

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## ЕНАМ (ENAM)

### **Склад:**

*діюча речовина:* enalapril

1 таблетка містить еналаприлу малеату 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза безводна, кислота малеїнова, цинку стеарат (таблетки 2,5 мг та 5 мг); лактоза безводна, цинку стеарат (таблетки 10 мг).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі таблетки білого або майже білого кольору, з фаскою, з маркуванням 2,5 або 5, або 10 та рискою з одного боку та маркуванням ЕМТ з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, монокомпонентні.  
Код АТХ С09А А02.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Еналаприлу малеат – сіль малеїнової кислоти еналаприлу, похідної двох амінокислот, L-аланіну та L-проліну.

*Механізм дії.* Ангіотензинперетворювальний фермент – пептидилова дипептидаза, яка каталізує конверсію ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ спричиняє зниження рівня у плазмі крові ангіотензину II, що призводить до збільшення активності реніну плазми (через пригнічення негативного зворотного зв'язку між активністю ангіотензину II і вивільненням реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ є ідентичним до кінінази II. Таким чином, еналаприл також може блокувати розщеплення брадикініну, сильного вазодепресорного пептиду. Однак значення цього явища для терапевтичного ефекту препарату залишається нез'ясованим. Механізм, завдяки якому еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією. Застосування еналаприлу у разі артеріальної гіпертензії спричиняє зниження артеріального тиску у пацієнтів у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму. Симптоматична постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Раптова відміна еналаприлу не асоціювалася зі швидким підвищенням артеріального тиску.

Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай досягається через 2-4 години після перорального прийому разової дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай спостерігається через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після прийому препарату. Тривалість ефекту залежить від дози. Але у разі застосування у рекомендованих дозах антигіпертензивний та гемодинамічний ефекти зберігалися щонайменше протягом 24 годин. У ході гемодинамічних досліджень у пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжується зменшенням периферичного опору артерій зі збільшенням серцевого викиду і незначним прискоренням серцевого ритму або без такого. Після застосування еналаприлу зазвичай збільшується нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації не змінюється. Ознак затримки натрію або води не виявлено. Однак у пацієнтів з низькими вихідними рівнями гломерулярної фільтрації ці рівні зазвичай підвищувалися. Під час досліджень у пацієнтів, хворих на цукровий діабет або без нього з хворобою нирок після застосування еналаприлу спостерігали зменшення альбумінурії, екскреції із сеченням і загального протеїну сечі.

При сумісному прийомі з тiazидними діуретиками гіпотензивні ефекти препарату щонайменше адитивні. Еналаприл може зменшити або попередити розвиток тiazид-індукованої гіпокаліємії.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, які приймають серцеві глікозиди та діуретики, прийом еналаприлу асоціювався зі зниженням периферичного опору та тиску крові. Серцевий викид збільшувався, а частота серцевих скорочень (зазвичай збільшена у пацієнтів із серцевою недостатністю) зменшувалася. Також знижувався тиск у кінцевих легеневих капілярах. Покращувалася переносимість фізичного навантаження та зменшувалася тяжкість серцевої недостатності, оцінені за критерієм NYHA (New York Heart Association). Ці ефекти зберігалися протягом тривалого лікування.

У пацієнтів з легкою та помірною серцевою недостатністю еналаприл сповільнював прогресування дилатації/збільшення міокарда та серцевої недостатності, про що свідчили знижені кінцевий діастолічний та систолічний об'єми лівого шлуночка та покращена фракція викиду.

У дослідженні вивчали популяцію з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду лівого шлуночка <35 %). У дослідженні у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка еналаприл зменшив ризик інфаркту міокарда на 23 % (95 % ДІ 11-34 %,  $p < 0,001$ ) і зменшив ризик госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії на 20 % (95 % ДІ 9-29 %,  $p < 0,001$ ).

#### *Клінічна фармакологія у дітей.*

Досвід застосування дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією обмежений. У ході клінічного дослідження з участю 110 дітей з артеріальною гіпертензією від 6 до 16 років з масою тіла  $\geq 20$  кг і швидкістю клубочкової фільтрації  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> пацієнти, які важили  $< 50$  кг, отримували 0,625 або 2,5, або 20 мг еналаприлу на добу і пацієнти, які важили  $\geq 50$  кг, отримували 1,25 або 5, або 40 мг еналаприлу на добу. Прийом еналаприлу 1 раз на добу зменшував нижнє значення артеріального тиску залежно від дози.

