

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**30.04.14 № 294**  
**Регістраційне посвідчення**  
**№ UA/0702/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.07.2018 № 1309**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕНАЛОЗИД® 12,5**  
**(ENALOSID 12,5)**

**Склад:**

*діючі речовини:* еналаприл; гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить: еналаприлу малеату у перерахуванні на 100 % речовину – 10 мг, гідрохлоротіазиду в перерахуванні на 100 % речовину – 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон, кальцію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або білого з кремовим відтінком кольору, з плоскою поверхнею, фаскою і рискою або без риски.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ та діуретики.

Код АТХ С09В А02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Еналозид® 12,5 є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

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. 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 інгібітору 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, і 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.***

Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), а також спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк. Тяжка ниркова (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або печінкова недостатність. Анурія. Симптомна гіперурикемія (подагра). Гіперчутливість до інших препаратів, що є похідними сульфонамідів. Стеноз ниркових артерій. Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкальціємія. Рефрактерна гіпонатріємія. Під час проведення гемодіалізу.

Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Не слід застосовувати з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Еналаприлу малеат та гідрохлоротіазид

*Інші антигіпертензивні препарати.* Одночасне застосування цих препаратів може посилювати гіпотензивний ефект еналаприлу та гідрохлоротіазиду. Одночасне застосування з

нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знижувати артеріальний тиск.

*Літій.* Повідомлялося про зворотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування тiazидних діуретиків може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію, якщо застосовувати інгібітор АПФ.

Застосування препарату Еналозид® 12,5 одночасно з препаратами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація є необхідною, потрібно ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2,* можуть послаблювати антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ, ефекти діуретиків та/або інших антигіпертензивних препаратів. З цієї причини антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів АПФ або діуретиків може бути ослаблений при застосуванні НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект відносно збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти, як правило, зворотні.

Рідко може розвинутихся ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з ослабленою функцією нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують лікування діуретиками). Тому таку комбінацію препаратів слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ослабленою функцією нирок.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).* Подвійна блокада РААС при застосуванні блокаторів ангіотензинових рецепторів, інгібіторів АПФ або прямих інгібіторів реніну (наприклад, аліскірен) асоціюється з підвищеним ризиком виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та зміни функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або з ураженням органів-мішеней при цукровому діабеті порівняно з монотерапією. Слід ретельно контролювати артеріальний тиск, функцію нирок і рівні електролітів у пацієнтів, які отримують Еналозид® 12,5 та інші препарати, що впливають на РААС. Пацієнтам із цукровим діабетом не можна призначати одночасно з аліскіреном препарат Еналозид® 12,5. Слід уникати застосування аліскірену одночасно з Еналозидом® 12,5 пацієнтам з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.)

#### Еналаприлу малеат

*Калійзберегаючі діуретики або добавки калію.* Інгібітори АПФ знижують втрати калію, індуковані застосуванням діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), добавки калію або замінники солі, які містять калій, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо показано одночасне застосування таких препаратів через гіпокаліємію, лікування необхідно проводити з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові.

*Діуретики (тіазидні або петльові діуретики).* Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призводити до дегідратації та ризику розвитку гіпотензії на початку лікування еналаприлом. Гіпотензивний ефект можливо послабити шляхом відміни діуретика, збільшенням об'єму рідини в організмі або збільшенням споживання солі.

*Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні.* Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску.

*Препарати золота.* Повідомлялося про виникнення нітроїдних реакцій (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

*Симпатоміметики.* Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Алкоголь.* Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

*Антидіабетичні препарати.* Епідеміологічні дослідження вказують на те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних засобів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні препарати та  $\beta$ -блокатори.* Еналаприл можна з обережністю застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітичними засобами та  $\beta$ -адреноблокаторами.

#### Гідрохлоротіазид

*Недеполяризуючі м'язові релаксанти.* Тіазиди можуть посилювати сприйнятливості до тубокурарину та посилювати міорелаксуючий ефект.

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

*Алкоголь, барбітурати або наркотичні аналгетики.* Можуть потенціювати розвиток ортостатичної гіпотензії.

*Антидіабетичні препарати (пероральні засоби та інсулін).* Може бути необхідним коригування дози антидіабетичного препарату, оскільки сумісне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів може спричинити зниження рівня глюкози в крові.

На тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. Може виникнути потреба у зміні дозування. Метформін застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої обумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

*Інші антигіпертензивні засоби.* Адитивний ефект.

*Літій.* Діуретики зменшують нирковий кліренс літію і значно підвищують ризик зумовленої літієм токсичності. Одночасний прийом цих препаратів не рекомендується.

*Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).* Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшенні дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

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

*Смоли колестираміну та колестиполу.* Абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується у присутності аніонно-обмінних смол. Разова доза препарату колестирамінової або колестиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

*Збільшення інтервалу QT (хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол).* Збільшується ризик виникнення поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует».

*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 гіперурікемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

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

*Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у сироватці крові.* Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у сироватці (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та наступних препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу

(шлуночкову тахікардію) (у тому числі деякі антиаритмічні засоби), оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії:

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

**Солі кальцію.** Тіазидні діуретики підвищують рівень кальцію у сироватці крові за рахунок зменшення його виведення. Якщо необхідне призначення кальцієвмісних харчових добавок, слід здійснювати моніторинг рівня кальцію у сироватці та відповідно до нього корегувати дозу кальцію.

**Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів.** Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції парашитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

**Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКГГ та стимулюючі проносні засоби.** Гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу та неселективні НПЗП.** При одночасному прийомі НПЗП можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлоротіазиду та посилювати його вплив на рівень калію у сироватці крові.

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

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

**Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбеноксолон.** Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

**Пресорні аміни (наприклад, адреналін).** Тіазиди можуть знизити реакцію у відповідь на пресорні аміни, але недостатньо для того, щоб виключати супутній прийом.

**Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат).** Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть зменшити виведення цитотоксичних лікарських засобів через нирки та посилити їхні мієлосупресивні ефекти.

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

### **Особливості застосування.**

#### **Еналаприлу малеат та гідрохлоротіазид**

**Артеріальна гіпотензія та електролітний/водний дисбаланс.** Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. Симптоматична гіпотензія частіше виникає у пацієнтів з порушеннями водного балансу, які застосовують Еналозид® 12,5 наприклад, внаслідок терапії діуретиками, дієти з обмеженим вживанням солі, діареї та блювання. Для таких пацієнтів потрібно регулярно, через певні інтервали часу,

визначати рівні електролітів у сироватці крові. Особливу увагу слід приділити лікуванню пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Симптоматична гіпотензія спостерігалась у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Частіше симптоматична гіпотензія розвивалася у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування слід починати під наглядом лікаря, а також ретельно спостерігати за станом пацієнта при зміні дози препарату та/або діуретика. Це також стосується лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця та цереброваскулярними захворюваннями, оскільки значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда чи інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії потрібно покласти пацієнта на спину та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно інфузійно фізіологічний розчин натрію хлориду. Тимчасова гіпотензія не є протипоказанням до подальшого застосування препарату. Якщо після нормалізації об'єму циркулюючої крові виникає підвищення артеріального тиску, терапія може бути відновлена у звичайних дозах.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю та з нормальним або зниженим тиском може додатково зменшитись рівень артеріального тиску. Такий ефект прогнозований і не є підставою для припинення лікування. У випадках, коли гіпотензія стає симптоматичною, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або препаратом.

