



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЭНАЛОЗИД® 25

Торговое название препарата: Эналазид® 25

Действующее вещество (МНН): эналаприл/гидрохлоротиазид

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

активные вещества: эналаприла малеата в пересчете на 100 % вещество - 10 мг, гидрохлоротиазида в пересчете на 100% вещество - 25 мг;

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

Описание: таблетки от белого до желто-белого цвета, с плоской поверхностью, фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Сердечно-сосудистая система. Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ в комбинации со средствами. Ингибиторы АПФ в комбинации с диуретиками. Эналаприл и диуретики.

Код АТХ: C09BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эналазид® 25 является комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеат) и диуретика (гидрохлоротиазид).

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

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

Гидрохлоротиазид – это мочегонное и антигипертензивное средство, повышающее активность ренина плазмы крови. Антигипертензивные эффекты двух компонентов являются аддитивными и, как правило, длятся 24 часа. Хотя один эналаприл проявляет гипотензивное действие даже у пациентов с низкорениновой гипертензией, одновременное применение с гидрохлоротиазидом у таких пациентов приводит к большему снижению артериального давления. Компонент эналаприла в препарате, как правило, ослабляет уменьшение калия, вызванное приемом гидрохлоротиазида.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

По имеющимся данным эпидемиологических исследований наблюдалась кумулятивная дозозависимая связь между применением гидрохлоротиазида и развитием НМРК. Одно исследование включало группу, насчитывавшую 71533 пациенты с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточной карциномой (ПКК), которых

сравнивали с 1430833 и 172426 лицами контрольной группы соответственно. Высокие дозы гидрохлоротиазида (≥ 50000 мг, кумулятивная доза) ассоциировались с корректируемым ОР 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) по БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) по ПКК. Наблюдалась четкая взаимосвязь между кумулятивной дозой и ответом по БКК и ПКК. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и влиянием гидрохлоротиазида: пациентов с 633 случаями рака губы сравнивали с 63067 лицами контрольной популяции, используя стратегию случайной выборочной совокупности. Соотношение «кумулятивная доза - ответ» было продемонстрировано с корректируемым ОР 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), который увеличивался до ОР 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз (~ 25000 мг) и ОР 7,7 (5,7-10,5) при применении высокой кумулятивной дозы (~ 100000 мг) (см. Раздел «Особые указания»).

Фармакокинетика

Эналаприла малеат

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

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

Гидрохлоротиазид

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

Эналаприл/гидрохлоротиазид

Одновременное многократное применение эналаприла и гидрохлоротиазида незначительно влияет или вообще не влияет на биодоступность этих препаратов. Комбинированная таблетка биоэквивалентна отдельным ее компонентам, применяемым одновременно.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью увеличивается экспозиция к эналаприлу и эналаприлату. У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) AUC эналаприлата в стабильном состоянии была приблизительно в 2 раза больше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, после введения 5 мг 1 раз в день. При тяжелой форме почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) AUC увеличилась приблизительно в 8 раз. При этом уровне почечной недостаточности эффективный период полувыведения эналаприлата удлиняется, а время до стабильного состояния задерживается.

Эналаприлат можно вывести из общего кровотока с помощью гемодиализа. Клиренс

эналаприлата при диализе составляет 62 мл/мин.

Показания к применению

Препарат Эналозид® 25 показан к применению у взрослых для лечения артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия.

Способ применения и дозы

При артериальной гипертензии.

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

При почечной недостаточности.

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

Если уровень креатинина в диапазоне от >30 до <80 мл/мин, Эналозид® 25 следует применять только после предварительного определения дозы каждого из компонентов.

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

Предварительное лечение диуретиками.

Если пациент уже получает диуретики, рекомендуется отменить лечение или уменьшить дозу диуретика по крайней мере за 2–3 дня до начала терапии препаратом Эналозид® 25, чтобы избежать резкого снижения артериального давления. Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть в начале терапии препаратом Эналозид® 25, она чаще наблюдается у пациентов, у которых предшествующая терапия диуретиками вызвала нарушение водно-электролитного баланса.

Побочные действия

Инфекции и инвазии: сиалоаденит.

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

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Со стороны эндокринной системы: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Метаболические нарушения: гипокалиемия, подагра, нарушение водно-электролитного баланса (в том числе гипонатриемия), повышение уровня холестерина и триглицеридов крови, гипогликемия, гиперурикемия, гипомагниемия, гипергликемия, гиперкальциемия.