Дозозалежний антигіпертензивний ефект еналаприлу був однаковим у всіх підгрупах (вік, стадія за Таннером, стать, раса). Однак найнижчі з досліджених доз, 0,625 мг і 1,25 мг, що відповідає в середньому 0,02 мг/кг 1 раз на добу, не забезпечили тривалого антигіпертензивного ефекту. Максимальна досліджена доза становила 0,58 мг/кг (до 40 мг) 1 раз на добу. Профіль побічних ефектів у дітей не відрізняється від такого у дорослих пацієнтів.

#### *Фармакокінетика.*

**Абсорбція.** Після перорального прийому еналаприл швидко всмоктується, максимальна концентрація еналаприлу в сироватці крові досягається протягом 1 години після прийому всередину. Ступінь всмоктування еналаприлу при прийомі всередину таблеток становить приблизно 60 %. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті не впливає на всмоктування перорального еналаприлу. Після всмоктування прийнятий всередину еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату, потужного інгібітору АПФ. Максимальна концентрація еналаприлату в сироватці крові спостерігається приблизно через 4 години після прийому дози еналаприлу перорально. Ефективний період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) еналаприлату після багаторазового перорального застосування становить 11 годин.

**Розподіл.** У межах усього діапазону терапевтичних концентрацій не більше 60 % еналаприлату зв'язується з білками сироватки крові.

**Біотрансформація.** За винятком перетворення на еналаприлат, більше не існує жодного доказу значного метаболізму еналаприлу.

**Виведення.** Еналаприлат виводиться головним чином нирками. Головними компонентами в сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % дози, та незмінений еналаприл (приблизно 20 %).

**Порушення функції нирок.** У пацієнтів з нирковою недостатністю збільшується експозиція до еналаприлу та еналаприлату. У пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 40-60 мл/хв) АUC еналаприлату у стабільному стані була приблизно в 2 рази більшою, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, після введення 5 мг 1 раз на добу. При тяжкій формі ниркової недостатності (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) АUC збільшилась приблизно у 8 разів. При цьому рівні ниркової недостатності ефективний період напіввиведення еналаприлату подовжується, а час до стабільного стану сповільнюється (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), Еналаприлат можна вивести із загального кровообігу за допомогою гемодіалізу. Кліренс еналаприлату при діалізі становить 62 мл/хв.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

- Лікування артеріальної гіпертензії.

- Лікування клінічно вираженої серцевої недостатності.
- Профілактика клінічно вираженої серцевої недостатності у пацієнтів із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду  $\leq 35\%$ ).

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до еналаприлу, до будь-якої допоміжної речовини або до будь-якого іншого інгібітору АПФ.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із застосуванням інгібіторів АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

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

#### Гіпотензивна терапія.

Супутній прийом цих препаратів може посилити гіпотензивний ефект еналаприлу. Супутній прийом з нітрогліцерином, іншими нітратами або іншими вазодилататорами може додатково знизити артеріальний тиск.

#### Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм

Інгібітори АПФ посилюють спричинену діуретиками втрату калію. Застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду), а також застосування харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, може призвести до істотного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо наведені вище засоби показані у зв'язку з гіпокаліємією, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)

Попереднє лікування діуретиками у великих дозах може призвести до зниження об'єму циркулюючої крові та підвищення ризику артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.

#### Протидіабетичні препарати.

Епідеміологічні дослідження показали, що сумісне застосування інгібіторів АПФ та протидіабетичних препаратів (інсуліну, пероральних гіпоглікемічних засобів) може спричинити зниження рівня глюкози в крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Цей феномен найбільш вірогідний протягом перших тижнів сумісного прийому та у пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування», «Побічні реакції»). Літій сироватки крові.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ і літію повідомляли про оборотні підвищення рівня літію в сироватці крові та токсичність. Супутній прийом інгібіторів АПФ та тіазидних діуретиків може додатково збільшити рівні літію в сироватці крові та підвищити ризик інтоксикації літієм. Не рекомендується прийом еналаприлу з літієм, але якщо така комбінація є необхідною для пацієнта, слід здійснювати ретельний моніторинг рівнів літію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снودійні