*Порушення функції нирок.* Повідомлялося про розвиток ниркової недостатності, пов'язаної з застосуванням еналаприлу, що спостерігалось переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркової артерії. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з застосуванням еналаприлу, як правило, оборотня. Еналозид® 12,5 не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <80 мл/хв >30 мл/хв), поки доза еналаприлу при титрації не досягне дозування у даному препараті.

При терапії еналаприлом у поєднанні з діуретиком у деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без будь-яких ознак захворювання нирок до початку лікування виникало підвищення вмісту сечовини і креатиніну в крові. У таких випадках лікування Еналозидом® 12,5 потрібно припинити, а також розглянути питання про можливий стеноз ниркової артерії.

*Гіперкаліємія.* Комбінація еналаприлу та діуретика у низьких дозах може спричинити виникнення гіперкаліємії.

*Літій.* Супутній прийом еналаприлу та літію зазвичай не рекомендується.

#### Еналаприлу малеат

*Аортальний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Інгібітори АПФ (як і всі інші вазодилататори) слід застосовувати з обережністю пацієнтам з обструкцією клапана та шляхів відтоку з лівого шлуночка. Застосування інгібіторів АПФ необхідно уникати у випадку кардіогенного шоку та у випадку гемодинамічно значущої обструкції.

*Реноваскулярна гіпертензія.* При лікуванні інгібіторами АПФ хворих із білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки існує підвищений ризик виникнення гіпотензії та порушення функції нирок. Порушення функції нирок може виникати навіть при незначних змінах рівня креатиніну у сироватці крові. У таких пацієнтів лікування слід розпочинати з низьких доз та під наглядом лікаря, з обережністю збільшувати дозу та контролювати функцію нирок.

*Пацієнти, яким проводять гемодіаліз.* Застосування еналаприлу протипоказано пацієнтам, яким необхідно проведення діалізу при нирковій недостатності. Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран з високою пропускну здатністю (таких як AN 69®) та отримували одночасно лікування інгібіторами АПФ. У цих пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні препарати інших класів.

*Трансплантація нирки.* Немає досвіду щодо застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування препаратом.

*Печінкова недостатність.* Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалось синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до фульмінантного некротичного гепатиту, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які лікуються інгібіторами АПФ і у яких виникла жовтяниця або значне збільшення рівнів ферментів печінки, слід відмінити інгібітор АПФ та встановити відповідний медичний нагляд.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Серед 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 з'являлася 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 пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які у деяких випадках не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів і пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

*Гіперкаліємія.* У деяких пацієнтів, які одержували лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, спостерігалось збільшення рівня калію у сироватці крові.

До факторів розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, цукровий діабет, пацієнти віком >70 років, інтеркурентні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз і супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, тріамтерену або амilorиду), харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, а також застосування інших препаратів, асоційованих із підвищенням рівня калію в сироватці крові (наприклад, гепарин).

Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків та замінників солі, які містять калій, зокрема у пацієнтів з порушеннями функції нирок, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії.

Якщо одночасне призначення препарату Еналозид® 12,5 і вказаних вище засобів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю і під частим контролем рівня калію у сироватці крові.

*Гіпоглікемія.* Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом перших декількох місяців комбінованої терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.* При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприлу малеат, були описані окремі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування препаратом і встановити ретельний нагляд за станом пацієнта з метою контролю клінічних симптомів. Лише після їх зникнення медичний нагляд можна припинити. Коли набряк поширюється на ділянку обличчя і губ, терапія антигістамінними засобами забезпечує сприятливий ефект. Навіть у тих випадках, коли спостерігається лише набряк язика без респіраторного дистресу, необхідний тривалий нагляд стану пацієнта, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Ангіоневротичний набряк, який супроводжується набряком гортані або язика, може призвести до летального наслідку. У тих випадках, коли набряк локалізується у ділянці язика, голосової щілини або гортані, що може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та здійснити інші відповідні лікувальні заходи.

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов'язаний з прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіоневротичного набряку на тлі терапії інгібіторами АПФ.

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

*Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих.*

Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися тяжкі анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

*Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ЛПНЩ.* У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом, рідко виникали загрозові для життя анафілактоїдні реакції. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинити застосування інгібітора АПФ перед проведенням кожного сеансу аферезу.

*Кашель.* Спостерігались випадки кашлю на тлі терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни препарату. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю.

*Хірургія/анестезія.* Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють артеріальну гіпотензію, еналаприлат блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо при цьому розвивається артеріальна гіпотензія, яка пояснюється подібним механізмом, її можна коригувати збільшенням об'єму рідини.

*Етнічні відмінності.* Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, еналаприл є менш ефективним у зниженні артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Можливо, це пояснюється більш високим показником превалювання низькоактивної ренінової системи серед пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертонію.

#### Гідрохлоротіазид

*Артеріальна гіпотензія та порушення водно-сольового балансу.* Як і при застосуванні інших антигіпертензивних лікарських засобів, у деяких пацієнтів може виникати симптомна артеріальна гіпотензія. За пацієнтами необхідно здійснювати нагляд, щоб вчасно виявити клінічні ознаки порушення водно-сольового балансу (наприклад, гіповолемію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз, гіпомагніємію чи гіпокаліємію), що можуть розвиватись у випадку одночасної діареї чи блювання. У таких пацієнтів необхідно періодично контролювати рівень електролітів у сироватці крові.

*Порушення функції нирок.* Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок, а також коли рівень кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто при помірній або вираженій нирковій недостатності).

Еналозид® 12,5 слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <80 мл/хв), доки титрування окремих компонентів препарату не досягне доз даного препарату.

*Порушення функції печінки.* Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть при незначних відхиленнях рідинного та електролітного балансу може виникнути печінкова кома.

*Метаболічні та ендокринні ефекти.* Терапія тіазидами може змінювати толерантність до глюкози. Може бути потрібною корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін. На тлі терапії тіазидами може маніфестувати латентний цукровий діабет.

Тіазиди можуть знижувати рівні натрію, магнію та калію у сироватці крові.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками, однак протягом застосування малих доз (12,5 мг) повідомлялося про мінімальний ефект або про його відсутність. При застосуванні 6 мг гідрохлоротіазиду не спостерігалось клінічно значущого впливу на рівні глюкози, холестерину, тригліцеридів, натрію, магнію та калію.



Тіазиди можуть зменшити виділення кальцію з сечею та спричинити періодичне незначне підвищення кальцію у сироватці крові.