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

Со стороны органов зрения: потеря остроты зрения, преходящая потеря остроты зрения, ксантопсия, хориоидный выпот.

Со стороны органов слуха: шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: головокружение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, тахикардия, сердцебиение, аритмия, стенокардия, синдром Рейно, приливы, инфаркт миокарда/инсульт (возможно, вследствие чрезмерной гипотензии пациентов группы высокого риска).

Со стороны респираторного тракта, органов средостения и грудной клетки: боль в горле и охриплость голоса, ринит, ринорея, кашель, одышка, легочные инфильтраты,

аллергический альвеолит/эозинофильная пневмония, бронхоспазм, астма, респираторный дистресс (включая пневмонит и отек легких), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел «Особые указания»).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, сухость во рту, стоматит/афтозные язвы, глоссит, тошнота, рвота, панкреатит, диарея, диспепсия, боль в животе, метеоризм, запор, ангионевротический отек кишечника, илеус, раздражение желудка, пептические язвы.

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

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь (экзантема), гиперчувствительность, ангионевротический отек, включая ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани, пурпура, диафорез, зуд, алоpecia, крапивница, фоточувствительность, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, кожная красная волчанка, эритродермия, пузырьчатка, токсический эпидермальный некролиз, эксфолиативный дерматит. Сообщалось о симптомокомплексе, который может включать несколько или все следующие симптомы: лихорадка, серозит, васкулит, миалгия/миозит и артралгия/артрит, положительный тест на антинуклеарные антитела (АНА), увеличение СОЭ, эозинофилия, лейкоцитоз. Могут возникать сыпь, фоточувствительность или другие дерматологические реакции.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные опухоли (включая кисты и полипы)¹: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)¹.

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

Со стороны почек и мочевыделительной системы: почечная дисфункция, почечная недостаточность, протеинурия, олигурия, интерстициальный нефрит, глюкозурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия, импотенция.

Лабораторные исследования: гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение уровня азота мочевины крови, повышение сывороточного креатинина, увеличение уровня печеночных ферментов и/или сывороточного билирубина.

Расстройства общего состояния и реакции в месте введения: астения, боль в груди, лихорадка, повышенная утомляемость, ощущение дискомфорта.

¹ Немеланомный рак кожи: по имеющимся данным эпидемиологических исследований описана взаимосвязь между суммарной дозой гидрохлоротиазида и НМРК (см. раздел «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин).
- Резистентная к лечению гипокалиемия.
- Симптомная гиперурикемия (подагра).
- Анурия.
- Ангионевротический отек, связанный с назначением ранее ингибиторов АПФ, в анамнезе.
- Наследственный или идиопатический ангионевротический отек.
- Гиперчувствительность к препаратам, которые являются производными сульфонида.
- Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»)
- Тяжелая печеночная недостаточность

- Одновременное применение препарата Эналозид® 25 с препаратами, содержащими алискирен, пациентам с сахарным диабетом или с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).
- Одновременное применение с сакубитрилом/валсартаном. Эналозид® 25 следует применять не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. также разделы «Лекарственные взаимодействия», «Особые указания»).
- Детский и подростковый возраст младше 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенным риском побочных явлений (гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек, в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с использованием одного препарата РААС (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Другие антигипертензивные средства.

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

Литий.

Сообщалось об обратном повышении концентрации лития в сыворотке крови и токсичности при одновременном применении лития с ингибиторами АПФ. Одновременное применение тиазидных диуретиков может дополнительно повышать уровень лития и увеличивать риск токсического действия лития, если применять ингибитор АПФ. Применение препарата Эналозид® 25 одновременно с препаратами лития не рекомендуется, но если такая комбинация необходима, нужно тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови (см. раздел «Особые указания»).

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

Одновременное применение НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) и антагонистов рецепторов ангиотензина II или ингибиторов АПФ демонстрирует дополнительный эффект относительно увеличения уровня калия в сыворотке крови и может приводить к нарушению функции почек. Эти эффекты, как правило, обратимые. Редко может развиваться почечная недостаточность, в частности у пациентов с ослабленной функцией почек (например, у пациентов пожилого возраста или пациентов с дегидратацией, включая пациентов, получающих лечение диуретиками). Поэтому такую комбинацию препаратов следует с осторожностью применять пациентам с ослабленной функцией почек.

Эналаприла малеат

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, получающих терапию эналаприлом, может возникнуть гиперкалиемия.