Супутній прийом певних анестетиків, трициклічних антидепресантів та нейролептиків з інгібіторами АПФ може призвести до додаткового зниження артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2-інгібітори), можуть знижувати ефект діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. Тому гіпотензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ може бути ослаблений нестероїдними протизапальними засобами, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасний прийом НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2-інгібітори, та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ спричиняє адитивний ефект на підвищення калію сироватки та може призвести до порушення функції нирок. Зазвичай ці явища оборотні.

Зрідка можлива гостра ниркова недостатність, особливо у деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів літнього віку або пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові, включаючи тих, хто приймає діуретики). Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю пацієнтам з порушеннями функції нирок. Пацієнти повинні споживати достатню кількість рідини та знаходитись під ретельним контролем функції нирок на початку супутньої терапії та періодично протягом такого лікування.

#### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS).

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітору АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватись тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівнів електролітів. Під час кількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи пов'язана з вищою частотою артеріальної гіпотензії, непритомних станів, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (у тому числі гострою нирковою недостатністю) порівняно з такою при застосуванні одного препарату, що діє на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Не слід застосовувати Енам з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділ «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

#### Препарати золота.

Зрідка повідомлялося про нітритоїдні реакції (симптоми, що включають набряк обличчя, нудоту, блювання та артеріальну гіпотензію) у пацієнтів, які лікувалися ін'єкційними препаратами золота (натрію ауротіомалат) та сумісно інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

#### Симпатоміметики.

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ Алкоголь.

Спиртне підсилює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

#### Ацетилсаліцилова кислота, тромболітики та β-блокатори.

Еналаприл можна безпечно застосовувати супутньо з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах), тромболітиками та β-блокаторами.

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину. Повідомлялося, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи артеріальної гіпотензії, синкопе, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно з такою при застосуванні тільки препарату ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад, комбінуванням інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками та супроводжуватись ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

### **Особливості застосування.**

#### Симптоматична гіпотензія.

Симптоматична гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримують еналаприл, симптоматична гіпотензія розвивається частіше при гіповолемії, яка виникає, наприклад, внаслідок терапії діуретиками, обмеження вживання солі, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, а також у хворих з діареєю або блюванням (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» та «Побічні реакції»). Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів із більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам лікування еналаприлом слід розпочинати під наглядом лікаря. При зміні дози еналаприлу та/або діуретика нагляд має бути особливо ретельним. Аналогічним чином слід наглядати за пацієнтами з ішемічною хворобою серця, а також із захворюваннями судин мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. При розвитку артеріальної гіпотензії хворому слід надати горизонтального положення та, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно фізіологічний розчин. Транзиторна артеріальна гіпотензія при прийомі еналаприлу не є протипоказанням для подальшого прийому, який можна продовжувати зазвичай без ускладнень після нормалізації артеріального тиску шляхом відновлення об'єму рідини.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим тиском еналаприл може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на прийом препарату є очікуваною та зазвичай не є підставою для припинення лікування. У разі, коли артеріальна гіпотензія стає резистентною до лікування, слід зменшити дозу та/або припинити лікування діуретиком та/або еналаприлом.

#### Аортальний або мітральний стеноз/гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і всі вазодилататори, інгібітори АПФ слід призначати з обережністю пацієнтам з обструкцією вихідного отвору лівого шлуночка та обструкцією шляху відтоку; їхнього прийому слід уникати у разі кардіогенного шоку та гемодинамічно значної обструкції.

Порушення функції нирок.  
Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв) початкову дозу еналаприлу слід підбирати згідно з кліренсом креатиніну (див. розділ *Спосіб застосування та дози*) та надалі – з відповіддю на лікування. Для таких пацієнтів стандартною медичною практикою є регулярний контроль вмісту калію та рівня креатиніну.

Про порушення функції нирок повідомляли у зв'язку з прийомом еналаприлу, що головним чином спостерігалось у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або з захворюванням нирок, включаючи стеноз артерії нирок. При своєчасному виявленні та відповідному лікуванні ниркова недостатність, пов'язана з терапією еналаприлом, зазвичай носить оборотний характер.

