

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНАПРИЛ-Н (ENAPRIL-N)

Склад:

діючі речовини:

1 таблетка містить: еналаприлу малеату 5 мг, гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза безводна (44,5 мг), целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), тальк, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, круглі, двоопуклі, з лінією розлому з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на ренін-ангіотензивну систему. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Еналаприл і діуретики. Код АТХ С09В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

ЕНАЛАПРИЛ

Ангіотензинперетворюючий 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 призводить до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного зворотного зв'язку при вивільненні реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Отже, еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту в реалізації терапевтичних ефектів еналаприлу залишається нез'ясованою.

Механізм дії

Хоча механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка відіграє основну роль в регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

ЕНАЛАПРИЛ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Гідрохлоротіазид – діуретичний та антигіпертензивний засіб, який збільшує активність реніну плазми. Хоча еналаприл чинить антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлоротіазиду сприяє більшому зниженню артеріального тиску у цих пацієнтів.

Подвійна блокада

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET – поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом, VA NEPHRON-D – дослідження нефропатії при діабеті, що проводилось департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітору АПФ з блокатором рецептора ангіотензину II.

ONTARGET – дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або із цукровим діабетом II типу, який супроводжувався ознаками ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D – дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не показали суттєвого результату щодо нирок або серцево-судинної системи і зниження смертності, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можуть стосуватися інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE, дослідження аліскірену при діабеті II типу з застосуванням кінцевих точок, пов'язаних із серцево-судинними та нирковими захворюваннями – дослідження, призначене для перевірки переваги додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок або серцево-судинної системи, або з обома патологіями. Дослідження було припинено передчасно через підвищений ризик несприятливих результатів. Смертність через серцево-судинні захворювання та інсульт у групі аліскірену була вищою, ніж в групі плацебо, а зазначені побічні явища та серйозні побічні явища (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше спостерігалися в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

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

Немеланомний рак шкіри

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та немеланомним раком шкіри (НМРШ). Одне дослідження охоплювало пацієнтів із 71533 випадками базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадками плоскоклітинної карциноми (ПКК), із 1430883 та 172462 пацієнтів групи контролю відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду (≥ 50000 мг кумулятивна доза) були пов'язані із скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та результатами для БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між раком губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи виявлено на 63067 осіб контрольного населення, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Було продемонстровано чіткий взаємозв'язок із сукупною дозою для кожного пацієнта зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), КР 3,9 (3,0–4,9) — для високої сукупної дози (щонайменше 25000 мг) та КР 7,7 (5,7–10,5) — для найвищої сукупної дози (щонайменше 100000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Після абсорбції еналаприл швидко і екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора ангіотензинперетворюючого 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 % 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. 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.

Після перорального застосування пік концентрації гідрохлоротіазиду досягається через 1–3 год. Через сукупну ренальну екскрецію гідрохлоротіазиду абсолютна біодоступність становить приблизно 60 %.

Розподіл

Дослідження на собаках свідчать про те, що еналаприл не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр або проникає в незначній кількості; еналаприлат не потрапляє до мозку. Еналаприл перетинає плацентарний бар'єр. Гідрохлоротіазид перетинає плацентарний бар'єр, але не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація

За винятком перетворення в еналаприлат, ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками.

Виведення

Еналаприлат виводиться переважно нирками. Основними компонентами препарату в сечі є еналаприлат, що становить близько 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді. Ефективний період напіввиведення для накопичення еналаприлату після багаторазового перорального прийому еналаприлу малеату становить 11 годин. У дослідженнях концентрації гідрохлоротіазиду в плазмі протягом принаймні 24 годин період напіввиведення з плазми змінювався в межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлоротіазид не піддається метаболізму і швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин.