Виражена гіперкальціємія може бути проявом прихованого гіперпаратиреоїдизму. Застосування тіазидів слід припинити перед проведенням тестів щодо функції паращитовидних залоз.

Терапія тіазидними діуретиками може спричинити гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Однак еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

Для пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу.

Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричинити дисбаланс рідини та електролітів (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, втомлюваність, м'язовий біль або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання).

Хоча протягом застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним вживанням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АКТГ).

У спекотну погоду у пацієнтів, схильних до набряків, може виникнути гіпонатріємія за рахунок розрідження крові. Дефіцит хлоридів зазвичай помірний та не потребує лікування.

Тіазиди підвищують виведення магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

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

*Підвищена чутливість.* У пацієнтів, схильних до алергії, або у хворих на бронхіальну астму в анамнезі можуть виникати реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду, а також якщо пацієнти раніше не страждали на ці захворювання.

При застосуванні тіазидних діуретиків спостерігалось загострення або активація системного червоного вовчачка.

Препарат може впливати на результати наступних лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубіну у сироватці крові.

*Особливі застереження щодо неактивних компонентів препарату.* Пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями галактозної недостатності, лактазної недостатності Лаппа або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати цей препарат.

*Пацієнти літнього віку.* Ефективність та переносимість еналаприлу maleату та гідрохлоротіазиду при одночасному призначенні подібні у пацієнтів літнього віку та молодих пацієнтів.

Не слід вживати алкоголь під час лікування Еналозидом® 12,5.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат Еналозид® 12,5 не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

### **Інгібітори АПФ**

Відомо, що застосування інгібіторів АПФ під час II і III триместру вагітності може зумовити розвиток фетотоксичності (зниження функції нирок, олігогідрамніон, ретардація окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркову недостатність, гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо у II триместрі вагітності застосовували інгібітори АПФ, рекомендовано провести ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок та стану кісток черепа. Немовлятам, матері, яких застосовували інгібітор АПФ, потрібно часто проводити обстеження щодо виникнення артеріальної гіпотензії.

#### Гідрохлоротіазид

Існує обмежений досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у період I триместру. Досліджень на тваринах недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування у II та III триместрах вагітності може зашкодити кровопостачанню між плацентою та плодом і спричинити жовтяницю, розлад електролітного балансу та тромбоцитопенію у плода та немовляти.

#### *Годування груддю.*

Застосування препарату Еналозид® 12,5 у період годування груддю не рекомендовано. Еналаприл і тіазидні діуретики проникають у грудне молоко. Якщо застосування препарату вважається необхідним, годування груддю слід припинити.

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

При управлінні автотранспортом та механізмами слід пам'ятати про можливість виникнення запаморочення або втоми.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

##### *При артеріальній гіпертензії.*

Початкова доза препарату – 1 таблетка 1 раз на добу. Якщо бажаний ефект не досягається, то добову дозу слід підвищувати до 2 таблеток 1 раз на добу. Максимальна доза – 2 таблетки на добу.

##### *При нирковій недостатності.*

Для пацієнтів із порушенням функції нирок, помірній або вираженій нирковій недостатності (при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче) тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними.

Якщо рівень креатиніну у діапазоні від >30 до <80 мл/хв, Еналозид® 12,5 слід застосовувати лише після попереднього визначення дози кожного з компонентів.

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

##### *Попереднє лікування діуретиками.*

Якщо пацієнт вже отримує діуретики, рекомендується відмінити лікування або зменшити дозу діуретика принаймні за 2-3 дні до початку терапії Еналозидом® 12,5, щоб уникнути різкого зниження артеріального тиску. Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути на початку терапії Еналозидом® 12,5, вона частіше спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу.

#### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

#### ***Передозування.***

*Симптоми:* артеріальна гіпотензія, нудота, слабкість, запаморочення на тлі порушень електролітного балансу. Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і ретельно обстежити пацієнта.

У разі випадкового передозування, якщо препарат приймали нещодавно, необхідно: промити шлунок, спровокувати блювання, прийняти активоване вугілля та проносні засоби, а також здійснити корекцію водного та електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

Еналаприлу малеат. Ознаками передозування еналаприлу, згідно з існуючими даними, є

виражена артеріальна гіпотензія внаслідок блокади системи ренін-ангіотензин, яка починається приблизно через 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи і ступором.

Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, пальпітацію, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель.

Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу малеату.

Для лікування передозування рекомендується внутрішньовенне вливання фізіологічного розчину.

Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти горизонтально з піднятими вгору ногами. Якщо необхідно, можливо розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, слід проводити заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату з організму (провокування блювання, промивання шлунку, застосування абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприл може бути видалений із системного кровотоку за допомогою гемодіалізу. При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показано використання пейсмейкера. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

**Гідрохлоротіазид.** Найчастіше спостерігається симптоматика, зумовлена втратою електролітів (гіпокаліємією, гіпохлоремією, гіпонатріємією) і дегідратацією через надмірний діурез.  
*Серцево-судинні симптоми:* тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок.

*Неврологічні симптоми:* слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості.

*Шлунково-кишкові симптоми:* нудота, блювання, спрага.

*Ниркові симптоми:* поліурія, олігурія, анурія.

*Відхилення у лабораторних показниках:* гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини у крові (в основному ниркова недостатність).

*Лікування:* специфічного антидоту не існує. Для виведення препарату зі шлунку рекомендується індукція блювання, промивання шлунка та для зменшення абсорбції – застосування активованого вугілля. У випадку артеріальної гіпотензії і шоку рекомендується введення рідини та електролітів (калію, натрію, магнію). До нормалізації стану пацієнта необхідний контроль балансу рідини та електролітів і функції нирок.

Якщо раніше призначалися препарати дигіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви аритмій. Лікування симптоматичне.

### ***Побічні реакції.***

*З боку серця:* артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, тахікардія, серцебиття, аритмія, стенокардія.

*З боку судин:* феномен Рейно, припливи, інфаркт міокарда/інсульт (можливо внаслідок надмірної артеріальної гіпотензії пацієнтів групи високого ризику), васкуліт, некротизуючий ангіїт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* анорексія, сухість у роті, відчуття спраги, сіаладеніт (запалення слинних залоз), стоматит/афтозний стоматит, глосит, нудота, блювання, панкреатит, діарея, диспепсія, біль у животі, метеоризм, запор, ангіоневротичний набряк кишечника, ілеус, подразнення шлунка, пептичні виразки.

*З боку нервової системи/психічні порушення:* головний біль, синкопе, зміна смакових відчуттів, безсоння, нервозність, неспокій, сонливість, парестезії, вертиго, запаморочення, судоми, сплутаність свідомості, розлади сну, аномальні сновидіння, парез (внаслідок гіпокаліємії), зниження лібідо, депресія, дезорієнтація, зміни настрою.

*З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:* міалгія, м'язові спазми, артралгія.