У деяких пацієнтів з гіпертензією, у яких не було виявлено захворювання нирок до початку лікування, еналаприл сумісно з діуретиками спричиняв зазвичай незначне та скороминуче підвищення вмісту сечовини у крові та креатиніну у сироватці крові. У таких випадках може бути необхідним зменшення дози та/або відміна діуретика. Ця ситуація підвищує імовірність наявного стенозу артерії нирок.

#### Реноваскулярна гіпертензія.

Існує підвищений ризик артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнти з двостороннім стенозом артерій нирок або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки лікуються інгібіторами АПФ. Втрата функції нирок можлива вже при мінімальних змінах рівня креатиніну в сироватці крові. Таким пацієнтам лікування слід розпочинати малими дозами під ретельним лікарським наглядом з обережним титруванням та моніторингом функції нирок.

#### Трансплантація нирки.

Немає досвіду щодо прийому еналаприлу пацієнтами, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування еналаприлом.

#### Печінкова недостатність.

Рідко інгібітори АПФ асоціювались із синдромом, що розпочинається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до миттєвого некрозу печінки та (іноді) летального наслідку. Механізм цього синдрому залишається нез'ясованим. Пацієнти, які приймають інгібітори АПФ та у яких розвивається жовтяниця або помітне підвищення ферментів печінки, повинні припинити прийом інгібітору АПФ та знаходитись під відповідним медичним наглядом.

#### Нейтропенія/агранулоцитоз.

У пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, повідомлялося про появу нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникала рідко. Еналаприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозом судин, які проходять імуносупресивну терапію, лікування алопуринолом або прокаїнамідом, або при комбінації цих ускладнюючих факторів, особливо якщо вже існує порушення функції нирок. У деяких із цих пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які іноді не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, а пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

#### Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк.

При застосуванні інгібіторів АПФ, у т.ч. еналаприлу, були описані поодинокі випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані, що виникав у різні періоди лікування. У цих випадках слід негайно припинити лікування еналаприлом і встановити постійний нагляд за пацієнтом, щоб упевнитись у повному зникненні симптомів. Лише після цього нагляд можна припинити. Навіть тоді, коли відбувається набряк тільки язика без порушення дихання, пацієнти можуть потребувати подовженого спостереження, оскільки лікування антигістамінними препаратами та кортикостероїдами може бути недостатнім. Дуже рідко повідомлялося про летальний наслідок через ангіоневротичний набряк гортані або набряк язика. У разі, коли набряк локалізується в ділянці язика, голосової щілини або гортані, особливо у пацієнтів з хірургічними втручаннями на дихальних шляхах в анамнезі, може розвинути обструкція дихальних шляхів. Коли є залучення язика, глотки або гортані до процесу та це може спричинити обструкцію дихальних шляхів, слід негайно розпочати відповідну терапію, яка може включати підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) та/або заходи для забезпечення прохідності дихальних шляхів.

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

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не пов'язують із застосуванням інгібіторів АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення і при лікуванні інгібітором АПФ (див. також розділ «Протипоказання»).

Анафілактоїдні реакції під час проведення гіпосенсибілізації алергеном з отрути перетинчастокрилих.

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

Анафілактоїдні реакції протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності.

Рідко у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ протягом аферезу ліпопротеїдів низької щільності з декстрану сульфатом, виникали анафілактоїдні реакції, що становили загрозу життю. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення прийому інгібіторів АПФ перед кожним аферезом.

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

У пацієнтів, які перебувають на діалізі із використанням мембран високої пропускної здатності (наприклад AN 69®) і застосовують одночасно інгібітор АПФ, іноді розвивались анафілактоїдні реакції. Тому для таких пацієнтів рекомендується розглянути питання про застосування діалізних мембран іншого типу або гіпотензивного засобу іншої групи.

Гіпоглікемія.

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають терапію інгібітором АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівні цукру в крові, особливо протягом перших кількох місяців супутнього застосування (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Кашель.

Повідомлялося про виникнення кашлю при лікуванні інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний стійкий характер і припиняється після відміни препарату. Кашель унаслідок лікування інгібітором АПФ необхідно враховувати при диференційній діагностиці кашлю.