Ниркова недостатність

Еналаприлат виводиться із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Лактація

Після одноразової пероральної дози 20 мг у п'ятьох жінок після пологів середня пікова концентрація еналаприлу у грудному молоці становила 1,7 мкг/л (діапазон від 0,54 до 5,9 мкг/л) через 4–6 годин після прийому. Середня пікова концентрація еналаприлату становила 1,7 мкг/л (діапазон 1,2–2,3 мкг/л); піки спостерігалися в різний час протягом 24 годин. За даними пікової концентрації в грудному молоці, розрахункова максимальна доза, яку отримує немовля при грудному вигодовуванні, становить близько 0,16 % від материнської дози у перерахунку на масу тіла. Жінка, яка приймала еналаприл для перорального застосування по 10 мг на добу протягом 11 місяців, мала пікову концентрацію еналаприлу в молоці 2 мкг/л через 4 години після прийому та пікову концентрацію еналаприлату 0,75 мкг/л приблизно через 9 годин після прийому. Загальна кількість еналаприлу та еналаприлату, яку визначали в грудному молоці протягом 24 годин, становила 1,44 мкг/л та 0,63 мкг/л молока відповідно. Концентрація еналаприлату в грудному молоці не визначалася (< 0,2 мкг/л) через 4 години після одноразового прийому 5 мг еналаприлу у однієї жінки та 10 мг у двох жінок; рівні еналаприлу не визначалися.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія легкого та помірного ступеня у пацієнтів, у яких було досягнуто стабілізацію стану при застосуванні окремих компонентів лікарського засобу у тих самих пропорціях.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до еналаприлу та до інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), гідрохлоротіазиду і до інших похідних сульфонамідів або до інших компонентів лікарського засобу.

Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) або рівень креатиніну у сироватці крові, який перевищує 265 мкмоль/л (3 мг / 100 мл).

Анурія.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібіторами АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкаліємія.

Рефрактерна гіпонатріємія.

Стеноз ниркової артерії.

Період проведення гемодіалізу.

Клінічний стан після трансплантації нирки.

Тяжкі порушення функції печінки.

Симптомна гіперурикемія (подагра).

Вагітність або планування вагітності, період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Однчасне застосування препарату з засобами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинамічні властивості»).

Лікарський засіб не слід застосовувати в комбінації з інгібітором неприлізину (наприклад з сакубітрилом/валсартаном) через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Не слід застосовувати лікарський засіб протягом 36 годин після переходу на сакубітрил/валсартан (містить інгібітор неприлізину) або після переходу з нього на інший препарат (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

ЕНАЛАПРИЛ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Інші антигіпертензивні препарати

Супутнє застосування бета-блокаторів, метилдопи, блокаторів кальцієвих каналів може підвищувати гіпотензивний ефект лікарського засобу. Однчасне застосування нітроглицерину та інших нітратів або вазодилаторів може додатково знизити артеріальний тиск.

Гангліоблокатори або адреноблокатори, поєднані з еналаприлом, слід вводити тільки під ретельним спостереженням за станом пацієнтів.

Літій

При однчасному застосуванні літію і інгібіторів АПФ зворотно підвищується концентрація літію у сироватці крові і збільшується його токсичність. Однчасне застосування з тiazидними діуретиками може ще підвищити рівень літію та збільшити ризик літієвої токсичності спричиненої інгібіторами АПФ. Застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду з літієм не рекомендується, але якщо супутнє застосування визначене як необхідне, слід ретельно перевіряти концентрації літію в сироватці.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2 інгібітори)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), можуть послаблювати ефекти діуретиків та 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.

Однчасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект щодо збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти, як правило, зворотні. Рідко може розвиватися ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують діуретики). Тому таку комбінацію препаратів слід з обережністю призначати пацієнтам з ослабленою функцією нирок. Пацієнти повинні вживати достатню кількість рідини, слід ретельно контролювати функції нирок на початку та регулярно під час супутнього лікування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при однчасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних явищ,

таких як гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із прийомом одного препарату, що блокує РААС (див. розділи «Фармакодинамічні властивості», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

ЕНАЛАПРИЛ

Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм

Хоча рівень калію в сироватці крові зазвичай залишається в межах норми, у деяких пацієнтів, які отримують еналаприл, може виникати гіперкаліємія. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або замінників солі, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Слід також дотримуватися обережності при сумісному застосуванні еналаприлу з іншими препаратами, що підвищують рівень калію в сироватці крові, наприклад триметоприм і котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик подібно амілориду. Тому комбінація еналаприлу з вищезазначеними препаратами не рекомендується. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попередня терапія високими дозами діуретиків може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові в організмі, а потім до ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Гіпотензивний ефект можна зменшити шляхом відміни діуретика, підвищенням вживання рідини або солі, або розпочинаючи лікування з низьких доз препарату.

