

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Енап[®] 20 HL
(Енап[®] 20 HL)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить еналаприлу малеату 20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;
допоміжні речовини: натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі плоскі таблетки білого кольору зі скошеним краєм та насічкою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Еналаприл і діуретики. Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Енап[®] 20 HL є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

Еналаприлу малеат

Ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – це пептидилова дипептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня у плазмі крові ангіотензину II, що веде до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного оборотного зв'язку при вивільненні реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту у терапевтичних ефектах еналаприлу залишається невідомою. У той час як механізм, за яким еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє основну роль у регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією.

Гідрохлоротіазид – це сечогінний та антигіпертензивний засіб, що підвищує активність реніну плазми крові.

Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Антигіпертензивні ефекти двох компонентів є адитивними і, як правило, тривають 24 години. Хоча один еналаприл проявляє гіпотензивну дію навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією, одночасне застосування з гідрохлоротіазидом у таких пацієнтів призводить до більшого зниження артеріального тиску. Компонент еналаприлу у препараті, як правило, послабляє зменшення калію, спричинене прийомом гідрохлоротіазиду.

Фармакокінетика.

Еналаприлу малеат.

Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується, досягаючи максимальних концентрацій у сироватці крові протягом 1 години. Базуючись на показнику виведення з сечею, об'єм абсорбції еналаприлу при пероральному застосуванні становить приблизно 60-70 %.

Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту. Максимальні концентрації еналаприлату у сироватці крові досягаються через 3-4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Виводиться еналаприл головним чином нирками. Основними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. За винятком перетворення в еналаприлат ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові

характеризується пролонгованою термінальною фазою, що, імовірно, пов'язано зі зв'язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважний стан концентрацій еналаприлату у сироватці крові досягається на 4-й день перорального застосування еналаприлу. Ефективний напівперіод кумуляції еналаприлату після багатократного перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Прийом їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об'єм абсорбції і гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

Гідрохлоротіазид

При моніторингу рівнів у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення із плазми крові становив 5,6-14,8 години. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Еналаприл/гідрохлоротіазид. Одночасне багатократне застосування еналаприлу і гідрохлоротіазиду незначним чином або взагалі не впливає на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до окремих її компонентів, що застосовуються одночасно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших препаратів, що є похідними сульфонамідів.
- Підвищена чутливість до будь-якого іншого інгібітору АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаним із попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, а також спадковим або ідіопатичним ангіоневротичним набряком.
- Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен. Цукровий діабет або порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) або печінки.
- Анурія.
- Резистентна до лікування гіпокаліємія чи гіперкаліємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності та 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.

Інші антигіпертензивні препарати. Додаткові ефекти можуть виникати, коли еналаприл застосовувати одночасно з іншими антигіпертензивними препаратами.

Комбінація еналаприлу малеату та β-адреноблокаторів, метилдопи або блокаторів кальцієвих каналів покращує ефективність зниження артеріального тиску.

Гангліоблокатори або адреноблокатори у комбінації з еналаприлом слід застосовувати тільки за умови ретельного спостереження стану пацієнта.

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.

Літій. Діуретики або інгібітори АПФ знижують нирковий кліренс літію і підвищують ризик виникнення літійової токсичності, тому одночасне застосування не рекомендовано. Слід ознайомитися з інструкцією на препарат літію перед його застосуванням.

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 препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу і неселективні НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків та або інших антигіпертензивних препаратів. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад, пацієнти літнього віку або пацієнти з дегідратацією, включаючи тих, хто отримує лікування діуретиками), які застосовують НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2, одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію в сироватці крові та подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність. Такі ефекти, як правило, оборотні. Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись 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 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, діючого на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Енап® 20 НЛ з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

Недеполяризуючі м'язові релаксанти. Тіазиди можуть посилювати сприйнятливості до тубокурарину.

При застосуванні вказаних нижче препаратів може виникати взаємодія з тіазидними діуретиками.

Алкоголь, барбітурати або наркотичні аналгетики можуть потенціювати розвиток ортостатичної гіпотензії.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біперіден). Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунку біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

Притидіабетичні препарати (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін). На тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у зміні дозування. Енап® 20 НЛ застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

Карбамазепін. З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний та біологічний моніторинг.