Проведення хірургічних операцій/анестезія.

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

Гіперкаліємія

Протягом лікування інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, у деяких пацієнтів спостерігалось підвищення рівня калію в крові. Ризик виникнення гіперкаліємії підвищений у пацієнтів із нирковою недостатністю, з погіршеною функцією нирок, віком > 70 років, із цукровим діабетом, транзиторними станами, зокрема зневодненням, гострою серцевою декомпенсацією, метаболічним ацидозом та супутнім прийомом калійзберігаючих діуретиків (наприклад спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амілориду); при використанні харчових добавок або сольових замінників, що містять калій; а також у пацієнтів, які приймають інші препарати, що можуть спричинити підвищення калію в крові (наприклад гепарин). Зокрема, прийом калійзберігаючих діуретиків, харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, пацієнтам з порушенням функції нирок може призвести до значного підвищення рівня калію в крові. Гіперкаліємія може спричинити серйозні, інколи летальні аритмії. Якщо супутній прийом еналаприлу та будь-якого з вищезгаданих препаратів вважається необхідним, їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи вміст калію в сироватці крові (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Літій.

Зазвичай комбінація літію та еналаприлу не рекомендована (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Супутня терапія інгібітором АПФ та антагоністом рецепторів ангіотензину Комбінування інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II слід обмежити індивідуально визначеними випадками, які супроводжуються ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Анафілактоїдні та можливо пов'язані реакції.

Оскільки інгібітори АПФ впливають на метаболізм ейкозаноїдів та поліпептидів, в тому числі ендogenousного брадикініну, пацієнти, які приймають інгібітори АПФ (в тому числі еналаприл) можуть зазнати різноманітних небажаних реакцій, в тому числі серйозних.

#### Лактоза.

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не повинні приймати цей препарат.

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

##### *Вагітність.*

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

##### Годування груддю.

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

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

При керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами слід взяти до уваги можливий розвиток запаморочення або втоми.

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

Прийом їжі не впливає на всмоктування таблеток Енам. Дозування потрібно добирати індивідуально відповідно до стану кожного пацієнта (див. розділ «*Особливості застосування*») та реакції артеріального тиску у відповідь.

##### Артеріальна гіпертензія.

Доза препарату становить від початкової 5 мг до максимальної 20 мг залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та стану пацієнта (див. нижче). Енам приймати 1 раз на день. При артеріальній гіпертензії легкого ступеня рекомендована початкова доза становить 5-10 мг.

У пацієнтів із дуже активованою ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (наприклад з реноваскулярною гіпертензією, порушенням сольового та/або рідинного балансу, декомпенсацією серцевої функції або тяжкою артеріальною гіпертензією) можливе надмірне зниження артеріального тиску після прийому початкової дози. Таким пацієнтам рекомендується початкова доза 5 мг або нижче, а початок лікування повинен проходити під наглядом лікаря.

Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до дефіциту рідини та ризику виникнення артеріальної гіпотензії на початку терапії еналаприлом. Для таких пацієнтів рекомендується початкова доза 5 мг або нижче. У разі можливості лікування діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку лікування препаратом Енам. Слід перевіряти функцію нирок та рівень калію в сироватці крові. Звичайна підтримуюча доза – 20 мг 1 раз на добу. Максимальна підтримуюча доза становить 40 мг на добу.

##### Серцева недостатність/безсимптомна дисфункція лівого шлуночка

Для лікування клінічно вираженої серцевої недостатності Енам застосовувати разом з діуретиками та, у разі необхідності, препаратами наперстянки або бета-блокаторами. Початкова доза для пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю або безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка становить 2,5 мг, при цьому застосування препарату необхідно проводити під ретельним лікарським контролем для того, щоб встановити первинний вплив препарату на артеріальний тиск. У разі відсутності ефекту або після відповідної корекції симптоматичної гіпотензії, що виникла на початку лікування препаратом Енам серцевої недостатності, дозу слід поступово підвищувати до звичайної підтримуючої дози 20 мг, яку призначати одноразово або розділяти на два прийоми залежно від того, що краще переносить пацієнт. Добір дози рекомендовано здійснювати впродовж 2-4 тижнів. Подібний терапевтичний режим ефективно

зменшує показники летальності пацієнтів із клінічно вираженою серцевою недостатністю. Максимальна доза становить 40 мг на добу за два прийоми.