Трициклічні антидепресанти/антипсихотичні засоби/анестетики

Одночасне застосування анестетиків, трициклічних антидепресантів і антипсихотичних засобів з інгібіторами АПФ може призводити до подальшого зниження артеріального тиску.

Препарати золота

Поодинокі реакції, подібні до реакцій на нітрити (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, набряк обличчя, запаморочення, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія), спостерігалися у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) і сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR)

Супутній прийом з інгібіторами mTOR (такими як темсиролімум, сиролімум, еверолімум) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори непрілізину

Одночасне застосування з інгібіторами непрілізину (наприклад сакубітрил, рацекадотрил) підвищує ризик виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати протягом 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна починати протягом 36 годин після застосування останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Циклоспорин

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

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 посилити ефект зниження глюкози у крові з ризиком гіпоглікемії. Такий ефект, ймовірно, спостерігатиметься протягом перших тижнів супутнього лікування та у разі порушення функції нирок.

Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики, бета-блокатори

Еналаприл можна з обережністю застосовувати разом з ацетилсаліциловою кислотою (коли її застосовують як тромболітичний засіб), тромболітичними засобами і бета-блокаторами.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Недеполяризуючі міорелаксанти

Тіазидні діуретики можуть посилити реакцію у відповідь на тубокурарин.

Алкоголь, барбітурати, наркотичні аналгетики

Можливе потенціювання ортостатичної гіпотензії.

Антидіабетичні препарати (пероральні гіпоглікемічні препарати та інсулін)

Застосування антидіабетичних препаратів та тіазидних діуретиків може потребувати коригування дози антидіабетичного препарату (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Холестирамін та смоли 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.

Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія може активізувати або посилювати реакцію з боку серця на токсичні ефекти наперстянки (наприклад, підвищення вентрикулярної збудливості).

Амфотерицин В (парентеральний), кортикостероїди, адренкортикотропний гормон

Одночасне застосування з тіазидними діуретиками призводить до інтенсивного зниження електролітів, зокрема до гіпокаліємії.

Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбеноксолон або проносні засоби (у разі зловживання)

Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

Пресорні аміни (наприклад, адреналін)

Ефект пресорних амінів може бути знижений (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Цитостатичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть знизити реакцію у відповідь на пресорні аміни, але недостатньо для того, щоб виключати супутній прийом.

Препарати для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може знадобитися коригування дози цих препаратів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може знадобитися збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазиду може збільшити частоту реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден)

Підвищується біодоступність тіазидних діуретиків за рахунок зменшення моторики шлунково-кишкового тракту та швидкості спорожнення шлунку.

Саліцилати

Гідрохлоротіазид може посилити токсичну дію високих доз саліцилатів на центральну нервову систему.

Метилдопа

Повідомлялося про поодинокі випадки гемолітичної анемії, що виникають під час одночасного прийому гідрохлоротіазиду і метилдопи.

Циклоспорин

Одночасне застосування циклоспорину збільшує ризик гіперурикемії та ускладнень подагричного типу.

Лікарські засоби, що сприяють виведенню калію, та збільшенню інтервалу QT

Рекомендується періодичний контроль рівня калію у сироватці крові та проведення ЕКГ, якщо еналаприл/гідрохлоротіазид застосовують разом з препаратами, що спричиняють гіпокаліємію (наприклад, глікозиди наперстянки й антиаритмічні засоби), та з препаратами, що збільшують ризик тахікардії типу «пірует» (шлуночкова тахікардія), включаючи деякі антиаритмічні засоби, оскільки гіпокаліємія є проваючим фактором виникнення тахікардії типу «пірует» (шлуночкова тахікардія):

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід, прокаїнамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, внутрішньовенний еритроміцин, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін IV).

