

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**19.06.2014 № 413**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/1350/01/01**

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

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**ЕНАЛАПРИЛ-НЛ-ЗДОРОВ'Я**

**Склад:**

*діючі речовини:* enalapril, hydrochlorothiazide;

1 таблетка містить еналаприлу maleату 10 мг, гідрохлортіазиду 12,5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрोकристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль прежелатинізований, крохмаль картопляний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки білого або білого з кремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми з рискою і фаскою.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Еналаприл і діуретики. Код АТХ C09B A02.

**Фармакологічні властивості.** Препарат містить комбінацію двох антигіпертензивних засобів. Гіпотензивні ефекти двох компонентів доповнюють один одного і зберігаються протягом 24 годин. Наявність еналаприлу дозволяє зменшити втрату калію, асоційовану з прийомом гідрохлортіазиду.

**Фармакодинаміка.** Еналаприл – високоспецифічний конкурентний антагоніст АПФ, проліки, які в організмі перетворюються на активний метаболіт еналаприлат.

Еналаприлат пригнічує активність АПФ, унаслідок чого ангіотензин I не перетворюється на ангіотензин II – речовину, що має значну судинозвужувальну дію, також зменшує секрецію альдостерону, завдяки чому концентрація ангіотензину II і альдостерону у крові зменшується. Гальмує розпад брадикініну, який є потужним вазопресорним пептидом. Механізм, через який еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують з пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яка регулює артеріальний тиск; еналаприл може проявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією.

Пригнічуються пресорні (симпатоадреналові) та активуються депресорні (калікреїн-кінінові і простагландинові) системи організму, підвищується утворення судинного ендотеліального чинника. Унаслідок цих ефектів зменшується загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск, тиск у малому колі кровообігу, збільшується серцевий викид. Еналаприл спричиняє поступове зниження систолічного і діастолічного тиску.

Призначення еналаприлу пацієнтам з гіпертензією призводить до зниження артеріального тиску у горизонтальному і вертикальному положеннях без істотного збільшення частоти серцевого ритму. Симптомна постуральна гіпотензія виникає нечасто. У деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може вимагати кількох тижнів терапії. Раптова відміна еналаприлу не призводила до швидкого підвищення рівня артеріального тиску. Ефективне пригнічення активності АПФ зазвичай досягається через 2-4 години після перорального призначення індивідуальної дози еналаприлу. Початок антигіпертензивної активності зазвичай реєструється через 1 годину, а пікове зниження артеріального тиску досягається через 4-6 годин після призначення препарату. Тривалість

збереження ефекту залежить від дози. Втім, у рекомендованих дозах антигіпертензивні і гемодинамічні ефекти зберігалися при одноразовому прийомі внутрішньо принаймні протягом 24 годин.

У пацієнтів з есенціальною гіпертензією зниження артеріального тиску зазвичай супроводжувалося зменшенням периферичного опору артерій із деяким збільшенням серцевого викиду і незначними змінами серцевого ритму або без таких змін. Після призначення еналаприлу збільшувався нирковий кровотік; швидкість гломерулярної фільтрації не змінювалася. Проте у пацієнтів з низькою швидкістю гломерулярної фільтрації до початку лікування вона зазвичай збільшувалася. Антигіпертензивна терапія еналаприлом призводить до істотного регресу гіпертрофії лівого шлуночка зі збереженням систолічної функції останнього. Лікування еналаприлом асоціювалося зі сприятливими ефектами на фракції ліпопротеїнів у плазмі крові і сприятливим впливом на загальний рівень холестерину або без такого впливу.

Ступінь зниження артеріального тиску, яке спостерігалось при поєднанні еналаприлу і гідрохлортіазиду, перевищував такий при окремому застосуванні індивідуальних компонентів. Гідрохлортіазид – активний сечогінний засіб, дія якого зумовлена зменшенням реабсорбції іонів натрію і хлору у проксимальній частині звивистих каналців. Відбувається також пригнічення реабсорбції калію і бікарбонатів. Діуретичний ефект розвивається через 2 години, максимальний ефект – через 4 години і триває до 12 годин. Діуретичний ефект проявляється при алкалозі та ацидозі, не зменшується при тривалому застосуванні.