Пропонована титрація дози препарату Енам для пацієнтів із серцевою недостатністю/ безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка

| Тиждень        | Доза, мг/день   |
|----------------|---|
| Тиждень 1      | з 1 по 3 день: 2,5 мг/добу* за один прийом<br>з 4 по 7 день: 5 мг/добу за 2 прийоми |
| Тиждень 2      | 10 мг/добу за один або два прийоми  |
| Тиждень 3 та 4 | 20 мг/добу за один або два прийоми  |

\* З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з порушенням функції нирок або тим, хто приймає діуретики (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Як до, так і після початку лікування препаратом Енам слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску і функції нирок (див. розділ «*Особливості застосування*»), оскільки повідомлялося про артеріальну гіпотензію та (рідше) подальшу ниркову недостатність. Пацієнтам, які приймають діуретики, при можливості слід зменшити дозу до початку лікування препаратом Енам. Розвиток артеріальної гіпотензії після початкової дози препарату Енам не означає, що гіпотензія зберігатиметься при тривалому лікуванні та не свідчить про необхідність припинення прийому препарату. Слід також контролювати вміст калію у сироватці крові та функцію нирок.

#### Дозування при нирковій недостатності.

Загалом необхідно збільшити інтервал між прийомами еналаприлу та/або зменшити дозування препарату.

| Стан нирок   | Кліренс креатиніну (CrCL), мл/хв | Початкова доза, мг/день |
|--|----------------------------------|-------------------------|
| Незначні порушення   | $30 < \text{CrCL} < 80$ мл/хв    | 5–10 мг                 |
| Помірні порушення  | $10 < \text{CrCL} \leq 30$ мл/хв | 2,5 мг                  |
| Виражені порушення. Зазвичай такі хворі перебувають на гемодіалізі | $\text{CrCL} \leq 10$ мл/хв      | 2,5 мг у дні діалізу**  |

\*\* Див. розділ «*Особливості застосування*»: Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі. Еналаприл видаляється шляхом гемодіалізу. Корекцію дозування у дні, коли гемодіаліз не проводиться, необхідно здійснювати залежно від рівня артеріального тиску.

#### Пацієнти літнього віку.

Дозу слід коригувати залежно від функції нирок (див. розділ «*Особливості застосування*»).

#### Діти з артеріальною гіпертензією віком від 6 років.

Досвід клінічного застосування еналаприлу дітям з артеріальною гіпертензією обмежений (див. розділи «*Особливості застосування*», «*Фармакодинаміка*», «*Фармакокінетика*»).

Дітям, які можуть ковтати таблетки, дозу слід призначати індивідуально, відповідно до стану пацієнта, реакції артеріального тиску у відповідь на лікування та маси тіла пацієнта. Рекомендована початкова доза становить 2,5 мг для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 5 мг для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг. Енам приймати 1 раз на добу. Дозування слід коригувати залежно від потреб до максимального 20 мг на добу для пацієнтів з масою тіла від 20 до 50 кг та 40 мг для пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг (див. розділ «*Особливості застосування*» та «*Діти*»).

Енам не рекомендований для новонароджених та дітей з рівнем гломерулярної фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

#### Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років. Енам не рекомендований новонародженим та дітям з рівнем гломерулярної фільтрації  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> через відсутність даних.

#### Передозування.

Існують обмежені дані щодо передозування препарату. Основними ознаками передозування, згідно з

наявними даними, є виражена артеріальна гіпотензія, яка розпочинається приблизно через 6 годин після прийому препарату і збігається з блокадою системи ренін-ангіотензин, і ступор. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркуляторний шок, електролітний дисбаланс, ниркову недостатність, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, брадикардію, запаморочення, тривожність та кашель. Рівні еналаприлату у плазмі крові, які перевищують у 100 і 200 разів максимальні рівні, що досягаються при прийомі терапевтичних доз, за повідомленнями, реєструвалися після прийому відповідно 300 мг і 440 мг еналаприлу.