Смоли коlestираміну і коlestиполу – абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується у присутності аніонно-обмінних смол. Разова доза препарату коlestирамінової або коlestиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

Кортикостероїди, АКТГ – посилюється втрата електролітів, зокрема гіпокаліємія.

Пресорні аміни (наприклад ефінефрин) – можливе послаблення відповіді на дію пресорних амінів, але недостатньо виражене для того, щоб їх застосування було протипоказаним.

Симпатоміметики. Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

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

Інгібітори простагландин-синтази – у деяких пацієнтів їх застосування може зменшувати діуретичні, натрійуретичні та антигіпертензивні ефекти діуретиків.

Препарати золота – поодинокі нітроїдні реакції (симптоми, що включають набряк обличчя, нудоту, блювання та гіпотензію, спостерігались у пацієнтів, які лікувались ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротималат) та еналаприлом.

Подовження інтервалу QT (прокаїнамід, аміодарон, соталол). Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові. Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймає одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії шлуночків:

- антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, сотало, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (бепридил, цизаприд, дієманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галафантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, венкамін для внутрішньовенного введення).

Кортикостероїди, АКТГ: може призвести до активізації виснаження електроліту, зокрема гіпокаліємії з тіазидними діуретиками.

Калійуретичні діуретики (наприкла, фуросемід), карбеноксолон. Гідрохлоротіазид може збільшити втрату калію і/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад адреналін). Ефект таких препаратів може бути зменшений.

Цитостатики (наприклад циклофосфамід, метотрексат). Тіазиди можуть зменшити екскрецію нирок при використанні цитостатичних препаратів і посилити їх мієлосупресивні ефекти.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При тривалому прийомі НПЗП може зменшитися сечогінний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефекти діуретиків.

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 супроводжуватись ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон, алопуринол)

Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшені дози пробенециду чи сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Метилдопа. Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

Глікозиди наперстянки. Спричинені тіазидом гіпокаліємія чи гіпомагніємія можуть сприяти розвитку аритмій, зумовлених препаратами наперстянки.

Солі кальцію. Тіазидні діуретики підвищують рівень кальцію в сироватці крові за рахунок зменшення його виведення. Якщо необхідне призначення кальційвмісних харчових добавок, слід здійснювати моніторинг рівня кальцію в сироватці і відповідно до нього коригувати дозу кальцію.

Йодовмісні контрастні засоби. У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз водовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення водовмісних препаратів.

Амфотерицин В (для парентерального введення), стимулюючи проносні засоби гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Бета-блокатори та діазоксид. Одночасне застосування ті азидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

Амантадин. Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів спричинених амантадином.

Особливості застосування.

Артеріальна гіпотензія та електролітний/водний дисбаланс. Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної артеріальної гіпотензії. 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 слід починати під наглядом лікаря.

Пацієнтів слід обстежувати стосовно клінічних ознак водного та електролітного дисбалансу, таких як дегідратація, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіпомагніємія або гіпокаліємія, що можуть виникати внаслідок діареї або блювання. У таких пацієнтів слід періодично перевіряти рівні електролітів у сироватці крові.

Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском Енап®20 НЛ 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 препаратом.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин натрію хлориду. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням до застосування наступних доз препарату. Лікування препаратом Енап®20 НЛ можна розпочинати лише після ефективної нормалізації об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску, а терапія може бути відновлена у зменшених дозах або з використанням кожного з компонентів препарату окремо.

Аортальний 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. Тіазиди можуть бути недоречними для застосування пацієнтам із порушенням функції нирок, а також неефективними при значеннях кліренсу креатиніну ≤ 30 мл/хв або нижче (тобто помірної тяжкості та тяжкі порушення функції нирок).

Енап®20 НЛ не слід призначати пацієнтам із порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), доки добір окремих компонентів препарату не вкаже на те, що необхідні дози для даного пацієнта присутні у даному комбінованому препараті.

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ознак існуючого захворювання нирок при одночасному застосуванні еналаприлу і діуретика виникає, як правило, незначне та тимчасове підвищення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові. У таких випадках Енап®20 НЛ слід відмінити.

Лікування Енапом®20 НЛ може бути відновлене у зменшених дозах або із застосуванням кожного з компонентів препарату окремо.

Реноваскулярна гіпертензія. У деяких пацієнтів із двостороннім стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалася підвищення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, що зазвичай є оборотним при відміні препарату. Терапія таких пацієнтів повинна бути розпочата під пильним медичним спостереженням з малих доз, ретельного титрування і моніторингу функції нирок.