*З боку органів дихання, грудної клітки та органів середостіння:* біль у горлі та охриплість голосу, риніт, ринорея, кашель, диспное, легеневі інфільтрати, алергічний

альвеоліт/еозинофільна пневмонія, бронхоспазм/астма, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт та набряк легень).

*З боку гепатобіліарної системи:* печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчокам'яною хворобою).

*Ендокринні порушення:* синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*Метаболічні порушення:* гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівня холестерину та тригліцеридів крові, гіпоглікемія, гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання, гіпомагніємія, гіперглікемія, зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету, гіперкальціємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому, при застосуванні високих доз можливе підвищення рівнів ліпідів крові.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* ниркова дисфункція, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія, інтерстиціальний нефрит, глюкозурія.

*З боку органів слуху:* шум у вухах.

*З боку органів зору:* нечіткість зору, транзиторне порушення зору, ксантопсія.

*З боку репродуктивної системи:* гінекомастія, імпотенція, статеві розлади.

*З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини:* висип (екзантема), пурпура, свербіж, підвищене потовиділення, алопеція, кропив'янка, мультиформна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), шкірний червоний вовчак, еритродермія, токсичний епідермальний некроліз, ексфолюативний дерматит, пемфігус.

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 висип, фоточутливість або інші дерматологічні реакції.

*З боку крові та лімфатичної системи:* зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію), лімфаденопатія, пригнічення функції кісткового мозку, аутоімунні захворювання.

*З боку імунної системи:* гіперчутливість, анафілактична реакція, ангіоневротичний набряк, включаючи ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини і/або гортані, анафілактичний шок.

*Лабораторні дані:* підвищення рівня сечовини крові, підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, збільшення рівня печінкових ферментів і/або сироваткового білірубіну.

*Розлади загального стану та з боку місця введення:* астенія, біль у грудях, гарячка, підвищена втомлюваність, нездужання, виснаження.

**Термін придатності.** 2 роки.

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

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 2 або 3 блістери у паці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 13.07.2018.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**30.04.14 № 294**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/0702/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**13.07.2018 № 1309**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ЭНАЛОЗИД® 12,5**  
**(ENALOSID 12,5)**

**Состав:**

*действующие вещества:* эналаприл; гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит: эналаприла малеата в пересчете на 100 % вещество – 10 мг, гидрохлоротиазида в пересчете на 100 % вещество – 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал картофельный, повидон, кальция стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или белого с кремовым оттенком цвета, с плоской поверхностью, фаской и риской или без риской.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные препараты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ и диуретики. Код АТХ C09B A02.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Эналазид® 12,5 является комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – это пептидиловая дипептидаза, которая катализирует превращение ангиотензина I в прессорную субстанцию ангиотензин II. После абсорбции эналаприл гидролизует до эналаприлата, который угнетает АПФ. Угнетение АПФ приводит к уменьшению уровня в плазме крови ангиотензина II, что ведет к увеличению активности ренина плазмы крови (через угнетение негативной обратной связи при высвобождении ренина) и уменьшению секреции альдостерона.

АПФ идентичен кининазе II. Эналаприл может также блокировать распад брадикинина, который является мощным вазодепрессорным пептидом. Однако роль этого факта в терапевтических эффектах эналаприла остается неизвестной. В то время как механизм, по которому эналаприл снижает артериальное давление, прежде всего связывают с угнетением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая играет основную роль в регуляции артериального давления, эналаприл может проявлять антигипертензивный эффект даже у пациентов с низкорениновой гипертензией.

Гидрохлоротиазид – это мочегонное и антигипертензивное средство, повышающее активность ренина плазмы крови. Антигипертензивные эффекты двух компонентов являются аддитивными и, как правило, длятся 24 часа. Хотя один эналаприл проявляет гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное применение с

гидрохлоротиазидом у таких пациентов приводит к большему снижению артериального давления. Компонент эналаприла в препарате, как правило, ослабляет уменьшение калия, вызванное приемом гидрохлоротиазида.

#### *Фармакокинетика.*

Эналаприла малеат. После перорального применения эналаприл быстро абсорбируется, достигая максимальных концентраций в сыворотке крови в течение 1 часа. Основываясь на показателе выведения с мочой, объем абсорбции эналаприла при пероральном применении составляет примерно 60-70 %.

После абсорбции эналаприл быстро и экстенсивно гидролизуется до эналаприлата – мощного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Максимальные концентрации эналаприлата в сыворотке крови достигаются через 3-4 часа после перорального применения эналаприла малеата. Выводится эналаприл преимущественно почками. Основными компонентами в моче являются эналаприлат, который составляет примерно 40 % от дозы, и эналаприл в неизменном виде. За исключением преобразования в эналаприлат признаков существенного метаболизма эналаприла нет. Профиль концентрации эналаприлата в сыворотке крови характеризуется пролонгированной терминальной фазой, что вероятно, связано со связыванием АПФ. У лиц с нормальной функцией почек равновесное состояние концентраций эналаприлата в сыворотке крови достигается на 4-й день перорального применения эналаприла. Эффективный полупериод кумуляции эналаприлата после многократного перорального применения эналаприла составляет 11 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию эналаприла в желудочно-кишечном тракте. Объем абсорбции и гидролиз эналаприла подобны при приеме разных доз в пределах рекомендованного терапевтического диапазона.

Гидрохлоротиазид. При мониторинге уровней в плазме крови в течение по крайней мере 24 часов период полувыведения из плазмы крови составлял 5,6-14,8 часа. Гидрохлоротиазид не метаболизируется, но быстро выводится почками. При пероральном применении как минимум 61 % дозы выводится в неизменном виде в течение 24 часов. Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный и не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Эналаприл/гидрохлоротиазид. Одновременное многократное применение эналаприла и гидрохлоротиазида незначительно или вообще не влияет на биодоступность этих препаратов. Комбинированная таблетка является биоэквивалентной к отдельным ее компонентам, которые применяются одновременно.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, связанный с предыдущим лечением ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также наследственный или идиопатический ангионевротический отек. Тяжелая почечная (клиренс креатинина <30 мл/мин) или печеночная недостаточность. Анурия. Симптомная гиперурикемия (подагра). Гиперчувствительность к другим препаратам, которые являются производными сульфонамидов. Стеноз почечных артерий. Резистентная к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия. Рефрактерная гипонатриемия. При проведении гемодиализа.

Беременные или женщины, планирующие беременность (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Не следует применять с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

### **Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид**

***Другие антигипертензивные препараты.*** Одновременное применение этих препаратов может усиливать гипотензивный эффект эналаприла и гидрохлоротиазида. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может дополнительно снижать артериальное давление.

***Литий.*** Сообщалось об обратимом повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может дополнительно повышать уровень лития и увеличивать риск токсического действия лития, если применять ингибитор АПФ. Применение препарата Эналозид® 12,5 одновременно с препаратами лития не рекомендуется, но если такая комбинация необходима, нужно тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

***Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2,*** могут ослаблять антигипертензивные эффекты ингибиторов АПФ, эффекты диуретиков и/или других антигипертензивных препаратов. По этой причине антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов АПФ или диуретиков может быть ослаблен при применении НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2.