Солі кальцію та вітамін D

Тіазидні діуретики можуть підвищувати концентрацію кальцію в сироватці крові внаслідок зменшення екскреції. Якщо необхідно призначити препарати кальцію, потрібно контролювати рівень кальцію в сироватці крові та коригувати дозу кальцію.

Взаємодія з біологічними тестами

Через вплив на метаболізм кальцію, тіазидні діуретики можуть впливати на результати тестування функції паращитовидної залози.

Карбамазепін

Ризик симптоматичної гіпонатріємії. Потрібно проводити клінічний та лабораторний моніторинг.

Йодконтрастні речовини

У разі зневоднення, спричиненого діуретиками, підвищується ризик гострої ниркової недостатності, особливо при застосуванні великих доз йодованих контрастних речовин. Перед застосуванням лікарського засобу пацієнти повинні відновити водний баланс.

Діти

Дослідження лікарських взаємодій проводили тільки за участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

ЕНАЛАПРИЛ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

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

Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Гіпотензія та порушення водно-електролітного балансу

Симптоматичну артеріальну гіпотензію рідко спостерігають у пацієнтів із неускладненою артеріальною гіпертензією. Серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл/гідрохлоротіазид, артеріальна гіпотензія розвивається частіше у пацієнтів із сольовим виснаженням/зменшенням об'єму рідини, наприклад унаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, діалізу, діареї або блювання (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»). Необхідно проводити регулярний контроль рівня електролітів у сироватці крові таких пацієнтів. Симптоматична артеріальна гіпотензія спостерігалася у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Артеріальна гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів із тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції

нирок. Таким пацієнтам лікування препаратом слід розпочинати під наглядом лікаря. При зміні дози еналаприлу/гідрохлоротіазиду та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід вести спостереження за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, в яких різке зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин натрію хлориду. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі препарату не є протипоказанням для лікування, яке можна продовжувати після нормалізації артеріального тиску та відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю і нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат може додатково знизити рівень артеріального тиску. Таку реакцію на прийом препарату можна очікувати, і її не слід розцінювати як підставу для припинення лікування. У тих випадках, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід знизити дозу та/або припинити лікування діуретиком та або препаратом із еналаприлом/гідрохлоротіазидом.

Порушення функції нирок

Повідомлялося про порушення функції нирок, спричинене еналаприлом, особливо у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. Якщо діагноз встановлено швидко і проведено відповідне лікування, ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай оборотна.

Еналаприл/гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв та > 30 мл/хв), доки титрування еналаприлу не досягне дози препарату в даній лікарській формі (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ниркової недостатності при прийомі еналаприлу разом з діуретиком спостерігається підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові. Може бути потрібне зниження дози еналаприлу та/або припинення прийому діуретиків. У такому разі необхідно враховувати можливість існування стенозу ниркових артерій.

Гіперкаліємія

Комбінація еналаприлу та діуретика в низьких дозах може спричинити виникнення гіперкаліємії.

Літії

Супутній прийом еналаприлу та літію зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

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

ЕНАЛАПРИЛ

Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і усі вазодилататори, інгібітори АПФ необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам із стенозом мітрального клапана і блокадою відтоку з лівого шлуночка. Їх застосуванню слід запобігати у разі кардіогенного шоку та обструкції вихідного отвору лівого шлуночка.

Порушення функції нирок

Повідомлялося про розвиток ниркової недостатності, пов'язаної з застосуванням еналаприлу, що спостерігалася переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або основним захворюванням нирок, включаючи стеноз ниркових артерій. При своєчасній діагностиці та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана із застосуванням еналаприлу, як правило, оборотна (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реноваскулярна гіпертензія

У пацієнтів із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом аорти єдиної здорової нирки, які приймають АПФ-інгібітори, існує підвищений ризик розвитку артеріальної гіпотензії. Навіть при слабких змінах креатиніну сироватки крові може погіршитися функція

нирок. У цих пацієнтів лікування слід розпочинати під суворим медичним контролем, з низьких доз і при ретельному коригуванні доз та контролі функції нирок.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі

Застосування еналаприлу протипоказано пацієнтам, яким необхідне проведення діалізу при нирковій недостатності. У пацієнтів, які перебували на діалізі з використанням мембран із високою проникністю (наприклад AN 69) і супутньо застосовували інгібітори АПФ, у деяких випадках розвивалися анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується застосування діалізних мембран іншого типу або антигіпертензивних засобів іншої групи.