Захворювання печінки. Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестази, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з важкою печінковою недостатністю.

Хірургія/анестезія. У пацієнтів, яким проводять обширні хірургічні втручання або анестезію із застосуванням засобів, що спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприл може блокувати утворення ангіотензину II внаслідок компенсаторного вивільнення реніну. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, що пояснюється подібним механізмом, її можна коригувати шляхом збільшення об'єму циркулюючої крові.

Метаболічні та ендокринні ефекти. Терапія тіазидами може призводити до погіршення толерантності до глюкози. Може знадобитися коригування дози або застосування антидіабетичних засобів, включаючи інсулін.

Тіазиди можуть знижувати виведення кальцію з сечею, а також спричинити періодичне і незначне підвищення рівнів кальцію у сироватці крові. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням дослідження функції парашитовидних залоз.

Підвищення рівнів холестерину і тригліцеридів може бути пов'язаним з лікуванням тіазидними діуретиками; однак при застосуванні препарату Енап®20 НЛ, що містить дозу 12,5 мг, повідомлялося про мінімальні ефекти або їх відсутність.

Терапія тіазидами може призвести до розвитку гіперурикемії та/або подагри у певних пацієнтів. Однак еналаприл може посилювати виведення сечової кислоти із сечею, що ослаблює гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, включаючи еналаприлу малеат, рідко повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Такі реакції можуть виникати у будь-який час протягом лікування. У таких випадках слід негайно припинити застосування препарату і встановити відповідне спостереження за станом пацієнта, щоб переконатися у повному зникненні симптомів перед випискою пацієнта. Навіть у випадках, коли спостерігається лише набряк язика без респіраторного дистресу, необхідне тривале спостереження стану пацієнта, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатньо.

Рідко повідомлялося про летальні випадки через ангіоневротичний набряк, що супроводжувався набряком гортані або язика. У випадках, коли набряк язика, голосової щілини або гортані може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно провести відповідну терапію, що може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для підтримання прохідності дихальних шляхів.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати вищий ризик виникнення ангіоневротичного набряку під час застосування інгібітора АПФ. У пацієнтів, які застосовують тіазиди, реакції гіперчутливості можуть виникати незалежно від наявності в анамнезі алергії або бронхіальної астми. При застосуванні тіазидів повідомлялося про загострення або активацію перебігу системного червоного вовчака.

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

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик. У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилик, рідко виникали загрозливі для життя анафілактоїдні реакції. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітору АПФ перед початком проведення десенсибілізації.

Пацієнти, яким проводять гемодіаліз. Застосування препарату Енап® 20 НЛ протипоказане пацієнтам, яким необхідне проведення гемодіалізу при нирковій недостатності. Про анафілактичні реакції повідомлялося у пацієнтів, які перебували на діалізі із використанням високопроникних мембран (наприклад AN 69®) і одночасно застосовували інгібітори АПФ. Стосовно таких пацієнтів слід вирішити питання про застосування іншого типу мембран для діалізу або антигіпертензивного препарату іншого класу.

Кашель. Повідомлялося про виникнення кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ. Як правило, кашель непродуктивний, стійкий, що зникає після припинення терапії. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференціальному діагнозі кашлю.

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 порушенням 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»).

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»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ЛПНЩ. У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом, рідко виникали загрозливі для життя анафілактоїдні реакції. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітору АПФ перед кожним проведенням аферезу.

Пацієнти літнього віку. Ефективність і переносимість еналаприлу малеату і гідрохлоротіазиду, що застосовуються одночасно, подібні як у пацієнтів літнього віку, так і у молодших дорослих пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Трансплантація нирки

Немає досвіду щодо прийому препарату Енап®20 НЛ пацієнтами, які недавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом.

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 у разі 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.

У теплу пору року у пацієнтів з набряками може виникати *гіпонатріємія* за рахунок розрідження крові. На тлі терапії тіазидами може маніфестувати *латентний цукровий діабет*.

Антидопінговий тест

Препарат містить гідрохлоротіазид, що може давати позитивний результат в антидопінговому тесті.