Одновременное применение НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ демонстрирует дополнительный эффект в отношении увеличения уровня калия в сыворотке крови и может приводить к нарушению функции почек. Эти эффекты, как правило, обратимы.

Редко может развиваться почечная недостаточность, в частности, у пациентов с ослабленной функцией почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией, включая пациентов, получающих лечение диуретиками). Поэтому такую комбинацию препаратов следует с осторожностью применять пациентам с ослабленной функцией почек.

***Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS).*** Двойная блокада РААС при применении блокаторов ангиотензиновых рецепторов, ингибиторов АПФ или прямых ингибиторов ренина (например, алискирен) ассоциируется с повышенным риском возникновения артериальной гипотензии, обморока, гиперкалиемии и изменения функции почек (включая острую почечную недостаточность) у пациентов с установленным атеросклеротическим поражением сосудов, сердечной недостаточностью или с поражением органов-мишеней при сахарном диабете по сравнению с монотерапией. Следует тщательно контролировать артериальное давление, функцию почек и уровни электролитов у пациентов, получающих Эналозид® 12,5 и другие препараты, влияющие на РААС. Пациентам с сахарным диабетом нельзя назначать одновременно с алискиреном препарат Эналозид® 12,5. Следует избегать применения алискирена одновременно с Эналозидом® 12,5 пациентам с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

### **Эналаприла малеат**

***Калийсберегающие диуретики или калиевые добавки.*** Ингибиторы АПФ снижают потери калия, индуцированные применением диуретиков. Калийсберегающие диуретики (такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), добавки калия или заменители соли, содержащие калий, могут приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Если показано одновременное применение таких препаратов по причине гипокалиемии, лечение необходимо проводить с осторожностью и часто контролировать уровень калия в сыворотке крови.

***Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики).*** Предварительное лечение диуретиками в высоких дозах может приводить к дегидратации и риску развития гипотензии в начале лечения эналаприлом. Гипотензивный эффект можно ослабить путем отмены диуретика, увеличением объема жидкости в организме или увеличением потребления соли.

***Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики/снотворные.*** Одновременное применение определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с

ингибиторами АПФ может приводить к дополнительному снижению артериального давления. *Препараты золота.* Сообщалось о возникновении нитроидных реакций (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) у пациентов, лечившихся инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) одновременно с ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

*Симпатомиметики.* Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Алкоголь.* Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

*Антидиабетические препараты.* Эпидемиологические исследования показывают, что одновременное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может привести к снижению уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Такой эффект, вероятно, будет иметь место в течение первых недель сопутствующего лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

*Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты и β-блокаторы.* Эналаприл можно с осторожностью применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими средствами и β-адреноблокаторами.

#### Гидрохлоротиазид

*Недеполяризующие мышечные релаксанты.* Тиазиды могут усиливать восприимчивость к тубокурарину и усиливать миорелаксирующий эффект.

При применении указанных ниже препаратов может возникать взаимодействие с тиазидными диуретиками.

*Алкоголь, барбитураты или наркотические анальгетики.* Могут потенцировать развитие ортостатической гипотензии.

*Антидиабетические препараты (пероральные средства и инсулин).* Может быть необходима коррекция дозы антидиабетического препарата, поскольку совместное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов может вызвать снижение уровня глюкозы в крови.

На фоне лечения тиазидами возможно снижение глюкозотолерантности. Может возникнуть потребность в изменении дозировки. Метформин применять с осторожностью учитывая риск лактатного ацидоза за счет возможной обусловленной гидрохлоротиазидом функциональной почечной недостаточности.

*Другие антигипертензивные средства.* Аддитивный эффект.

*Литий.* Диуретики уменьшают почечный клиренс лития и значительно повышают риск обусловленной литием токсичности. Одновременный прием этих препаратов не рекомендуется.

*Антиподагрические средства (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).* Может возникнуть потребность в коррекции дозы урикозурических средств, поскольку гидрохлоротиазид может увеличивать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Вероятное появление необходимости в увеличении дозы пробенецида или сульфинпиразона. При одновременном применении тиазидов возможно повышение частоты реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Антихолинергические средства (например, атропин, бипериден).* Из-за ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и уменьшения скорости эвакуации из желудка биодоступность диуретиков тиазидного типа возрастает.

*Смолы колестирамина и колестипола.* Абсорбция гидрохлоротиазида уменьшается в присутствии анионно-обменных смол. Разовая доза препарата колестирамина или колестиполовой смолы связывается с гидрохлоротиазидом и снижает его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта на 85 % и 43 % соответственно.

*Увеличение интервала QT (хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол).* Повышается риск возникновения полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».

*Салицилаты.* При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое влияние на центральную нервную систему.



*Метилдопа.* Сообщалось об отдельных случаях возникновения гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

*Циклоспорин.* При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и расти риск осложнений наподобие подагры.

*Гликозиды наперстянки.* Вызванные тиазидом гипокалиемию или гипوماгнемию могут способствовать развитию аритмий, обусловленных препаратами наперстянки.

*Лекарственные средства, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке крови.* Рекомендуется периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ-обследование, если гидрохлоротиазид принимать одновременно с препаратами, на эффекты которых влияют изменения уровня калия в сыворотке (например, гликозиды наперстянки и антиаритмические лекарственные средства), и следующих препаратов, которые вызывают полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковую тахикардию) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемию является фактором, способствующим развитию пируэтной тахикардии:

- антиаритмические средства класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульпирид, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие лекарственные средства (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения).

*Соли кальция.* Тиазидные диуретики повышают уровень кальция в сыворотке крови за счет уменьшения его выведения. Если необходимо назначение кальцийсодержащих пищевых добавок, следует осуществлять мониторинг уровня кальция в сыворотке и соответственно ему корректировать дозу кальция.

*Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов.* Из-за влияния на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции парашитовидных желез (см. раздел «Особенности применения»).

*Карбамазепин.* Учитывая риск симптомной гипонатриемии необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

*Йодсодержащие контрастные средства.* В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

*Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКТГ и стимулирующие слабительные средства.* Гидрохлоротиазид усиливает нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемию.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту >3 г/сутки и неселективные НПВП.* При одновременном приеме НПВП могут ослаблять антигипертензивный эффект гидрохлоротиазида и усиливать его влияние на уровень калия в сыворотке крови.

*Бета-блокаторы и диазоксид.* Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе гидрохлоротиазида, с бета-блокаторами может повышать риск гипергликемии. Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид могут усиливать гипергликемический эффект диаксозида.

*Амантадин.* Тиазиды, в том числе гидрохлоротиазид, могут увеличивать риск побочных эффектов, вызванных амантадином.