Применение *калийсберегающих диуретиков* (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), добавок калия или калийсодержащих заменителей соли, особенно у пациентов с нарушением функции почек, может вызвать существенное повышение уровня калия в плазме крови. Также следует соблюдать осторожность при одновременном применении

Эналазид® 25 с другими средствами, повышающими уровень калия в сыворотке, такими как триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, подобно амилориду. Поэтому сочетание Эналазид® 25 с вышеуказанными препаратами не рекомендуется. Если показано одновременное применение, следует соблюдать осторожность и тщательно контролировать уровень калия в сыворотке (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, так как это увеличивает риск развития ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышению риска ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол)

У пациентов, одновременно применяющих котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), повышается риск развития гиперкалиемии (см. раздел «Особые указания»).

Циклоспорин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и циклоспорина может возникнуть гиперкалиемия. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови.

Гепарин

При одновременном применении ингибиторов АПФ и гепарина возможно развитие гиперкалиемии. Рекомендуется контроль уровня калия в сыворотке крови.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики).

Предварительное лечение диуретиками в больших дозах может приводить к дегидратации и риску развития гипотензии в начале лечения эналаприлом. Гипотензивный эффект возможно ослабить путем отмены диуретика, увеличением объема жидкости в организме или увеличением потребления соли.

Трициклические антидепрессанты/нейролептики/анестетики.

Сопутствующий прием определенных анестетиков, трициклических антидепрессантов и нейролептиков с ингибиторами АПФ может привести к дополнительному снижению артериального давления (см. раздел «Особые указания»).

Симпатомиметики.

Симпатомиметики могут уменьшить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.

Противодиабетические средства

Результаты эпидемиологических исследований указывают на то, что одновременное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических средств (инсулины, пероральные гипогликемические средства) может привести к снижению уровня глюкозы в крови с риском развития гипогликемии. Такой эффект, вероятно, будет иметь место в течение первых недель сопутствующего лечения и у пациентов с нарушением функции почек (см. раздел «Особые указания»).

Алкоголь

Алкоголь потенцирует гипотензивный эффект ингибиторов АПФ.

Ацетилсалициловая кислота, тромболитические препараты и β-блокаторы

Эналаприл можно с осторожностью применять вместе с ацетилсалициловой кислотой (в кардиологических дозах), тромболитическими средствами и β-адреноблокаторами.

Препараты золота.

Сообщалось о возникновении нитроидных реакций (покраснение лица, тошнота, рвота и артериальная гипотензия) у пациентов, которые лечились инъекционными препаратами золота (натрия ауротиомалат) одновременно с ингибитором АПФ, в том числе эналаприлом.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина

У пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью, сердечной недостаточностью или с сахарным диабетом с поражением органов мишеней сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина ассоциируется с более высокой частотой появления артериальной гипотензии, синкопе, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с таковой при применении только препарата ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Двойная блокада (например, комбинированием ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями и сопровождаться тщательным мониторингом функции почек, уровней калия и артериального давления.

Гидрохлоротиазид

Недеполяризующие мышечные релаксанты

Тиазиды могут усиливать восприимчивость к тубокурарину.

Алкоголь, барбитураты или наркотические анальгетики

Могут потенцировать развитие ортостатической гипотензии

Антидиабетические препараты (пероральные средства и инсулин)

Может потребоваться корректировка дозы антидиабетического препарата (см. «Особые указания»).

Смолы колестирамина и колестипола

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

Увеличение интервала QT (хинидин, прокаинамид, амиодарон, соталол)

Повышенный риск возникновения трепетания-мерцания желудочков.

Гликозиды наперстянки

Гипокалиемия может активизировать или усиливать реакцию со стороны сердца на токсические эффекты наперстянки (например, повышение вентрикулярной возбудимости).

Кортикостероиды, АКГГ

Усиливается дефицит электролитов, особенно гипокалиемия.

Калийуретические диуретики (например, фуросемид), карбеноксолон или злоупотребление слабительными средствами

Гидрохлоротиазид может увеличивать потери калия и/или магния.

Прессорные амины (например, адреналин)

Эффект прессорных аминов может быть снижен (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут уменьшить выведение цитотоксических лекарственных средств через почки и усилить их миелосупрессивные эффекты.