Трансплантація нирки

Досвід застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду пацієнтам із нещодавно перенесеною пересадкою нирки відсутній. Тому лікування препаратом для них не рекомендується.

Порушення функції печінки

Дуже рідко із застосуванням інгібіторів АПФ пов'язують синдром, який розпочинається з холестатичної жовтяниці і прогресує до некрозу печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які отримують інгібітори АПФ, при виникненні жовтяниці або значному підвищенні печінкових ферментів слід припинити їх прийом і отримати відповідну медичну допомогу.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Були повідомлення про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ. Нейтропенія рідко виникає у пацієнтів із нормальною функцією нирок і без особливих факторів ризику. Еналаприл слід дуже обережно застосовувати пацієнтам із колагенозом, при імунодепресивній терапії, при лікуванні алопуринолом або прокаїнамідом або при комбінації вищевказаних факторів ризику, особливо якщо раніше встановлено порушення функції нирок. У деяких з таких пацієнтів розвиваються тяжкі інфекції, які іноді не реагують на інтенсивну терапію антибіотиками.

При застосуванні еналаприлу цим пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг лейкоцитів, а пацієнта слід попередити щодо інформування лікаря про будь-які ознаки інфекції.

Гіперкаліємія

У деяких пацієнтів при прийомі інгібіторів АПФ, включаючи еналаприл, відзначалося збільшення концентрації калію у сироватці крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність або зниження функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева недостатність, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; або інших препаратів, що викликають підвищення концентрації калію у сироватці крові (наприклад гепарину). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок, може призвести до значного збільшення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозної, іноді летальної аритмії. При одночасному застосуванні еналаприлу/гідрохлоротіазиду і будь-якого з зазначених засобів слід регулярно перевіряти рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпоглікемія

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін, необхідний ретельний глікемічний контроль, особливо у перший місяць лікування інгібіторами АПФ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Підвищена чутливість/ангіоневротичний набряк

У пацієнтів, яких лікували інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл/гідрохлоротіазид, у деяких випадках з'являвся ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Він може виникати у будь-який час протягом лікування. У такому випадку застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду необхідно негайно припинити і встановити постійне спостереження за пацієнтом, щоб упевнитися у повному зникненні

симптомів. Навіть якщо відзначається лише набряк язика при відсутності дихального дистресу, пацієнту може бути потрібне тривале спостереження, оскільки лікування антигістамінними і кортикостероїдними агентами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальний ангіоневротичний набряк гортані або язика. При виникненні набряку язика, голосової щілини або гортані ймовірно виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів, які перенесли операцію на органах дихання. У цих випадках необхідне застосування невідкладної терапії, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або заходи для забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів.

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

Пацієнти, які мають в анамнезі ангіоневротичний набряк, який не пов'язується із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення і при застосуванні інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із сакубітрилом/валсартаном протипоказано в зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати протягом 36 годин після прийому останньої дози еналаприлу. Терапію еналаприлом не можна починати протягом 36 годин після застосування останньої дози сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів АПФ з рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад: сиролімус, еверолімус, темсиролімус) і вілдагліптином підвищує ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика з порушенням дихання або без нього) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно дотримуватися обережності на початку застосування рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад, сиролімусу, еверолімусу, темсиролімусу) і вілдагліптину пацієнтам, які вже приймають інгібітор АПФ.

Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих

Зрідка у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих, розвивалися анафілактоїдні реакції, що могли бути загрозливими для життя пацієнтів. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку гіпосенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

Анафілактоїдні реакції при аферезі ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)

Рідко при аферезі ЛПНЩ за допомогою декстрину сульфату у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, можуть проявлятися небезпечні для життя анафілактоїдні реакції. Таких реакцій можна уникнути при тимчасовій відміні терапії інгібітором АПФ перед кожним аферезом.