*Калийуретические диуретики (например, фуросемид), карбеноксолон.* Гидрохлоротиазид может увеличивать потери калия и/или магния.

*Прессорные амины* (например, адреналин). Тиазиды могут снизить реакцию в ответ на прессорные амины, но недостаточно для того, чтобы исключать сопутствующий прием.

*Цитотоксические препараты* (например, циклофосфамид, метотрексат). Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут уменьшить выведение цитотоксических лекарственных средств почками и усилить их миелосупрессивные эффекты.

*Ингибиторы простагландин-синтазы*. У некоторых пациентов их применение может уменьшать диуретические, натрийуретические и антигипертензивные эффекты диуретиков.

### **Особенности применения.**

#### **Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид**

*Артериальная гипотензия и электролитный/водный дисбаланс*. Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Симптоматическая гипотензия чаще возникает у пациентов с нарушениями водного баланса, принимающих Эналозид® 12,5 например, в результате терапии диуретиками, диеты с ограниченным употреблением соли, диареи и рвоты. Для таких пациентов нужно регулярно, через определенные интервалы времени, определять уровни электролитов в сыворотке крови. Особое внимание следует уделить лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью. Чаще симптоматическая гипотензия развивалась у пациентов с более тяжелыми формами сердечной недостаточности, которым применяли высшие дозы петлевых диуретиков, с гипонатриемией или нарушениями функции почек. Таким пациентам лечение следует начинать под наблюдением врача, а также тщательно наблюдать за состоянием пациента при изменении дозы препарата и/или диуретика. Это также касается лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярными заболеваниями, поскольку значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

При развитии артериальной гипотензии нужно положить пациента на спину и, если необходимо, ввести внутривенно инфузионно физиологический раствор натрия хлорида. Временная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата. Если после нормализации объема циркулирующей крови возникает повышение артериального давления, терапия может быть восстановлена в обычных дозах.

У некоторых пациентов с сердечной недостаточностью и с нормальным или пониженным давлением может дополнительно снизиться уровень артериального давления. Такой эффект прогнозируемый и не является основанием для прекращения лечения. В случаях, когда гипотензия становится симптоматической, следует снизить дозу и/или прекратить лечение диуретиком и/или препаратом.

*Нарушения функции почек*. Сообщалось о развитии почечной недостаточности, связанной с применением эналаприла, что наблюдалось преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или основным заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии. При своевременной диагностике и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с применением эналаприла, как правило, обратима. Эналозид® 12,5 не следует назначать пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин >30 мл/мин), пока доза эналаприла при титрации не достигнет дозирования в данном препарате.

При терапии эналаприлом в сочетании с диуретиком у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек до начала лечения возникало повышение содержания мочевины и креатинина в крови. В таких случаях лечение Эналозидом® 12,5 нужно прекратить, а также рассмотреть вопрос о возможном стенозе почечной артерии.

*Гиперкалиемия*. Комбинация эналаприла и диуретика в низких дозах может вызвать возникновение гиперкалиемии.

*Литий.* Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется.

#### Эналаприла малеат

*Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия.* Ингибиторы АПФ (как и все другие вазодилататоры) следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией клапана и путей оттока из левого желудочка. Применения ингибиторов АПФ необходимо избегать в случае кардиогенного шока и в случае гемодинамически значимой обструкции.

*Реноваскулярная гипертензия.* При лечении ингибиторами АПФ больных с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки существует повышенный риск возникновения гипотензии и нарушения функции почек. Нарушение функции почек может возникать даже при незначительных изменениях уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз и под наблюдением врача, с осторожностью увеличивать дозу и контролировать функцию почек.

*Пациенты, которым проводят гемодиализ.* Применение эналаприла противопоказано пациентам, которым необходимо проведение диализа при почечной недостаточности. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, находившихся на диализе с использованием мембран с высокой пропускной способностью (таких как AN 69®) и получали одновременно лечение ингибиторами АПФ. У этих пациентов необходимо использовать диализные мембраны другого типа или гипотензивные препараты других классов.

*Трансплантация почки.* Нет опыта применения препарата пациентам, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому таким пациентам не рекомендовано лечение препаратом.

*Печеночная недостаточность.* Редко применение ингибиторов АПФ сопровождалось синдромом, который начинается с холестатической желтухи или гепатита и прогрессирует до фульминантного некротического гепатита, иногда с летальным исходом. Механизм этого синдрома неизвестен. Пациентам, которые лечатся ингибиторами АПФ и у которых возникла желтуха или значительное увеличение уровней ферментов печени, следует отменить ингибитор АПФ и установить соответствующее медицинское наблюдение.

*Нейтропения/агранулоцитоз.* Среди пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, сообщалось о появлении нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения появлялась редко. Эналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, проходящих иммуносупрессантную терапию, лечение аллопуринолом или прокаинамидом или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. У некоторых пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов и пациенты должны сообщать о любых проявлениях инфекции.

*Гиперкалиемия.* У некоторых пациентов, которые получали лечение ингибиторами АПФ, включая эналаприл, наблюдалось увеличение уровня калия в сыворотке крови.

К факторам развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, пациенты в возрасте >70 лет, интеркуррентные состояния, в частности обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и одновременное применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, триамтерена или амилорида), пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также применение других препаратов, ассоциированных с повышением уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин).

Применение добавок калия, калийсберегающих диуретиков и заменителей соли, содержащих калий, в частности у пациентов с нарушениями функции почек, может привести к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезной и даже летальной аритмии.

Если одновременное назначение препарата Эналазид® 12,5 и указанных выше средств считается необходимым, их следует применять с осторожностью и под частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

*Гипогликемия.* Пациентам с сахарным диабетом, принимающим пероральные антидиабетические препараты или инсулин и начинающим принимать ингибитор АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первых нескольких месяцев комбинированной терапии (см. раздел «*Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий*»).

*Гиперчувствительность/ангионевротический отек.* При лечении ингибиторами АПФ, включая эналаприла малеат, были описаны отдельные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. В таких случаях необходимо немедленно прекратить лечение препаратом и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента с целью контроля клинических симптомов. Только после их исчезновения медицинское наблюдение можно прекратить. Когда отек распространяется на область лица и губ, терапия антигистаминными средствами обеспечивает благоприятный эффект. Даже в тех случаях, когда наблюдается только отек языка без респираторного дистресса, необходимо длительное наблюдение за состоянием пациента, так как лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным. Ангионевротический отек, который сопровождается отеком гортани или языка, может привести к летальному исходу. В тех случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, что может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести подкожно раствор адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и осуществить другие соответствующие лечебные мероприятия.

Пациенты, у которых ранее возникал ангионевротический отек, не связанный с приемом ингибиторов АПФ, могут быть в большей степени склонны к возникновению ангионевротического отека на фоне терапии ингибиторами АПФ.

У представителей негроидной расы, которые применяли АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами других рас.