Особые указания

Эналаприла малеат и гидрохлоротиазид

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Симптоматическая гипотензия редко наблюдается у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией. Симптоматическая гипотензия чаще возникает у пациентов с нарушениями водного баланса, которые применяют Эналозид® 25, например, вследствие терапии диуретиками, диеты с ограниченным употреблением соли, диареи или рвоты. Для таких пациентов нужно регулярно, через определенные интервалы времени определять уровни электролитов в сыворотке крови. Особое внимание следует уделить лечению пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярными заболеваниями, поскольку значительное снижение артериального давления может привести к инфаркту миокарда или инсульту. Симптоматическая гипотензия наблюдалась у пациентов с

артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью, которая сопровождалась или не сопровождалась почечной недостаточностью.

При развитии артериальной гипотензии пациента следует уложить в положение лежа на спине, ввести внутривенно инфузионно физиологический раствор натрия хлорида. Временная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему применению препарата. Если после нормализации объема циркулирующей крови возникает повышение артериального давления, терапия может быть возобновлена в обычных дозах.

Нарушение функции почек

Эналозид® 25 не следует назначать пациентам с нарушением функции почек (клиренс креатинина <80 мл/мин >30 мл/мин), пока титрование отдельных компонентов препарата не достигнет доз препарата в данной лекарственной форме.

При терапии эналаприлом в сочетании с диуретиком у некоторых пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо признаков заболевания почек до начала лечения возникало повышение содержания мочевины и креатинина в крови. В таких случаях лечение препаратом Эналозид® 25 нужно прекратить, а также рассмотреть вопрос о возможном стенозе почечной артерии.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов при одновременном применении ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышается риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность). В связи с этим двойная блокада РААС (одновременное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена) не рекомендуется (см. «Лекарственные взаимодействия»). Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, ее следует проводить под наблюдением врача с тщательным регулярным мониторингом функции почек, водно-электролитного баланса, артериального давления. Не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II пациентам с диабетической нефропатией.

Гиперкалиемия

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

Литий

Сопутствующий прием эналаприла и лития обычно не рекомендуется.

Сопутствующая терапия ингибитором АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина.

Комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II следует ограничить индивидуально определенными случаями, которые сопровождаются тщательным мониторингом функции почек, уровней калия и артериального давления (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Эналаприла малеат

Аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ (как и все другие вазодилататоры) следует применять с осторожностью пациентам с обструкцией выходного отверстия левого желудочка. Применение ингибиторов АПФ необходимо избегать в случае кардиогенного шока и в случае гемодинамически значимой обструкции.

Почечная недостаточность

Сообщалось о развитии почечной недостаточности, связанной с применением эналаприла, которая наблюдалась преимущественно у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или основным заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии. При своевременной диагностике и соответствующем лечении почечная недостаточность, связанная с применением эналаприла, как правило, обратима (см. «Способ применения и дозы»).

Реноваскулярная гипертензия

При лечении ингибиторами АПФ больных с билатеральным стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки существует повышенный риск возникновения гипотензии и нарушения функции почек.

Нарушение функции почек может возникать даже при незначительных изменениях уровня креатинина в сыворотке крови. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз и под наблюдением врача, с осторожностью увеличивать дозу и контролировать функцию почек.

Пациенты, находящиеся на гемодиализе

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

Трансплантация почки

Нет опыта по применению препарата пациентам, которые недавно перенесли операцию по трансплантации почки. Поэтому этим пациентам не рекомендовано лечение препаратом.

Печеночная недостаточность

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

Нейтропения/агранулоцитоз

Были сообщения о нейтропении/агранулоцитозе, тромбоцитопении и анемии у пациентов, получающих терапию ингибиторами АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения появлялась редко. Эналаприл следует назначать очень осторожно пациентам с коллагенозом сосудов, которые проходят иммуносупрессантную терапию, лечение аллопурином или прокаинамидом, или при комбинации этих осложняющих факторов, особенно если уже существует нарушение функции почек. У некоторых пациентов развивались серьезные инфекции, которые в некоторых случаях не отвечали на интенсивную терапию антибиотиками. При назначении эналаприла таким пациентам рекомендуется периодический мониторинг количества лейкоцитов, и пациенты должны сообщать о любом проявлении инфекции.

Гиперкалиемия.

Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, поскольку они угнетают высвобождение альдостерона. Эффект, как правило, незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам развития гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, сахарный диабет, пациенты в возрасте >70 лет, интеркуррентные состояния, в частности обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и сопутствующее применение калийсберегающих диуретиков (например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида), пищевых добавок или солевых заменителей, содержащих калий, а также применение других препаратов, ассоциированных с повышением уровня калия в сыворотке крови (например, гепарин, триметоприм или котримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол, особенно антагонисты альдостерона или АРА). Применение добавок калия, калийсберегающих диуретиков, триметоприма или котримоксазола, также известного как триметоприм/сульфаметоксазол, и заменителей соли, содержащих калий, в частности у пациентов с нарушениями функции почек, может приводить к значительному повышению уровня калия в сыворотке крови. Гиперкалиемия может стать причиной серьезной и даже летальной аритмии.