Гідрохлортіазид збільшує активність реніну плазми крові. Хоча еналаприл має антигіпертензивну дію навіть у пацієнтів з низькореніною гіпертензією, супутнє призначення гідрохлортіазиду призводить до більшого зниження артеріального тиску у цих пацієнтів.

Гідрохлортіазид спричиняє сечогінну та антигіпертензивну дію, але при тривалому застосуванні можливі метаболічні відхилення, що нівелюються еналаприлом (гіпокаліємія). Комбінація інгібітора АПФ з діуретичним засобом збільшує антигіпертензивну дію і зменшує навантаження на міокард. Максимальний терапевтичний ефект розвивається через 3-4 тижні лікування.

**Фармакокінетика.** Еналаприл добре абсорбується. Після перорального прийому у травній системі абсорбується приблизно 60 % еналаприлу. Одночасний прийом їжі не впливає на всмоктування. У печінці гідролізується з утворенням еналаприлату. Біодоступність становить майже 40 %. При пероральному прийомі еналаприлу  $C_{max}$  у плазмі крові спостерігаються для еналаприлу через 1 годину, еналаприлату – через 3-4 години. Еналаприлат легко проникає крізь гістогематичні бар'єри, крім гематоенцефалічного, проникає крізь плаценту, у незначній кількості екскретується у грудне молоко. Еналаприлат не піддається біотрансформації. Еналаприлат зв'язується з протеїнами плазми менш ніж на 50 %. Після прийому еналаприлу 33 % дози виводиться з фекаліями (6 % – у формі еналаприлу, 27 % – у формі еналаприлату), з сечею приблизно 60 % (20 % – у незмінному стані, 40 % – у формі еналаприлату). Нирковий кліренс становить  $150 \pm 44$  мл/хв.  $T_{1/2}$  еналаприлату становить 11 годин. При нирковій недостатності  $T_{1/2}$  зростає. Еналаприлат видаляється з організму при проведенні гемодіалізу. Гідрохлортіазид швидко всмоктується після прийому внутрішньо (60-80 %). Діуретичний ефект розвивається протягом 1-2 годин і більше. Гідрохлортіазид накопичується в еритроцитах у 3-9 разів більше, ніж у плазмі крові. Зв'язування з білками плазми крові 40-70 %. Об'єм розподілу у термінальній фазі виведення становить 3-6 л/кг (що еквівалентно 210-420 л при масі тіла 70 кг). Гідрохлортіазид метаболізується мало. Коли рівні у плазмі крові оцінювали принаймні протягом 24 годин, час напівжиття у плазмі коливався у межах від 5,6 до 14,8 години. Гідрохлортіазид швидко елімінується нирками,  $T_{1/2}$  – 10 годин, майже 95 % речовини виводиться з сечею. Гідрохлортіазид проникає крізь плаценту та у грудне молоко, але не проходить через гематоенцефалічний бар'єр. У хворих із тяжкою нирковою недостатністю  $T_{1/2}$  еналаприлату і гідрохлортіазиду збільшуються. Одночасне призначення множинних доз еналаприлу і гідрохлортіазиду незначною мірою впливає або не має впливу на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка біоеквівалентна окремому призначенню її компонентів.

#### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до інгібіторів АПФ, діуретиків групи тіазидів, інших похідних сульфонамідів, інших компонентів препарату; ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ, спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк,

тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв) і лікування методом гемодіалізу, клінічний стан після трансплантації нирки, анурія, первинний гіперальдостеронізм, стеноз ниркових артерій, печінкова недостатність, резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкаліємія, рефрактерна гіпонатріємія, симптомна гіперурикемія (подагра), одночасне застосування еналаприлу з аліскіреном хворим на цукровий діабет, вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.* *Калійзберігаючі діуретичні засоби або препарати калію.* Інгібітори АПФ зменшують втрату калію, спричинену діуретиками. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен, амілорид), добавки, що містять калій, або замітники солі, що містять калій, можуть призвести до значного збільшення рівня калію у сироватці крові. Якщо внаслідок гіпокаліємії показано одночасне застосування цих препаратів, їх слід застосовувати з обережністю і регулярно контролювати рівень калію у крові.

