

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАП®

(ENAP®)

Склад:

діюча речовина: еналаприлу малеат;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг еналаприлу малеату

допоміжні речовини: таблетки по 2,5 мг і 5 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, тальк, магнію стеарат;

таблетки по 10 мг і 20 мг: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, тальк, магнію стеарат, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для таблеток по 20 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 2,5 мг: круглі двоопуклі таблетки білого кольору зі скошеним краєм;

таблетки 5 мг: круглі плоскі таблетки білого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку;

таблетки 10 мг: круглі плоскі таблетки червонувато-коричневого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку, з вкрапленнями білого кольору на поверхні та у масі таблетки;

таблетки 20 мг: круглі плоскі таблетки світло-оранжевого кольору зі скошеним краєм і насічкою з одного боку, з вкрапленнями білого кольору на поверхні та у масі таблетки.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензивну систему. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Код АТХ С09А А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм дії

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

АПФ є ідентичним до кінінази ІІ. 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 з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Застосування лікарського засобу Енап® 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 лікарського засобу Енап® 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 гемодинамічних 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 збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими початковими рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні зазвичай підвищувалися.

Під час короткострокових клінічних досліджень у пацієнтів з цукровим діабетом або без нього з хворобою нирок після застосування еналаприлу спостерігали зменшення альбумінурії, екскреції із сечею IgG і загального протеїну сечі.

При сумісному прийомі з тіазидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату Енап® щонайменше адитивні. Еналаприл може зменшити або попередити розвиток тіазид-індукованої гіпокаліємії.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом перорального або ін'єкційного препарату Енап® 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 легневих 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 маси міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили знижені кінцевий діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка та покращена фракція викиду.

Антигіпертензивна терапія лікарським засобом Енап® веде до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка зі збереженням систолічної функції лівого шлуночка.

Є обмежений досвід з ефективності та безпеки застосування дітям з артеріальною гіпертензією віком від 6 років. У клінічне дослідження було залучено 110 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до 16 років з масою тіла ≥ 20 кг та зі швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 5 мл/сек/1,73 м². Діти масою < 50 кг застосовували 0,625 мг або 2,5 мг, або 20 мг еналаприлу 1 раз на добу, та діти масою ≥ 50 кг приймали 1,25 мг або 5 мг, або 40 мг еналаприлу 1 раз на добу. Зниження артеріального тиску залежало від дози; ефект був однаковим у всіх підгрупах дозування (за віком, стадією Теннера, статтю, расою). Результати дослідження вказують на те, що найнижчі дози 0,625 мг та 1,25 мг, відповідаючи середній дозі 0,02 мг/кг на добу, не передбачають терапевтичної ефективності. Максимальна доза становила 0,58 мг/кг (40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних явищ у дітей не відрізнявся від профілю у дорослих пацієнтів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Еналаприл швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту з появою пікових концентрацій у сироватці протягом 1 години. Об'єм абсорбції становить приблизно 60 %, на абсорбцію вживання їжі не впливає.

Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, сильного інгібітору АПФ. Пікові концентрації еналаприлату в сироватці крові з'являються через 4 години після перорального прийому дози еналаприлу. Ефективний період напіввиведення для акумуляції еналаприлату після багаторазового дозування еналаприлу становить 11 годин. В осіб з нормальною функцією нирок концентрації еналаприлату в сироватці крові у стабільному стані досягаються через 4 дні лікування.

Розподіл

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

Метаболізм

Після всмоктування еналаприл швидко гідролізується з утворенням активної речовини еналаприлату, потужного інгібітору АПФ.

Виведення

Еналаприлат виводиться головним чином через нирки. Головними компонентами в сечі є еналаприлат, що нараховує 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 легкою та середньою формами ниркової недостатності (кліренс креатиніну 0,6 -1 мл/сек) AUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну 0,5 мл/сек) AUC збільшилась приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану затримується. Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 1,03 мл/сек.