Если одновременное назначение препарата Эналазид® 25 и указанных выше средств считается необходимым, их следует применять с осторожностью и под частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Пациенты с сахарным диабетом

Пациентам с сахарным диабетом, которые принимают пероральные антидиабетические препараты или инсулин и начинают принимать ингибитор АПФ, следует рекомендовать тщательно контролировать уровень сахара в крови, особенно в течение первого месяца комбинированной терапии (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

При лечении ингибиторами АПФ, включая эналаприла малеат, были описаны отдельные случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. В таких случаях необходимо немедленно прекратить лечение препаратом и установить тщательное наблюдение за состоянием пациента с целью контроля клинических симптомов. Даже в случаях, когда наблюдается только отек языка без респираторного дистресса, необходимо длительное наблюдение за состоянием пациента, поскольку лечение антигистаминными препаратами и кортикостероидами может быть недостаточным.

Очень редко сообщалось о летальных случаях вследствие ангионевротического отека, который сопровождался отеком гортани или языка. У пациентов с отеком языка, голосовой щели или гортани возможно возникновение обструкции дыхательных путей, особенно у пациентов с хирургическим лечением дыхательных путей в анамнезе.

В случаях, когда отек локализуется в области языка, голосовой щели или гортани, что может привести к обструкции дыхательных путей, следует немедленно ввести подкожно раствор адреналина 1:1000 (0,3-0,5 мл) и осуществить другие соответствующие лечебные мероприятия.

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

Сообщалось, что у пациентов негроидной расы, которые применяли АПФ, чаще возникал ангионевротический отек по сравнению с пациентами европеоидной расы. Однако в целом считается, что у представителей негроидной расы повышенный риск возникновения ангионевротического отека.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано в связи с повышением риска развития ангионевротического отека. Лечение сакубитрилом/валсартаном не следует начинать ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы Эналазид® 25. Лечение препаратом Эналазид® 25 следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы сакубитрила/валсартана (см. разделы «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином может привести к повышению риска развития ангионевротического отека (например, отека дыхательных путей или языка, как с нарушением дыхания, так и без) (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Следует соблюдать осторожность в начале лечения рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и вилдаглиптином у пациента, уже принимающего ингибитор АПФ. Перед началом лечения пациентам, принимающим лекарственное средство Эналазид® 25, необходимо провести тщательную оценку соотношения польза/риск.

Анафилактикоидные реакции при десенсибилизирующей терапии

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

Анафилактоидные реакции при аферезе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

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

Кашель

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

Хирургические операции/ анестезия

Во время больших хирургических вмешательств или во время анестезии с применением средств, которые вызывают гипотензию, эналаприлат блокирует образование ангиотензина II вторично к компенсаторному высвобождению ренина. Если при этом развивается гипотензия, которая объясняется подобным механизмом, ее можно корректировать увеличением объема жидкости.

Беременность

Не следует начинать прием ингибиторов АПФ в период беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ не считается важным, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на альтернативное антигипертензивное лечение, которое имеет утвержденный профиль безопасности применения в период беременности. Если беременность установлена, лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если это возможно, следует начать альтернативную терапию.

Этнические различия

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

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

Тиазиды могут оказаться недостаточно эффективными диуретиками для лечения пациентов с нарушением функции почек, а также когда уровень клиренса креатинина 30 мл/мин и ниже (то есть при умеренной или выраженной почечной недостаточности).

Нарушение функции печени

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

Метаболические и эндокринные эффекты

Терапия тиазидами может изменять толерантность к глюкозе. Может потребоваться коррекция доз антидиабетических препаратов, включая инсулин.

Повышение уровня холестерина и триглицеридов может ассоциироваться с терапией тиазидными диуретиками, однако в течение применения малых доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) сообщалось о минимальном эффекте или о его отсутствии.

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

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

Терапия тиазидными диуретиками может вызывать гиперурикемию и/или обострение подагры у некоторых пациентов. Однако эналаприл может повышать уровень мочевой

кислоты в моче и таким образом может ослабить гиперурикемический эффект гидрохлоротиазида.