*Діуретики (група тіазидів і петльові діуретики).* Попереднє лікування високими дозами діуретиків може призвести до зневоднення і виникнення небезпеки артеріальної гіпотензії на перших етапах терапії еналаприлом. Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом відміни діуретиків, збільшенням кількості солі і рідини, що вживається, шляхом застосування еналаприлу у низьких початкових дозах.

*Трициклічні антидепресанти, нейролептики, анестетики, наркотичні засоби.* Можливе значне зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні наведених вище засобів з інгібіторами АПФ.

*Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).* НПЗЗ можуть послаблювати діуретичну, натрійуретичну та антигіпертензивну дію діуретиків тіазидового ряду. При тривалому застосуванні НПЗЗ можливе послаблення антигіпертензивної дії інгібіторів АПФ. Сполучення НПЗЗ (у т. ч. інгібіторів ЦОГ-2) та інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II супроводжується адитивним ефектом у вигляді підвищення рівня калію у сироватці крові і може призвести до погіршення функції нирок. Як правило, ці ефекти мають оборотний характер. У рідкісних випадках розвивається гостра ниркова недостатність, особливо у хворих із порушенням функції нирок, наприклад у літньому віці або у хворих зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові, у т. ч. внаслідок інтенсивного застосування діуретиків. Тому такі комбінації слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок. Пацієнти мають споживати достатню кількість рідини і знаходитись під ретельним моніторингом функції нирок на початку супутньої терапії і періодично протягом лікування.

*Антагоністи рецепторів ангіотензину.* У літературі зафіксовані повідомлення про те, що у пацієнтів з підтвердженою атеросклеротичною хворобою, серцевою недостатністю або цукровим діабетом з ураженням кінцевого органа, супутня терапія інгібітором АПФ і антагоністом рецепторів ангіотензину асоціюється з вищою частотою появи гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії і погіршення функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність) порівняно із застосуванням тільки препарату ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Подвійна блокада (наприклад комбінуванням інгібітору АПФ з антагоністом рецепторів ангіотензину II) має обмежуватись до індивідуально визначених випадків з ретельним моніторингом функції нирок, рівнів калію та артеріального тиску.

*Препарати золота.* При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, у т. ч. еналаприлу, з препаратами золота, призначеними для ін'єкційного введення (натрію ауротіомалат), були повідомлення про виникнення рідкісних нітроїдних реакцій, що супроводжуються такими симптомами як припливи, нудота, блювання, артеріальна гіпотензія.

*Симпатоміметичні засоби.* Можливе послаблення дії інгібіторів АПФ.

*Пресорні аміни (наприклад адреналін).* Можливе ослаблення ефекту пресорних амінів, але не тією мірою, яка виключила б їх застосування.

*Етанол.* Дія інгібіторів АПФ посилюється.

*Ацетилсаліцилова кислота, тромболітичні засоби.* Одночасне застосування еналаприлу з ацетилсаліциловою кислотою (у кардіологічних дозах) і тромболітичними засобами небезпеки не становить.

*НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту >3 г/добу і неселективні НПЗЗ.* При одночасному прийомі НПЗЗ можуть послаблювати антигіпертензивний ефект гідрохлортіазиду і посилювати вплив останнього на рівень калію у сироватці крові.

*Бета-блокатори і діазоксид.* Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у т. ч. гідрохлортіазиду, з бета-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики, включаючи

гідрохлортіазид, можуть посилювати гіперглікемічний ефект діазоксиду.