Особливі попередження щодо неактивних компонентів препарату.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами, непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

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

Еналаприл

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності внаслідок прийому інгібіторів АПФ протягом першого триместру вагітності непереконливі; однак невелике підвищення ризику не можна виключити. Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативну антигіпертензивну терапію лікарськими засобами із встановленим профілем безпеки для застосування під час вагітності. При встановленні вагітності і прийом інгібіторів АПФ потрібно негайно припинити та, якщо необхідно, розпочати альтернативне лікування.

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

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

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

Гідрохлоротіазид

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у період I триместру, обмежений. Даних, отриманих з досліджень на тваринах, недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. При застосуванні у II та III триместрах вагітності гідрохлоротіазид за рахунок своєї фармакологічної дії може порушити фетоплацентарний кровообіг і зумовлювати жовтяницю у плода або у новонароджені дитини, електролітний дисбаланс і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не можна застосовувати для лікування набряків, артеріальної гіпертензії чи преeklampsії у вагітних, оскільки замість сприятливого впливу на перебіг захворювання він підвищує ризик зменшення об'єму плазми та погіршує матковоплацентарний кровообіг.

Гідрохлоротіазид не слід використовувати для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у вагітних. Гідрохлоротіазид не можна застосовувати у період вагітності.

Годування груддю

Еналаприл

Обмежені фармакокінетичні дані свідчать про дуже низькі концентрації у грудному молоці (див. розділ «Фармакокінетика»). Хоча такі концентрації і вважаються клінічно незначними, застосування препарату Енап®20 НЛ не рекомендується під час годування груддю недоношених та немовлят в перші кілька тижнів після народження, оскільки існує гіпотетичний ризик ефектів з боку серцево-судинної системи та нирок, а також через недостатній досвід в цьому питанні. У випадку старших немовлят застосування препарату Енап®20 НЛ у період годування груддю може розглядатись, якщо лікування необхідне для матері, а за дитиною будуть спостерігати щодо появи будь-яких побічних ефектів.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко; його застосування у період годування груддю протипоказане. Якщо його використання вкрай необхідне, годування груддю необхідно припинити.

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

Слід пам'ятати, що іноді можуть мати місце запаморочення та підвищена втомлюваність, які можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем та іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу призначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від його стану.

Таблетки слід приймати внутрішньо цілими, під час або після їди, запиваючи рідиною. Препарат необхідно приймати в один і той же час протягом кожного дня. Якщо своєчасний прийом таблетки пропущено, то її слід прийняти якомога скоріше, але не приймати, якщо до наступного прийому залишилось декілька годин. У цьому випадку треба зачекати та прийняти лише дозу за розкладом. Не можна приймати дві дози одночасно.

Артеріальна гіпертензія

Призначати по 1 таблетці 1 раз на добу. Максимальна доза становить 2 таблетки 1 раз на добу.

Попереднє лікування діуретиками

Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку застосування препарату Енап® 20 НЛ. Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникати на початку лікування Енап® 20 НЛ; частіше артеріальна гіпотензія спостерігається у пацієнтів із порушенням водного або сольового балансу внаслідок попереднього застосування діуретиків.

Дозування при порушенні функції нирок

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними у пацієнтів із порушеннями функції нирок і є неефективними при кліренсі креатиніну від 30 мл/хв і нижче або з рівнем креатиніну в сироватці крові менш, ніж 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл) (тобто при помірному або вираженому порушенні функції нирок).

Пацієнтам із кліренсом креатиніну у діапазоні від > 30 до < 80 мл/хв препарат Енап® 20 НЛ можна застосовувати тільки після попереднього підбору доз кожного із компонентів.

Рекомендована початкова доза еналаприлу maleату, що застосовується окремо, при легкому порушенні функції нирок становить від 5 до 10 мг.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Запропоновані заходи включають: провокування блювання, якщо препарат було прийнято нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу maleат. Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою ренин-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркулярний шок, електролітний дисбаланс, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, запаморочення, тривожність та кашель. Рівні еналаприлу 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 еналаприлату. При появі артеріальної гіпертензії можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення 0,9 % розчину натрію хлориду. Еналаприл може бути виведений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора.

Гідрохлоротіазид. Найчастішими ознаками та симптомами є прояви гіпокаліємії, гіпохлоремії, гіпонатріємії і дегідратації внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувати препарат дігіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви серцевої аритмії. Також проявами передозування може бути тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були запаморочення і підвищена втомлюваність, що зазвичай зникали при зниженні дози і рідко вимагали відміни препарату.