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

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

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

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

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

Повышенная чувствительность

Во время приема тиазидов реакции повышенной чувствительности могут возникать у пациентов с аллергической или бронхиальной астмой в анамнезе или без таковых. Сообщалось о случаях обострения или реактивации системной красной волчанки.

Особые предостережения относительно вспомогательных веществ.

Эналозид® 25 содержит лактозу. Пациентам с галактозной недостаточностью, лактазной недостаточностью Лаппа или с синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять это лекарственное средство.

Нарушения со стороны органа зрения: хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Препараты, содержащие сульфонамид или производные сульфонамида, могут вызвать идиосинкратическую реакцию, приводящую к хориоидальному выпоту с выпадением поля зрения, преходящей миопией и острой закрытоугольной глаукомой. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазах, что обычно наблюдается в течение нескольких часов до недель с момента начала приема препарата. Отсутствие лечения острой закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в срочном прекращении приема лекарственного средства. При неконтролируемом внутриглазном давлении может потребоваться немедленное медицинское или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать в себя наличие в анамнезе аллергических реакций на сульфонамид или пенициллин.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. Если есть подозрение на ОРДС, применение гидрохлоротиазида следует прекратить и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Немеланомный рак кожи

По данным двух эпидемиологических исследований, которые внесены в Датский национальный реестр рака, наблюдался повышенный риск развития НМРК (БКК) и (ПКК),

связанный с воздействием повышенных кумулятивных доз гидрохлоротиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может быть потенциальным механизмом развития НМРК.

Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, необходимо проинформировать о риске развития НМРК. Следует рекомендовать им регулярно проверять кожу на наличие новых поражений и немедленно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. Рекомендованы меры предосторожности, такие как ограничение воздействия солнечного света и ультрафиолетовых лучей, использование соответствующих средств защиты, чтобы минимизировать риск развития рака кожи. Подозрительные поражения кожи следует немедленно исследовать, включая гистологические исследования методом биопсии. Также следует повторно оценить целесообразность применения гидрохлоротиазида пациентам, которые ранее перенесли НМРК (см. раздел «Побочные действия»).

Ограничения к применению пациентов детского возраста

Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не установлены.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Препарат Эналапид® 25 не следует применять беременным или женщинам, которые планируют беременность. Если во время лечения этим лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Кормление грудью

Эналаприл и тиазидные диуретики проникают в грудное молоко. Применение препарата Эналапид® 25 в период кормления грудью не рекомендовано.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

При управлении автотранспортом и механизмами следует помнить о возможности возникновения головокружения или усталости.

Передозировка

Лечение – симптоматическое и поддерживающее. Применение препарата следует прекратить и тщательно обследовать пациента.

В случае случайной передозировки, если препарат принимали недавно, необходимо: промыть желудок, спровоцировать рвоту, принять активированный уголь и слабительные средства, а также осуществить коррекцию водного и электролитного дисбаланса и артериальной гипотензии с помощью общепринятых мер.

Эналаприла малеат

Признаками передозировки эналаприла является выраженная артериальная гипотензия, которая начинается примерно через 6 часов после приема препарата и сопровождается блокадой ренин-ангиотензиновой системы и ступором.

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

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

Для лечения передозировки рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора.

Если возникает артериальная гипотензия, пациента следует положить горизонтально с поднятыми вверх ногами. Если необходимо, возможно рассмотреть вопрос об инфузионном введении ангиотензина II и/или внутривенном введении катехоламинов. Если препарат был принят недавно, следует проводить мероприятия, направленные на выведение эналаприла

малеата из организма (провоцирование рвоты, промывание желудка, применение абсорбентов и натрия сульфата). Эналаприл может быть удален из системного кровотока с помощью гемодиализа. При брадикардии, резистентной к проводимой терапии, показано использование кардиостимулятора. Следует постоянно контролировать основные показатели жизнедеятельности организма, уровни электролитов и креатинина в сыворотке крови.

Гидрохлоротиазид

Чаше всего наблюдается симптоматика, обусловленная потерей электролитов (гипокалиемией, гипохлоремией, гипонатриемией) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза.

При одновременном приеме препаратов дигиталиса гипокалиемия может усилить течение аритмий.

Форма выпуска

По 10 таблеток в блистере. По 2 блистера в пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

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

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

АО «Фармак». Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:

Представительство АО «Фармак» в Узбекистане.

Республика Узбекистан, 100170, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Зиелилар 12а, 1/2

Тел.: +998 (55) 512-77-13

E-mail: info@farmak.ua