*Амантадин.* Тіазиди, у т. ч. гідрохлортіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

*Амфотерицин В* (для парентерального введення), *карбеноксолон*, *кортикостероїдні засоби*, *кортикотропін (АКТГ)*, *проносні засоби стимулювальної дії.* Гідрохлортіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

*Етанол*, *барбітурати*, *наркотичні анальгетики.* Можливе посилення ортостатичної артеріальної гіпотензії.

*Протидіабетичні засоби (пероральні цукрознижувальні засоби, інсулін).* За даними епідеміологічних досліджень одночасне застосування інгібіторів АПФ і протидіабетичних засобів (інсуліну або пероральних засобів) може супроводжуватися значним зниженням рівня глюкози у крові і підвищенням ризику розвитку гіпоглікемії. Це найбільш вірогідно у перші тижні такого лікування і при порушенні функції нирок. У пацієнтів, хворих на діабет, які приймають пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, слід ретельно контролювати рівень глікемії з метою виявлення гіпоглікемії, особливо протягом першого місяця лікування інгібітором АПФ.

Можливе послаблення цукрознижувальної дії під впливом гідрохлортіазиду (на тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності). Може виникнути потреба у зміні дозування. Метформін застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої функціональної ниркової недостатності, зумовленої гідрохлортіазидом.

*Солі кальцію.* Тіазидні діуретики підвищують рівень кальцію у сироватці крові за рахунок зменшення його виведення. Якщо необхідне призначення кальційвмісних харчових добавок, слід здійснювати моніторинг рівня кальцію у сироватці крові і відповідно до нього коригувати дозу кальцію.

*Лікарські засоби, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у сироватці крові.* Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію у сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлортіазид приймати одночасно з препаратами, на ефекти яких впливають зміни рівня калію у сироватці крові (наприклад глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби).

*Серцеві глікозиди.* На тлі можливої гіпоглікемії, спричиненої гідрохлортіазидом, збільшується ризик розвитку інтоксикації препаратами наперстянки.

*Глікозиди наперстянки.* Спричинені тіазидом гіпокаліємія або гіпомагніємія можуть сприяти розвитку аритмій, зумовлених препаратами наперстянки.

*Холестирамін і колестипол.* Ці засоби можуть зменшувати всмоктування гідрохлортіазиду. Діуретичні засоби сульфонамідної групи треба застосовувати не менш ніж за 1 годину до або через 4-6 годин після застосування холестираміну або колестиполу.

*Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад тубокурарину хлорид).* Гідрохлортіазид може посилювати їх дію.

*Препарати, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію) (у т. ч. деякі антиаритмічні засоби).* Через підвищений ризик розвитку гіпокаліємії слід з обережністю застосовувати гідрохлортіазид одночасно з препаратами, що можуть спричинити поліморфну тахікардію піруетного типу, оскільки гіпокаліємія є фактором, що сприяє розвитку піруетної тахікардії: антиаритмічні засоби класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід), антиаритмічні засоби класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), деякі нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол), інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

*Карбамазепін.* З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний і біологічний моніторинг.

*Йодовмісні контрастні засоби.* У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

*Імунодепресанти, кортикостероїди системної дії, прокаїнамід.* Можливе зниження кількості лейкоцитів, лейкопенія.

*Цитостатики (наприклад циклофосфамід, фторурацил, метотрексат).* Можливе посилення токсичної дії на кістковий мозок, зокрема розвиток гранулоцитопенії, через погіршення виведення цих засобів нирками, спричиненого гідрохлортіазидом.

*Засоби для лікування подагри (наприклад алопуринол, бензбромарон, пробенецид, сульфінпіразон).*

Може виникнути необхідність у збільшенні дози цих засобів, оскільки гідрохлортіазид підвищує рівень сечової кислоти у крові. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

*Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біперіден).* Через ослаблення моторики травного тракту і зменшення швидкості евакуації зі шлунку біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

*Саліцилати.* При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

*Метилдопа.* Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду і метилдопи.