Кашель

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель у зв'язку з лікуванням інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Хірургічні операції/анестезія

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

Вагітність

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається необхідним, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування

інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, за необхідності, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Етнічні відмінності

Як і інші інгібітори АПФ, еналаприл є менш ефективним щодо зниження 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 гіпертензію.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

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).

Таблетки еналаприл/гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 80 мл/хв), доки титрування окремих компонентів не досягне дози препарату в комбінованій таблетці.

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 проявлятися 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.

Тіазиди можуть знизити 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 щитовидної залози.

Тіазиди можуть зменшити екскрецію кальцію з сечею та викликати переривчасте і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові за відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути свідченням латентного гіперпаратиреозу. Перед перевіркою функції паращитовидних залоз прийом тіазидів слід припинити.

Терапія тіазидними діуретиками може спричинити гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Однак еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі і, таким чином, послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду. У пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід періодично вимірювати рівні електролітів у сироватці крові через відповідні проміжки 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 підвищується у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, у пацієнтів, у яких пероральне вживання електролітів є недостатнім, та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АКТГ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У спекотну погоду у пацієнтів, які схильні до набряків, може виникнути гіпонатріємія. Дефіцит хлоридів зазвичай буває помірний та не потребує лікування.

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

Гідрохлоротіазид може впливати на результати лабораторних аналізів.

- Гідрохлоротіазид може знижувати рівень зв'язування йоду з білками плазми.
- Слід припинити лікування до проведення лабораторного обстеження, яке оцінює функцію паращитовидних залоз.
- Гідрохлоротіазид може підвищувати рівень вільного білірубіну в сироватці крові.
- Можливий позитивний аналітичний результат в антидопінговому тесті.

Немеланомний рак шкіри

За даними двох епідеміологічних досліджень, які внесені до Датського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базальноклітинної карциноми (БКК) та плоскоклітинної карциноми (ПКК)], пов'язаний із впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротіазиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротіазиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнтів, які приймають гідрохлоротіазид, слід проінформувати про ризик розвитку НМРШ, їм слід рекомендувати регулярно перевіряти їхню шкіру на наявність нових уражень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Рекомендовано запобіжні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та ультрафіолетових променів, відповідні заходи захисту, щоб мінімізувати ризик розвитку раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно досліджувати, включаючи гістологічні дослідження методом біопсії. Доцільність застосування гідрохлоротіазиду також слід повторно оцінити у пацієнтів, які раніше перенесли НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Розлади з боку органів зору (хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома)

Сульфонаміди або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Хоча гідрохлоротіазид є сульфонамідом, до цього часу зафіксовано лише поодинокі випадки, пов'язані із застосуванням гідрохлортіазидвмісних препаратів. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів від початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування препарату. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, доречним буде застосування оперативних медикаментозних або хірургічних методів лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Підвищена чутливість

У пацієнтів, схильних до алергії, або у хворих на бронхіальну астму в анамнезі можуть виникати реакції підвищеної чутливості до гідрохлоротіазиду.

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

Допоміжні речовини.

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

Метилпарабен натрію (Е 219) і пропілпарабен натрію (Е 216), що входять до складу лікарського засобу, можуть спричиняти алергічні реакції (можливо уповільненого типу).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

ІНГІБІТОРИ АПФ

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

Пацієток, які планують вагітність, слід перевести на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має затверджений профіль безпеки застосування під час вагітності. Якщо

вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це можливо, розпочати альтернативну терапію.

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

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

Немовлят, матері яких приймали інгібітори АПФ, слід ретельно перевіряти на предмет артеріальної гіпотензії.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Досвід застосування гідрохлоротіазиду у період вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Досліджень на тваринах недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. При застосуванні у II та III триместрах вагітності гідрохлоротіазид за рахунок своєї фармакологічної дії може порушити фетоплацентарний кровообіг і спричинити жовтяницю у плода або новонародженої дитини, електролітний дисбаланс і тромбоцитопенію.

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

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у вагітних.

Гідрохлоротіазид не можна застосовувати у період вагітності.