Іншими побічними реакціями (1-2 %) були: м'язові судоми, нудота, астения, ортостатичні ефекти, включаючи артеріальну гіпотензію; головний біль, кашель та імпотенцію.

У ході контрольованих досліджень та постмаркетингового спостереження дещо рідше виникали наступні побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: синкопе, неортостатична гіпотензія, пальпітація, тахікардія, біль у грудній клітці.

З боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит, діарея, блювання, диспепсія, абдомінальний біль, пептичні виразки, метеоризм, запор.

З боку нервової системи/психіки: безсоння, сонливість, парестезії, запаморочення, вертиго, втомлюваність, нездужання, нервозність.

З боку органів дихання: диспное, алергічний альвеоліт.

З боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона, висипання, свербіж, посилена пітливість, діафорез.

Інші: парез (внаслідок гіпокаліємії) порушення функції нирок, ниркова недостатність, зниження лібідо, сухість у роті, афтозні виразки, подагра, шум у вухах, артралгія, протеїнурія.

Повідомлялося про симптомокомплекс, що може включати кілька або всі наступні симптоми: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит і артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла (АНА), збільшення ШОЕ, еозинофілія, лейкоцитоз. Можуть виникати висипання, фоточутливість або інші дерматологічні реакції.

Реакції гіперчутливості: рідко повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже рідко повідомлялося про інтестинальний ангіоневротичний набряк при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, включаючи еналаприл.

Дані лабораторних тестів.

Вплив на результати наступних лабораторних показників:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові;
- через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функцій парашитовидних залоз, тому перед обстеженням оцінки їх функції лікування препаратом слід припинити.

Повідомлялося про гіперглікемію, гіперурикемію і гіпокаліємію. Спостерігалися підвищення рівня азоту, сечовини крові та креатиніну сироватки крові, підвищення рівня печінкових ферментів та/або білірубину у сироватці крові. Ці симптоми, як правило, носять зворотний характер при відміні препарату Енап® 20 НЛ. Відзначалися випадки гіперкаліємії, гіпохлоремічного алкалозу, гіпомагніємії, гіперкальціємії, підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів крові.

Повідомлялося про зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, а також про зменшення кількості тромбоцитів і лейкоцитів, рідко – про нейтропенію, тромбоцитопенію, пригнічення функції кісткового мозку, але причинний зв'язок із застосуванням препарату Енап® 20 НЛ не встановлений.

Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні окремих компонентів препарату і можуть бути потенційними побічними ефектами препарату Енап® 20 НЛ.

Еналаприл. Ілеус, печінкова недостатність, гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит, депресія, сплутаність свідомості, розлади сну, порушення сну, легеневі інфільтрати, бронхоспазм/астма, біль у горлі та охриплість голосу, порушення серцевого ритму, стенокардія, інфаркт міокарда або інсульт (можливо, внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику), феномен Рейно, ринорея, фоточутливість, алопеція, дермія, еритродермія, зміна смакових відчуттів, анорексія, нечіткість зору, кропив'янка, анафілактичний шок, лімфаденопатія, аутоімунні порушення, стоматит, глосит, олгурия, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, пухирчатка, гіпонатріємія, синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, нудота, ортостатична гіпотензія, астения, м'язові судоми, апластична та гемолітична анемія, гіпоглікемія, подразнення шлунку, печінковий некроз, холестаза.

Гідрохлоротіазид. Анорексія, аритмія, подразнення шлунку, жовтяниця (внутрішньопечінкова, холестатична), печінковий неркоз, холестаза, холецистит, гіалоденіт, ксантопісія, лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична та гемолітична анемія, пурпура, фоточутливість, гарячка, кропив'янка, некротизуючий ангіїт (васкуліт), респіраторний дистрес (включаючи пневмонію і набряк легень), інтерстиціальний нефрит, анафілактична реакція, токсичний епідермальний некроліз, глюкозурія; електролітний дисбаланс, включаючи гіпонатріємію, неспокій, спазми м'язів, судоми, дезорієнтація, зміни настрою, транзиторне порушення зору; відчуття спраги, гіпоглікемія, зниження глюкозо толерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету, статеві розлади, виснаження; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіперурикемія, що може провакувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 10 таблеток у блістері; по 2, або по 3, або по 6, або по 10 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.