*Циклоспорин.* При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія і зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

*Клінічні лабораторні дослідження.* Гідрохлортіазид може впливати на результати проби з бентиромідом. Тіазидні діуретики можуть знижувати у сироватці крові концентрацію йоду, що зв'язаний з білками, при відсутності інших ознак ураження щитовидної залози.

*Інші антигіпертензивні засоби.* При одночасному застосуванні можливе посилення гіпотензивних ефектів еналаприлу і гідрохлортіазиду. При поєднанні з нітрогліцерином, іншими нітропрепаратами або судинорозширювальними препаратами можливе подальше значне зниження артеріального тиску.

*Літій.* Були повідомлення про оборотне збільшення рівня літію у сироватці крові і його токсичності при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Тіазидні діуретики можуть ще більше підвищувати ризик розвитку токсичної дії літію, що вже має місце на тлі застосування інгібіторів АПФ. Тому препарат не рекомендується одночасно застосовувати з препаратами літію, а у разі необхідності такої терапії слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

### **Особливості застосування.**

*Симптоматична артеріальна гіпотензія.* Симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією. При застосуванні еналаприлу ризик її розвитку підвищується при порушенні водно-електролітного обміну, дієти з обмеженням вживання солі, діалізі, діареї або блюванні. Артеріальна гіпотензія спостерігалася у хворих із серцевою недостатністю із супутньою нирковою недостатністю або без неї. Її ризик вищий у хворих із серцевою недостатністю більш тяжкого ступеня, що пов'язано із застосуванням високих доз петльових діуретичних засобів, гіпонатріємією або порушенням функції нирок. У таких хворих лікування слід розпочинати під суворим медичним наглядом і під час лікування регулярно контролювати їх стан. Ці рекомендації стосуються і хворих на ішемічну хворобу серця або з ураженням судин головного мозку, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу. При появі артеріальної гіпотензії хворого треба перевести у горизонтальне положення і при необхідності провести інфузію 0,9 % розчину натрію хлориду. Перехідна артеріальна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого лікування, яке може бути продовжене після нормалізації артеріального тиску на тлі інфузійної терапії.

*Стеноз устя аорти і мітрального клапана/гіпертрофічна кардіоміопатія.* Як і інші судинорозширювальні засоби, інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати хворим із порушенням відтоку крові з лівого шлуночка, а також при кардіогенному шоку і стенозі, що спричинює суттєвий вплив на гемодинаміку.

*Порушення функції нирок.* При порушенні функції нирок початкову дозу еналаприлу слід визначати, враховуючи кліренс креатиніну, і далі коригувати відповідно до реакції організму на лікування. У таких хворих слід регулярно контролювати рівень калію і креатиніну у сироватці крові. Були повідомлення про розвиток ниркової недостатності на тлі лікування еналаприлом, головним чином у хворих із тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, у т. ч. зі стенозом ниркової артерії. При своєчасному діагностуванні та адекватному лікуванні ця ниркова недостатність має оборотний характер. У деяких хворих без явної патології нирок спостерігалася збільшення концентрації сечовини і креатиніну у крові, особливо при одночасному застосуванні еналаприлу і діуретиків. У такому випадку може вимагатися зниження дози еналаприлу і/або відміна діуретика. При цьому, у першу чергу, треба мати на увазі можливість наявності стенозу ниркової артерії.

Застосування діуретиків групи тіазидів не завжди доцільно при лікуванні хворих із порушенням функції нирок. Вони неефективні при показниках кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче (наприклад для хворих із нирковою недостатністю помірного або тяжкого ступеня). У хворих із захворюваннями нирок застосування препаратів групи тіазидів може загострити азотемію. При порушенні функції

нирок можуть спостерігатися кумулятивні ефекти препарату. Якщо прогресуюча ниркова недостатність стає очевидною (збільшення фракції небілкового азоту), необхідно ретельно переглянути призначене лікування і при необхідності відмінити гідрохлортіазид.