Період годування груддю

ЕНАЛАПРИЛ

Обмежені фармакокінетичні дані демонструють дуже низькі концентрації у грудному молоці. Хоча ці концентрації не мають клінічного значення, застосування еналаприлу/гідрохлоротіазиду у період годування груддю протипоказано, через гіпотетичний ризик серцево-судинних і ниркових ефектів і недостатність клінічного досвіду.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко; його застосування у період годування груддю протипоказане.

Застосування Енапрілу-Н протипоказано у період годування груддю.

Якщо застосування цього лікарського засобу вкрай необхідне, годування груддю потрібно припинити.

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

Під час керування автомобілем та іншими механізмами слід бути обережними і враховувати можливість виникнення небажаних реакцій з боку нервової системи, таких як запаморочення або сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Енапріл-Н приймають всередину незалежно від часу вживання їжі. Режим дозування встановлює лікар індивідуально залежно від стану хворого та ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії.

Артеріальна гіпертензія

Лікування слід розпочинати з низьких доз препарату з поступовим збільшенням дозування. Встановлену добову дозу препарату слід приймати вранці разом із великою кількістю рідини. Зазвичай дорослим препарат призначають у початковій дозі 1 таблетка на добу, при необхідності дозу підвищують до 2 таблеток 1 раз на добу.

Попереднє лікування діуретиками.

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути на початку терапії Енапрілом-Н; частіше вона спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричиняла порушення водно-електролітного балансу. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії Енапрілом-Н.

Дозування при нирковій недостатності.

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів з порушеннями функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (тобто помірній або вираженій нирковій недостатності).

У пацієнтів з кліренсом креатиніну у діапазоні від >30 до <60 мл/хв Енапріл-Н застосовують лише після попереднього титрування дози кожного з компонентів.

Тривалість лікування залежить від тяжкості та перебігу захворювання.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені.

Передозування.

Інформація щодо передозування лікарського засобу відсутня. У разі випадкового або навмисного передозування застосовують симптоматичну та підтримуючу терапію. Запропоновані заходи включають провокування блювання, прийом активованого вугілля і застосування проносних засобів, якщо лікарський засіб було прийнято нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ

Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом шести годин після прийому таблеток і супроводжується блокадою ренін-ангіотензинової системи та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторів АПФ, можуть включати циркуляторний шок, порушення електролітного балансу, ниркову недостатність, гіпервентиляцію, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Повідомлялося, що після прийому еналаприлу малеату у дозах 300 мг і 440 мг рівні еналаприлату у сироватці крові були відповідно у 100 і 200 разів вищими за рівні при застосуванні терапевтичних доз лікарського засобу.

Рекомендованим лікуванням при передозуванні є внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнту слід надати горизонтального положення, поклавши його на спину та припіднявши нижні кінцівки (протишокове положення). Якщо це можливо, слід розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів. Якщо лікарський засіб був прийнятий нещодавно, слід проводити заходи, спрямовані на виведення еналаприлу малеату з організму (наприклад провокування блювання, промивання шлунка, застосування абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприл може бути видалений із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показане застосування кардіостимулятора. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

Найпоширенішими є симптоми, викликані недостатністю електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) та дегідратацією внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувалися серцеві глікозиди, гіпокаліємія може спровокувати серцеву аритмію. Так само проявами передозування може бути тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

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

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були запаморочення та підвищена втомлюваність, що зазвичай проходили при зниженні дози і не завжди вимагали відміни лікарського засобу.

Нижченаведені побічні реакції наведені з такою класифікацією частоти виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), у тому числі рідкісні випадки.