*Анафилактикоидные реакции во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых.* Изредка у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, развивались тяжелые анафилактикоидные реакции во время проведения гипосенсибилизации аллергеном из яда перепончатокрылых. Подобных реакций можно избежать, если до начала проведения гипосенсибилизации временно прекратить прием ингибитора АПФ.

*Анафилактикоидные реакции во время проведения афереза ЛПНП.* У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения афереза ЛПНП с декстрана сульфатом, редко возникали угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Подобных реакций можно избежать, временно прекратив применение ингибитора АПФ перед проведением каждого сеанса афереза.

*Кашель.* Наблюдались случаи кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ. Обычно кашель носит непродуктивный, постоянный характер и прекращается после отмены препарата. Кашель, возникающий в результате применения ингибиторов АПФ, следует учитывать при дифференциальном диагнозе кашля.

*Хирургия/анестезия.* Во время больших хирургических вмешательств или при анестезии с применением средств, вызывающих артериальную гипотензию, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Если при этом развивается артериальная гипотензия, объясняемая подобным механизмом, ее можно корректировать увеличением объема жидкости.

*Этнические различия.* Как и при применении других ингибиторов АПФ, эналаприл является менее эффективным в снижении артериального давления у пациентов негроидной расы по сравнению с пациентами других рас. Возможно, это объясняется более высоким показателем превалирования низкоактивной рениновой системы среди пациентов негроидной расы, больных гипертонией.

## Гидрохлоротиазид

*Артериальная гипотензия и нарушения водно-солевого баланса.* Как и при применении других антигипертензивных лекарственных средств, у некоторых пациентов может возникать симптомная артериальная гипотензия. За пациентами необходимо осуществлять наблюдение, чтобы вовремя выявить клинические признаки нарушения водно-солевого баланса (например, гиповолемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемию или гипокалиемию), которые могут развиваться в случае одновременной диареи или рвоты. У таких пациентов необходимо периодически контролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

*Нарушение функции почек.* Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушением функции почек, а также при клиренсе креатинина 30 мл/мин и ниже (т.е. при умеренной или выраженной почечной недостаточности).

Эналазид® 12,5 следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <80 мл/мин), пока титрование отдельных компонентов препарата не достигнет доз данного препарата.

*Нарушение функции печени.* Тиазиды следует с осторожностью применять пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку даже при незначительных отклонениях водного и электролитного баланса может возникнуть печеночная кома.

*Метаболические и эндокринные эффекты.* Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз антидиабетических препаратов, включая инсулин. На фоне терапии тиазидами может манифестировать латентный сахарный диабет.

Тиазиды могут снижать уровень натрия, магния и калия в сыворотке крови.

Повышение уровней холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками, однако на протяжении применения малых доз (12,5 мг) сообщалось о минимальном эффекте или о его отсутствии. При применении 6 мг гидрохлоротиазида не наблюдалось клинически значимого влияния на уровни глюкозы, холестерина, триглицеридов, натрия, магния и калия.

Тиазиды могут уменьшить выделение кальция с мочой и вызвать периодическое незначительное повышение кальция в сыворотке крови.

Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением скрытого гиперпаратиреоза. Применение тиазидов следует прекратить перед проведением тестов по функции паращитовидных желез.

Терапия тиазидными диуретиками может вызывать гиперурикемию и/или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой кислоты в моче и таким образом может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

Для пациентов, получающих терапию диуретиками, следует регулярно измерять уровни электролитов в сыворотке крови через соответствующие интервалы времени.

Тиазиды (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать дисбаланс жидкости и электролитов (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Опасными признаками нарушения водно-электролитного баланса является ксеростомия, жажда, слабость, летаргический сон, сонливость, утомляемость, мышечные боли или судороги, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Хотя в течение применения тиазидных диуретиков может возникнуть гипокалиемия, совместная терапия с эналаприлом может уменьшить гипокалиемию, вызванную применением диуретика. Риск гипокалиемии может повышаться у пациентов с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, с недостаточным пероральным употреблением электролитов и у пациентов, которые одновременно получают терапию кортикостероидами или адrenomокортикотропным гормоном (АКТГ).

В жаркую погоду у пациентов, склонных к отекам, может возникнуть гипонатриемия за счет разжижения крови. Дефицит хлоридов обычно умеренный и не требует лечения.

Тиазиды повышают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

*Антидопинговый тест.* Препарат содержит гидрохлоротиазид, что может давать позитивный результат в антидопинговом тесте.

*Повышенная чувствительность.* У пациентов, склонных к аллергии, или у больных бронхиальной астмой в анамнезе могут возникать реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду, а также если пациенты ранее не страдали этими заболеваниями.

При применении тиазидных диуретиков наблюдалось обострение или активация системной красной волчанки.

Препарат может влиять на результаты следующих лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение препаратом следует прекратить перед проведением лабораторного обследования с целью оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

*Особые предостережения относительно неактивных компонентов препарата.* Пациентам с редкими наследственными нарушениями галактозной недостаточности, лактазной недостаточности Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять этот препарат.

*Пациенты пожилого возраста.* Эффективность и переносимость эналаприла малеата и гидрохлоротиазида при одновременном назначении подобны у пожилых и молодых пациентов.

Не следует употреблять алкоголь во время лечения Эналозидом® 12,5.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Препарат Эналозид® 12,5 не должен применяться беременными или женщинами, которые планируют беременность. Если во время лечения этим лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

### **Ингибиторы АПФ**

Известно, что применение ингибиторов АПФ во время II и III триместра беременности может вызвать развитие фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, ретардация окостенения черепа) и неонатальную токсичность (почечную недостаточность, гипотензию, гиперкалиемию).

Если во II триместре беременности применяли ингибиторы АПФ, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для проверки функции почек и состояния костей черепа. Младенцам, матери, которых применяли ингибитор АПФ, нужно часто проводить обследование относительно возникновения артериальной гипотензии.

### **Гидрохлоротиазид**

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида в период беременности, особенно в период I триместра. Исследований на животных недостаточно.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во II и III триместрах беременности может повредить кровоснабжению между плацентой и плодом и вызвать желтуху, расстройство электролитного баланса и тромбоцитопению у плода и новорожденного.

### ***Кормление грудью.***

Применение препарата Эналозид® 12,5 в период кормления грудью не рекомендуется. Эналаприл и тиазидные диуретики проникают в грудное молоко. Если применение препарата считается необходимым, кормление грудью следует прекратить.

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

При управлении автотранспортом и механизмами следует помнить о возможности

возникновения головокружения или усталости.

### **Способ применения и дозы.**

#### *При артериальной гипертензии.*

Начальная доза препарата – 1 таблетка 1 раз в сутки. Если желательный эффект не достигается, то суточную дозу следует увеличить до 2 таблеток 1 раз в сутки. Максимальная доза – 2 таблетки в сутки.

#### *При почечной недостаточности.*

Для пациентов с нарушенной функцией почек, при умеренной или выраженной почечной недостаточности (при уровне клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже) тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными.