Діти та підлітки

Фармакокінетичне дослідження багаторазового дозування було проведено з участю 40 пацієнтів хлопчиків та дівчат віком від 2 місяців до 16 років, як страждають на артеріальну гіпертензію, які щоденно перорально застосовували 0,07 мг/кг-0,14 мг/кг еналаприлу малеату. Не було жодної різниці за фармакокінетичними параметрами еналаприлату у дітей порівняно з даними у дорослих. Дані вказували на збільшення AUC (нормалізованої до дози на масу тіла) зі збільшенням віку; однак збільшення AUC не спостерігалось, коли дані були нормалізовані за площею поверхні тіла. У стабільному стані середній ефективний період напіввиведення для акумуляції еналаприлату становить 14 годин.

Годування груддю

Після введення однократної пероральної дози 20 мг п'ятьом жінкам після пологів середній піковий рівень еналаприлу у грудному молоці становив 1,7 мкг/л (діапазон 0,54-5,9 мкг/л) через 4 - 6 годин після дозування. Середній піковий рівень еналаприлату становив 1,7 мкг/л (діапазон 1,2-2,3 мкг/л); піки досягалися у різний час протягом 24-годинного періоду. Використовуючи дані про пікові рівні у грудному молоці, підраховане максимальне споживання немовлям, який знаходиться лише на грудному годуванні, становило б приблизно 0,16 % материнської дози, скоригованої за масою. Жінки, які приймали перорально еналаприл 10 мг щодобово протягом 11 місяців, мали пікові рівні еналаприлу у молоці 2 мкг/л через 4 години після прийому дози, а пікові рівні еналаприлату 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому дози. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, виміряного у грудному молоці протягом 24-годинного періоду, становила відповідно 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока. Рівні еналаприлату у молоці не можна було визначити (< 0,2 мкг/л) через 4 години після введення одноразової дози еналаприлу 5 мг одній матері та 10 мг двом матерям; рівні еналаприлу не були визначені.

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 або до будь-яких інших інгредієнтів препарату, або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).
- ☐ Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ.
- ☐ Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- ☐ Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- ☐ Не слід застосовувати Енап® з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Калійзберігаючі діуретики, добавки з калієм

Інгібітори АПФ можуть посилювати спричинену калійзберігаючими діуретиками гіперкаліємію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амilorиду), 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.

Інші антигіпертензивні препарати

Поєднання еналаприлу з іншими антигіпертензивними засобами може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково зменшити артеріальний тиск.

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»).

Літій сироватки крові

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли 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 ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений нестероїдними протизапальними засобами, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2-інгібітори, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ 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 знаходитись під ретельним контролем функцій нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

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

«Особливості застосування»).

Препарати золота

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

Симпатоміметики

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

Алкоголь

Алкоголь підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β -блокатори

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

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину

Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням 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

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, 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 лікарським засобом Енап[®] слід починати під наглядом лікаря. При зміні дози препарату 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 лікарського засобу Енап[®] 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 Енап[®] 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 зменшити 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; їхньому прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози») 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 із 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 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 імовірність 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 лікарським наглядом з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

Трансплантація нирки

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

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 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 при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з 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, 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 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 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) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів. У представників негроїдної раси, які застосовували інгібітори АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язується із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. 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 можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

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

Гіпоглікемія

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

Кашель

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

Проведення хірургічних операцій/анестезія

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

Гіперкаліємія

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

Расова приналежність

Еналаприл, як і інші інгібітори АПФ, менш ефективно знижує АТ у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж в осіб інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у плазмі крові таких хворих.

Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів

Енап® містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, лактозного дефіциту Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Інгібітори АПФ протипоказано застосовувати вагітним, або жінкам, які планують вагітність (див. розділи «Протипоказання»).

Пацієток, які планують завагітніти, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

Епідеміологічні висновки відносно ризику тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності не є однозначними; однак не можна виключати невеликого підвищення ризику. Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, ретроградну ретардацію окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

При призначенні еналаприлу необхідно інформувати пацієнтку відносно потенційної шкоди для плода. У випадках, якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався у період вагітності, слід проводити періодичні ультразвукові обстеження для оцінки інтраамніотичного простору. Однак як лікарям, так і пацієнтам необхідно знати про те, що олігоамніон може розвинутиися вже після появи у плода необоротних ушкоджень.

Якщо застосування інгібіторів АПФ відбулося у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок ембріона та черепа ембріона.

