

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

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.06.2015 № 382

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАЛОЗИД® 12,5
(ENALOSID 12,5)

Склад:

діючі речовини: еналаприл; гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить: еналаприлу maleату 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 ризкою або без ризки.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Інгібітори АПФ та діуретики.
Код АТХ C09B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Еналозид® 12,5 є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприлу maleат) 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.

КОНТРОЛЬНИЙ

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.

Противоказання.

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 м²).

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

КОНТРОЛЬНИЙ

тіазидних 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 м².)

Еналаприлу малеат

Калійзберігаючі діуретики або добавки калію. Інгібітори АПФ знижують втрати калію, індуковані застосуванням діуретиків. Калійзберігаючі діуретики (такі як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), добавки калію або замітники 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.

КОНТРОЛЬНИЙ

Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів з порушенням функції нирок.

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

Гідрохлоротіазид

Недеполяризуючі м'язові релаксанти. Тіазиди можуть посилювати сприйнятливність 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 коlestираміну та 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.

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 гіпомagneмія 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);

КОНТРОЛЬНИЙ

- деякі нейролептики (наприклад, тіоридазин, 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), карбенексолон. 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 maleат 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 супроводжувалась або не супроводжувалась нирковою недостатністю. Частіше симптоматична

КОНТРОЛЬНИЙ

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 захворюванням, 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 пропускною 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

КОНТРОЛЬНИЙ

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, трімтерену 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.

КОНТРОЛЬНИЙ

Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ЛПНЩ. У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом, рідко виникали загрози 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,

КОНТРОЛЬНИЙ

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 вовчака.

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 білірубину 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 малеату 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.

КОНТРОЛЬНИЙ

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, ресструвалися 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,

КОНТРОЛЬНИЙ

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

КОНТРОЛЬНИЙ

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

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

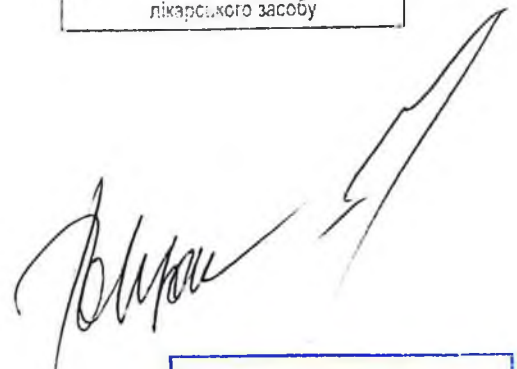
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.

Дата останнього перегляду. 25.06.2015

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доось та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу



КОНТРОЛЬНИЙ



Державне підприємство
«Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
(Державний експертний центр МОЗ)

вул. Ушинського, 40, м Київ, 03151, тел.: (044) 393-26-35, тел./факс: (044) 498-43-60
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

03.07.15 № 2405/НМ

На № _____ від _____

ПАТ "Фармак", Україна

**Державна служба України з
лікарських засобів**

Державний експертний центр МОЗ України повідомляє, що наказом Міністерства охорони здоров'я України від **25.06.2015р. №382** «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних засобів» затверджено зміни: *зміни в інструкції для медичного застосування. Введення змін протягом 3-х місяців після затвердження до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб ЕНАЛОЗИД® 12,5, форма випуску:*

– таблетки № 20 (10x2), № 30 (10x3) у блістері у пацці
виробництва **ПАТ "Фармак", Україна.**

Зміни до інструкції для медичного застосування на вищезазначений лікарський засіб додаються.

В.о. Генерального директора

Т.В. Талаєва

Директор ДКЕМ І.Л. Олехнович
тел. 498-43-17