Если уровень креатинина в диапазоне от >30 до <80 мл/мин, Эналозид® 12,5 следует применять лишь после предварительного подбора дозы каждого из компонентов.

Рекомендованная начальная доза эналаприла малеата, которая принимается отдельно, при легком нарушении функции почек составляет от 5 до 10 мг.

#### *Предшествующее лечение диуретиками.*

Если пациент уже получает диуретики, рекомендуется отменить лечение или уменьшить дозу диуретика по крайней мере за 2-3 дня до начала терапии Эналозидом® 12,5 во избежание резкого снижения артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть в начале терапии Эналозидом® 12,5, она чаще наблюдается у пациентов, у которых предыдущая терапия диуретиками вызвала нарушение водно-электролитного баланса.

### **Дети.**

Безопасность и эффективность применения препарата детям не установлены.

### **Передозировка.**

*Симптомы:* артериальная гипотензия, тошнота, слабость, головокружение на фоне нарушений электролитного баланса. Лечение – симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента. При случайной передозировке, если препарат принимали недавно, необходимо: промыть желудок, вызвать рвоту, принять активированный уголь и слабительные средства, а также осуществить коррекцию водного и электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мероприятий.

Эналаприла малеат. Признаками передозировки эналаприла, согласно имеющимся данным, является выраженная артериальная гипотензия вследствие блокады системы ренин-ангиотензин, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором.

Симптомы, связанные с передозировкой ингибиторов АПФ, могут включать циркуляторный шок, нарушение электролитного баланса, почечную недостаточность, гипервентиляцию, тахикардию, пальпитацию, брадикардию, головокружение, тревожность и кашель.

Уровни эналаприлата в плазме крови, превышающие в 100 и 200 раз максимальные уровни, регистрировались после приема соответственно 300 мг и 440 мг эналаприла малеата.

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенное вливание физиологического раствора.

Если возникает артериальная гипотензия, пациента следует положить горизонтально с поднятыми вверх ногами. Если необходимо, возможно рассмотреть вопрос об инфузионном введении ангиотензина II и/или внутривенном введении катехоламинов. Если препарат был принят недавно, следует проводить мероприятия, направленные на выведение эналаприла малеата из организма (провоцирование рвоты, промывание желудка, применение абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприл может быть удален из системного кровотока с помощью гемодиализа. При брадикардии, резистентной к проводимой терапии, показано использование пейсмекера. Следует постоянно контролировать основные показатели жизнедеятельности

организма, уровни электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Гидрохлоротиазид. Чаще наблюдается симптоматика, обусловленная потерей электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией, гипонатриемией) и дегидратацией из-за чрезмерного диуреза.

*Сердечно-сосудистые симптомы*: тахикардия, артериальная гипотензия, шок.

*Неврологические симптомы*: слабость, спутанность сознания, головокружение, спазмы мышц, парестезия, истощение, расстройства сознания.

*Желудочно-кишечные симптомы*: тошнота, рвота, жажда.

*Почечные симптомы*: полиурия, олигурия, анурия.

*Отклонения в лабораторных показателях*: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенный уровень азота мочевины в крови (в основном почечная недостаточность).

*Лечение*: специфического антидота не существует. Для выведения препарата из желудка рекомендуется индукция рвоты, промывание желудка и для уменьшения абсорбции – применение активированного угля. В случае артериальной гипотензии и шока рекомендуется введение жидкости и электролитов (калия, натрия, магния). До нормализации состояния пациента необходим контроль баланса жидкости и электролитов и функции почек.

Если раньше назначались препараты дигиталиса, гипокалиемия может усилить проявления аритмий. Лечение симптоматическое.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны сердца*: артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердцебиение, аритмия, стенокардия.

*Со стороны сосудов*: феномен Рейно, приливы, инфаркт миокарда/инсульт (возможно, вследствие чрезмерной артериальной гипотензии пациентов группы высокого риска), васкулит, некротизирующий ангиит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*: анорексия, сухость во рту, ощущение жажды, сиаладенит (воспаление слюнных желез) стоматит/афтозный стоматит, глоссит, тошнота, рвота, панкреатит, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, запор, ангионевротический отек кишечника, илеус, раздражение желудка, пептические язвы.

*Со стороны нервной системы/психические нарушения*: головная боль, синкопе, изменение вкусовых ощущений, бессонница, нервозность, беспокойство, сонливость, парестезии, вертиго, головокружение, судороги, спутанность сознания, расстройства сна, аномальные сновидения, парез (вследствие гипокалиемии), снижение либидо, депрессия, дезориентация, изменения настроения.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани*: миалгия, мышечные спазмы, артралгия.

*Со стороны органов дыхания, грудной клетки и органов средостения*: боль в горле и охриплость голоса, ринит, ринорея, кашель, диспноэ, легочные инфильтраты, аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, бронхоспазм/астма, респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких).

*Со стороны гепатобилиарной системы*: печеночная недостаточность, некроз печени (может быть летальным), гепатит (гепатоцеллюлярный или холестатический), желтуха, холецистит (в частности у пациентов с уже существующей желчнокаменной болезнью).

*Эндокринные нарушения*: синдром нарушения секреции антидиуретического гормона.

*Метаболические нарушения*: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение уровня холестерина и триглицеридов крови, гипогликемия, гиперурикемия, которая может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания, гипомагниемия, гипергликемия, снижение глюкозотолерантности, которое может обусловить манифестацию латентного сахарного диабета, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз, который может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому, при применении высоких доз возможно повышение уровней липидов крови.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы*: почечная дисфункция, почечная



недостаточность, протеинурия, олигурия, интерстициальный нефрит, глюкозурия.

*Со стороны органов слуха:* шум в ушах.

*Со стороны органов зрения:* нечеткость зрения, транзиторное нарушение зрения, ксантопсия.

*Со стороны репродуктивной системы:* гинекомастия, импотенция, половые расстройства.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:* сыпь (экзантема), пурпура, зуд, повышенное потоотделение, алоpecia, крапивница, мультиформная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), кожная красная волчанка, эритродермия, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, пемфигус.

Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать несколько или все следующие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит и артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз. Могут возникать сыпь, фоточувствительность или другие дерматологические реакции.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* снижение уровня гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, панцитопения, агранулоцитоз, анемия (включая апластическую и гемолитическую анемию), лимфаденопатия, угнетение функции костного мозга, аутоиммунные заболевания.

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность, анафилактическая реакция, ангионевротический отек, включая ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, анафилактический шок.

*Лабораторные данные:* повышение уровня мочевины крови, повышение уровня азота мочевины крови, повышение сывороточного креатинина, повышение уровня печеночных ферментов и/или сывороточного билирубина.

*Расстройства общего состояния и со стороны места введения:* астения, боль в груди, лихорадка, повышенная утомляемость, недомогание, истощение.

**Срок годности.** 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

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

**Упаковка.**

По 10 таблеток в блистере. По 2 или 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 13.07.2018.