контролем для того, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування Еналаприлом-Астрафарм серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку призначають одноразово або розподіляють на 2 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 2 прийоми.

Пропонована титрація дози Еналаприлу-Астрафарм 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 з порушенням функції нирок або тим, хто приймає діуретики (див. розділ «Особливості застосування»).

Як до, так і після початку лікування Еналаприлом-Астрафарм слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»), оскільки повідомлялося про артеріальну гіпотензію та (більш рідко) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, у разі можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Еналаприл-Астрафарм. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози Еналаприлу-Астрафарм не означає, що гіпотензія буде зберігатися 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 (КК), мл/хв	Початкова доза, мг/добу
Незначні порушення	30 < КК < 80 мл/хв	5-10 мг

Помірні порушення
10 < КК £ 30 мл/хв
2,5 мг

КК ≤ 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 застосування Еналаприлу-Астрафарм дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакодинаміка», «Фармакокінетика»).
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 до50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥50 кг. Еналаприл-Астрафарм приймають 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).
Еналаприл-Астрафарм не рекомендований для новонароджених та дітей з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2 через відсутність даних.

Діти.
Застосовуютьдітям віком від 6 років.
Еналаприл-Астрафармне рекомендований новонародженим і дітям з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2 через відсутність даних.

Передозування.
Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Основними ознаками передозування, згідно з наявними даними, є виражена артеріальна гіпотензія, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і збігається з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність 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 IIта/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлу малеату (такі як штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»*пацієнти, які перебувають на гемодіалізі*).При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

Побічні реакції.
При застосуванні Еналаприлу-Астрафарм у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.
З боку системи крові: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну), нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.
З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.
Метаболічні порушення: гіпоглікемія(див. розділ «Особливості застосування»).
*З боку нервової системи і психіки.*запаморочення, депресія, головний біль, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертиго,розлади сну, аномальні сновидіння.
З боку органів зору: затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудниною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда чи інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком, феномен Рейно.
З боку дихальної системи: кашель, задишка, ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма, легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.
З боку травного тракту: нудота, діарея, абдомінальний біль, зміна смаку, кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, стоматит/афтозні виразки, глосит, ангіоневротичний набряк кишечнику.
З боку гепатобіліарної системи: печінкова недостатність; гепатоцелюлярний чи холестатичний гепатит; гепатит, включаючи некроз; холестаз (включаючи жовтяницю).
З боку шкіри: висипання, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція, множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний 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), еозинофілія і лейкоцитоз. Як побічні ефекти можуть також виникати висипання, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.
З боку сечовидільної системи: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія.
З боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія.
Загальні порушення: астенія, підвищена втомлюваність, м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.
Лабораторні показники: гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія, підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.

Термін придатності. 3 роки.

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 у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.
ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходженнявиробника та адреса місця провадження його діяльності.
Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.