Для лікування передозування рекомендуються внутрішньовенні інфузії ізотонічного розчину. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у горизонтальне положення. Можна розглянути необхідність інфузій ангіотензину II та/або внутрішньовенного введення катехоламінів. Якщо препарат був прийнятий недавно, рекомендуються заходи з елімінації еналаприлу малеату (такі як штучне блювання, промивання шлунка, прийом абсорбентів та натрію сульфату). Еналаприлат може бути видалений із системного кровообігу шляхом гемодіалізу (див. розділ *Особливості застосування*): Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі). При брадикардії, що резистентна до терапевтичних засобів, показана терапія за допомогою кардіостимулятора. Слід постійно контролювати важливі показники життєдіяльності, концентрації електролітів та рівень креатиніну в сироватці крові.

### ***Побічні реакції.***

Побічні ефекти, що можуть виникнути під час прийому еналаприлу, класифіковані за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

При застосуванні еналаприлу у більшості випадків побічні ефекти були незначними, мали тимчасовий характер і не вимагали відміни терапії.

#### З боку кровоносної та лімфатичної систем.

Нечасто: анемія (включаючи апластичну та гемолітичну).

Рідко: нейтропенія, зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні хвороби.

#### Ендокринні розлади.

Невідомо: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

#### Метаболічні порушення.

Нечасто: гіпоглікемія (див. розділ *Особливості застосування*).

#### З боку нервової системи і психіки.

Часто: депресія, головний біль.

Нечасто: сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, парестезії, вертиго.

Рідко: розлади сну, аномальні сновидіння.

#### *Офтальмологічні порушення.*

Дуже часто: затуманення зору.

#### *З боку серцево-судинної системи.*

Дуже часто: запаморочення.

Часто: гіпотензія (включаючи ортостатичну гіпотензію), синкопе, біль за грудиною, порушення ритму, стенокардія, тахікардія.

Нечасто: ортостатична гіпотензія, прискорене серцебиття, інфаркт міокарда або інсульт, можливо, внаслідок надмірного зниження тиску у пацієнтів з високим ризиком (див. розділ *Особливості застосування*).

Рідко: феномен Рейно.

#### *З боку системи дихання, грудної клітки та середостіння.*

Дуже часто: кашель.

Часто: задишка.

Нечасто: ринорея, біль у горлі та захриплість, бронхоспазм/астма.

Рідко: легеневі інфільтрати, риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

#### *З боку шлунково-кишкового тракту.*

Дуже часто: нудота.

Часто: діарея, абдомінальний біль, зміна смаку.

Нечасто: кишкова непрохідність, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки.

Рідко: стоматит/афтозні виразки, глосит.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк кишечника.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів.*

Рідко: печінкова недостатність, гепатит гепатоцелюлярний або холестатичний, гепатит, включаючи некроз, холестаза (включаючи жовтяницю).

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: висип, гіперчутливість/ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та /або гортані (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: підвищене потовиділення, свербіж, кропив'янка, алопеція.

Рідко: множинна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пемфігус, еритродермія.

Повідомлялося про розвиток складного симптомокомплексу, який включав деякі або всі з таких проявів, як: гарячка, серозит, васкуліт, міалгія/міозит, артралгія/артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), еозинофілія і лейкоцитоз. Як побічні ефекти можуть також виникати висипи, фотосенсибілізація та інші реакції з боку шкіри.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Нечасто: порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія.

Рідко: олігурія.

*З боку статеві системи та молочних залоз.*

Нечасто: імпотенція.

Рідко: гінекомастія.

*Загальні порушення та порушення умов введення.*

Дуже часто: астенія.

Часто: підвищена втомлюваність.

Нечасто: м'язові судоми, припливи, дзвін у вухах, відчуття дискомфорту, гарячка.

Зміни лабораторних показників.

Часто: гіперкаліємія, підвищення креатиніну в сироватці крові.

Нечасто: підвищення сечовини у крові, гіпонатріємія.

Рідко: підвищення ферментів печінки, підвищення білірубіну в сироватці крові.

**Термін придатності.** 3 роки.

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у стрипі По 2 стрипи у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Дільниця № 42, 45, 46, с. Бачупалі, Кутбулапур Мандал, округ Ранга Редді, Андра Прадеш, Індія.