Системи органів	Частота виникнення	Побічні реакції
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем	Нечасто	Анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію)
	Рідко	Нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, гранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання
Розлади з боку ендокринної системи	Невідомо	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНС АДГ)
Розлади метаболізму та харчування	Часто	Гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія
	Нечасто	Гіпоглікемія ²⁾ гіпомагніємія, подагра ³⁾ , електролітний дисбаланс (включаючи гіпонатріємію)
	Рідко	Підвищення рівня глюкози крові
	Дуже рідко	Гіперкальціємія ²⁾
Психічні розлади	Часто	Депресія
	Нечасто	Безсоння, нервозність, зниження лібідо ³⁾
	Рідко	Порушення сну, патологічні сни
Розлади з боку нервової системи	Дуже часто	Запаморочення
	Часто	Головний біль, синкопе, зміна смакових відчуттів
	Нечасто	Сплутаність свідомості, сонливість, парестезія, вертиго, неспокій
	Рідко	Парез (внаслідок гіпокаліємії)
Розлади з боку органів зору	Дуже часто	Втрата гостроти зору
	Нечасто	Тимчасово розмитий зір, ксантопсія
	Невідомо	Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість, гостра закритокутова глаукома
Розлади з боку органів слуху та лабіринту	Нечасто	Шум у вухах
Серцеві розлади	Часто	Порушення ритму, стенокардія, тахікардія

	Нечасто	Серцебиття, інфаркт міокарда, можливо вторинний внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику ²⁾
Судинні розлади	Часто	Артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія
	Нечасто	Припливи, порушення мозкового кровообігу ⁴⁾ , можливо вторинний внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику ²⁾ , некротизуючий ангіїт (васкуліт)
	Рідко	Синдром Рейно
Інфекції та інвазії	Нечасто	Сіалоденіт
Доброякісні, злоякісні і неуточненні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Невідомо	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома)
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Кашель
	Часто	Задишка
	Нечасто	Ринорея, біль у горлі та охриплість голосу, бронхоспазм/астма
	Рідко	Легеневі інфільтрати, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легенів), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто	Нудота
	Часто	Діарея, біль у животі
	Нечасто	Ілеус, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм ³⁾
	Рідко	Стоматит/афтозні виразки, глосит
	Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк кишечника
Гепатобіліарні розлади	Рідко	Печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже наявною жовчнокам'яною хворобою)
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Висип (екзантема), гіперчутливість / ангіоневротичний набряк: обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані ²⁾
	Нечасто	Діафорез, свербіж, кропив'янка, алопеція, світлочутливість

	Рідко	Мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пемфігоїд
	Повідомлялось про комплекс симптомів, який може включати: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищену швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілію та лейкоцитоз. Можуть виникати висип, фоточутливість або інші дерматологічні прояви.	
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Часто	М'язові судоми ⁵⁾
	Нечасто	М'язові спазми, артралгія ²⁾
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи	Нечасто	Порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, глікозурія
	Рідко	Олігурія, інтерстиціальний нефрит
Розлади з боку репродуктивної системи і молочних залоз	Нечасто	Імпотенція
	Рідко	Гінекомастія
Загальні розлади та місцеві реакції	Дуже часто	Астенія
	Часто	Біль у грудях, підвищена втомлюваність
	Нечасто	Нездужання, гарячка
Лабораторні дослідження	Часто	Гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові
	Нечасто	Підвищення рівня азоту сечовини крові, гіпонатріємія
	Рідко	Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові

¹⁾Немеланомний рак шкіри: за даними епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

²⁾Див. розділ «Особливості застосування»

³⁾Спостерігалися тільки при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 і 25 мг.

⁴⁾Показник частоти був порівняним з таким у групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.

⁵⁾Частота реакції «м'язові судоми» визначена як «часто» при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 і 25 мг, хоча частота цієї реакції при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг визначена як «нечасто».

Додаткові побічні ефекти, пов'язані з гідрохлоротіазидом

Інфекції та інвазії: сіаладеніт.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): Невідомо: немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома).

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався дозо залежний зв'язок між гідрохлортіазидом та немеланомним раком шкіри (НМРШ) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Розлади метаболізму та харчування: глюкозурія.

Розлади з боку нервової системи: запаморочення.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини: анафілаксія.

Звіт про підозрювані побічні реакції.

Звіт про передбачувані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу вести безперервне спостереження співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані подавати інформацію про будь-які передбачувані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у стрипі; по 2 стрипи у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Дженом Біотек Pvt. Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Плот номер D-121, 122, 123, ЕмАйДіСі Малеган, Тал. Сіннар, Насік 422103, штат Махараштра, Індія.