Немовлятам, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на предмет артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати крізь плаценту, можна частково вивести з організму новонародженого шляхом перитонеального діалізу; теоретично його можна вивести шляхом обмінного переливання крові, хоча немає досвіду щодо проведення останньої процедури.

Годування груддю

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно не значущими, застосування препарату Енап® 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 Енап® 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 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 Енап®. 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 2,5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Енап® приймати 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. У разі можливості лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом Енап®. Для пацієнтів, які не можуть припинити прийом діуретиків перед початком лікування лікарським засобом Енап®, початкова доза становить 2,5 мг препарату у вигляді одноразової дози. 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 одноразово або поділена на два прийоми.

Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності еналаприл застосовувати разом з діуретиками та, у разі необхідності, з препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза лікарського засобу Енап® для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним лікарським 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 серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку приймати одноразово або розділяти на два прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Дозір 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.

Пропоноване титрування 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 з порушенням 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) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, у разі можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Енап®. 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

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід подовжити інтервали між прийомами еналаприлу та/або зменшити дози.

Стан нирок	Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв	Початкова доза, мг/добу
Незначні порушення функції	$30 < \text{CrCL} < 80$ мл/хв	5-10 мг
Помірні порушення функції	$10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/хв	2,5 мг
Виражені порушення. Зазвичай такі хворі знаходяться на гемодіалізі	$\text{CrCL} \leq 10$ 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 лікарського засобу Енап® 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 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг. Енап® приймати 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла ≥ 50 кг (0,58 мг препарату/кг маси тіла) (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).

Енап® не рекомендований для новонароджених та дітей з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² через відсутність даних.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Енап® не рекомендований новонародженим і дітям з рівнем гломерулярної фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м² 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 у 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 (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.

З боку системи крові та лімфатичної системи

– анемія (включаючи апластичну та гемолітичну), нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

З боку ендокринної системи

– синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та травлення

– гіпоглікемія у пацієнтів, хворих на діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або інсулін.

З боку нервової системи та психічні порушення

– головний біль, депресія, сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезія, вертиго, аномальні сновидіння, порушення сну.

З боку органів зору

- затуманення зору.

З боку серцево-судинної системи

- запаморочення, артеріальна гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок сильної гіпотензії у пацієнтів з підвищеним ризиком, біль за грудниною, порушення серцевого ритму, стенокардія, тахікардія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда або церебрально-васкулярний інсульт, можливо, вторинний при надмірній артеріальній гіпотензії у пацієнтів з високим ризиком, феномен Рейно.

З боку органів дихання, грудної клітини та середостіння

- кашель, задишка, ринорея, біль у горлі та захриплість, фарингіт, бронхоспазм/астма, інфільтрат легень, риніт, алергійний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

З боку шлунково-кишкового тракту

- нудота, діарея, абдомінальний біль, зміна смаку, непрохідність кишечника, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунку, сухість у роті, пептичні виразки, стоматит/афтозні виразки, глосит, ангіоневротичний набряк шлунково-кишкового тракту при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

- печінкова недостатність, гепатит – гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатонекроз, холестаза, включаючи жовтяницю.

З боку шкіри та підшкірних тканин

- висип, підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція, почервоніння шкіри обличчя, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсикодермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про комплекс симптомів, який включав деякі або всі з таких проявів, як: гарячка, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ, еозинофілія та лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

- порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія.

З боку статеві системи та молочних залоз

- імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення та порушення умов введення

- астенія, підвищена втомлюваність, спазми у м'язах, 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.

Ці зміни зазвичай оборотні і нормалізуються після припинення застосування еналаприлу. З часу застосування препарату в широкій клінічній практиці повідомлялося про окремі випадки нейтропенії, тромбоцитопенії, пригнічення функції кісткового мозку, коли не можна було виключити зв'язок із застосуванням лікарського засобу Енап®.

Якщо матимуть місце тяжкі побічні реакції, то лікування слід припинити.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 2,5 мг, або 5 мг, або 20 мг: 10 таблеток у блістері; 2 блістери у картонній коробці.

Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блістері; 2 або по 6, або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.