*Вазоренальна артеріальна гіпертензія.* Застосування інгібіторів АПФ у хворих із двобічним стенозом ниркових артерій або зі стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії і ниркової недостатності. У цьому випадку порушення функції нирок може супроводжуватися лише незначними змінами концентрації креатиніну у сироватці крові. Таким хворим препарат слід застосовувати під постійним медичним наглядом у низькій дозі, яку поступово обережно підвищувати, під контролем функції нирок.

*Трансплантація нирки.* Клінічний досвід застосування препарату хворим, які недавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній, тому препарат не рекомендується даній категорії пацієнтів.

*Печінкова недостатність.* Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що починався з холестатичної жовтяниці або гепатиту і закінчувався блискавичним некрозом печінки, інколи з летальним наслідком. Механізм розвитку такого синдрому не з'ясований. Хворим, у яких на тлі лікування інгібіторами АПФ розвивається жовтяниця або суттєво підвищується рівень печінкових ферментів, треба припинити застосування інгібітору АПФ і розпочати відповідне лікування.

Препарати групи тіазидів слід з обережністю застосовувати хворим із порушенням функції печінки або її прогресуючим захворюванням, оскільки незначні зміни вмісту рідини і водно-сольового балансу в організмі можуть спричинити печінкову кому.

*Нейтропенія/агранулоцитоз.* Повідомлялося про розвиток нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у хворих, які застосовували інгібітори АПФ. При нормальній функції нирок і відсутності інших провокуючих факторів нейтропенія виникає досить рідко. Еналаприл слід з обережністю застосовувати хворим з ураженням судин на тлі колагенових захворювань, при лікуванні імунодепресивними засобами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо у хворих із попереднім ушкодженням нирок. У деяких хворих розвивалися тяжкі інфекційні процеси, які не піддавалися антибіотикотерапії. Під час застосування еналаприлу у таких хворих слід періодично перевіряти лейкоцитарну формулу, при цьому усім хворим рекомендується повідомляти лікаря про будь-які ознаки інфекційного процесу.

*Реакції гіперчутливості/ангіоневротичний набряк.* При застосуванні інгібіторів АПФ, у т. ч. еналаприлу, повідомлялося про розвиток ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, надгортанника, гортані. Такий набряк може розвинути у будь-який час на тлі лікування. У цьому випадку слід негайно припинити застосування препарату, хворий має перебувати під медичним наглядом до повного зникнення усіх симптомів. Навіть якщо ангіоневротичний набряк вражає тільки язик, без супутньої дихальної недостатності, необхідне тривале спостереження за хворим, оскільки застосування антигістамінних препаратів і кортикостероїдних засобів може бути недостатнім. У рідкісних випадках були повідомлення про летальні випадки через ангіоневротичний набряк гортані і язика. При набряку язика, надгортанника або гортані існує підвищений ризик обструкції дихальних шляхів, особливо у хворих, які нещодавно перенесли операцію на дихальних шляхах. У таких випадках необхідно вжити негайних заходів, у т. ч. може знадобитися підшкірна ін'єкція розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5 мл) і/або забезпечення прохідності дихальних шляхів. Надалі хворий має перебувати під медичним наглядом до повного зникнення симптомів. У представників негроїдної раси відзначалися частіші випадки ангіоневротичного набряку порівняно з іншими хворими, які отримували інгібітори АПФ. Хворі з наявністю в анамнезі ангіоневротичного набряку іншого походження при застосуванні інгібіторів АПФ підпадають у групу підвищеного ризику щодо цього ускладнення.

*Анафілактичні реакції при десенсибілізації отрутою комах.* Рідко у хворих, які застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю, при проведенні десенсибілізації отрутою комах. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ перед кожною процедурою десенсибілізації.

*Анафілактичні реакції при аферезі ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).* Рідко у хворих, які застосовували інгібітори АПФ, спостерігалися анафілактичні реакції, що загрожували життю, при проведенні аферезу ЛПНЩ з декстрину сульфатом. Таких реакцій можна уникнути шляхом тимчасового припинення застосування інгібітору АПФ перед кожною процедурою аферезу.

