

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

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
25.06.2018 № 382

**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, гидрохлоротиазид 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 риски.

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

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Эналозид® 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  
**КОНТРОЛЬНЫЙ**

эналаприла в препарате, как правило, ослабляет уменьшение калия, вызванное приемом гидрохлоротиазид.

#### ***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 гидролизруется 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 гидрохлоротиазид 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 гидрохлоротиазид. Одновременное применение с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами может

КОНТРОЛЬНЫЙ

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 (РААС).* 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

КОНТРОЛЬНЫЙ

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 гипокалиемия или гипوماгнемия 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

КОНТРОЛЬНЫЙ

антиаритмические лекарственные средства), и следующих препаратов, которые вызывают полиморфную тахикардию пируэтного типа (желудочковую тахикардию) (в том числе некоторые антиаритмические средства), поскольку гипокалиемия 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, циаемазин, 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 паращитовидных 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 диазоксида.

**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,

**КОНТРОЛЬНЫЙ**

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.

КОНТРОЛЬНЫЙ

Анафилактические 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 иммуносупрессивную 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 Эналаприд® 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.

КОНТРОЛЬНЫЙ

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.

*Анафилактические реакции во время проведения десенсибилизации ядом перепончатокрылых.*

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

*Анафилактические реакции во время проведения афереза ЛПНП.* У пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время проведения афереза ЛПНП с декстрана сульфатом, редко возникали угрожающие жизни анафилактические 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, гипомагниемия 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).

Эналозид® 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<sup>®</sup> 12,5.

КОНТРОЛЬНЫЙ

### ***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 гидрохлортиазида, 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.

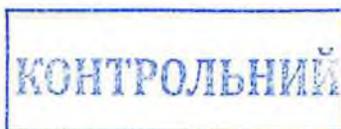
Рекомендованная начальная доза эналаприла малеата, которая принимается отдельно, при легком нарушении функции почек составляет от 5 до 10 мг.

#### ***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.

КОНТРОЛЬНЫЙ

*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, алопеция, 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.

КОНТРОЛЬНЫЙ

**Упаковка.**

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

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

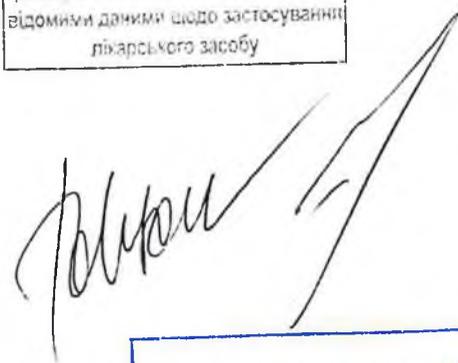
**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

**Дата последнего пересмотра.** 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**