*Гемодіаліз.* Повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій при проведенні гемодіалізу з мембранами високої пропускної здатності (наприклад AN 69) у хворих, які отримували інгібітори АПФ. При необхідності такої процедури рекомендується використовувати діалізні мембрани іншого

типу або застосовувати препарат іншого антигіпертензивного класу.

*Метаболічні та ендокринні ефекти.* Хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні антидіабетичні засоби або інсулін, перед початком застосування інгібіторів АПФ треба попередити про необхідність ретельного контролю рівня цукру у крові для уникнення розвитку гіпоглікемії, особливо у перший місяць одночасного застосування.

Препарати групи тіазидів можуть порушувати толерантність до глюкози. У хворих на цукровий діабет може вимагатися зміна дозування пероральних антидіабетичних засобів. Під час застосування препаратів групи тіазидів може проявитися прихований цукровий діабет. Застосування діуретиків групи тіазидів може призвести до збільшення рівня холестерину і тригліцеридів у сироватці крові, а у деяких хворих може розвинути гіперурикемія або подагра.

*Кашель.* Повідомлялося про появу непродуктивного кашлю при застосуванні інгібітору АПФ, який припинявся після його відміни, що слід враховувати при проведенні диференційної діагностики причини кашлю.

*Хірургічні втручання/анестезія.* При виконанні хірургічних втручань або застосуванні наркозу із застосуванням препаратів, що знижують артеріальний тиск, еналаприл блокує утворення ангіотензину II за рахунок компенсаторного вивільнення реніну. У випадку розвитку артеріальної гіпотензії, спричиненої цим механізмом, її усувають за допомогою інфузійної терапії.

*Електролітні порушення.* У деяких хворих, які застосовують інгібітори АПФ, у т. ч. еналаприл, спостерігалось підвищення рівня калію у сироватці крові. Факторами ризику розвитку гіперкаліємії є ниркова недостатність, зниження функції нирок, вік хворого (понад 70 років), цукровий діабет, інфекційні захворювання і стани, у т. ч. такі як зневоднення, гостра декомпенсація серцевої діяльності, метаболічний ацидоз і супутнє застосування калійзберігаючих діуретичних засобів (наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен, амilorид), калієвих добавок або замінників солі, що містять калій, а також інших засобів, що призводять до підвищення рівня калію у крові (наприклад гепарин). При застосуванні препаратів калію, калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок або замінників солі, що містять калій, у хворих з порушенням функції нирок можливе значне підвищення рівня калію у крові. Гіперкаліємія здатна спричинити розвиток тяжких аритмій, у т. ч. з летальним наслідком. Якщо застосування вищезазначених засобів з еналаприлом доцільне, лікування треба проводити з обережністю, регулярно контролюючи рівень калію у крові.

У будь-якого хворого, який застосовує діуретики, треба періодично контролювати рівень електролітів у плазмі. Препарати групи тіазидів, у т. ч. гідрохлортіазид, можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію, гіпохлоремічний алкалоз). Симптомами передвісниками появи водно-електролітного дисбалансу є сухість у роті, спрага, слабкість, сонливість, запаморочення, неспокій, біль або судоми у м'язах, слабкість у м'язах, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія і розлади з боку травного тракту, такі як нудота і блювання. Хоча при застосуванні гідрохлортіазиду може виникнути гіпокаліємія, одночасне застосування еналаприлу зменшує цей ефект. Ризик гіпокаліємії більш вірогідний у хворих із цирозом печінки, у хворих зі значно підвищеним діурезом, з недостатнім надходженням в організм електролітів, у хворих, які одночасно застосовують кортикостероїдні засоби або адренкортикотропний гормон. Оскільки застосування препарату не виключає ризик розвитку гіпокаліємії, під час його застосування слід регулярно перевіряти рівень калію у сироватці крові. У хворих із набряками у спекотну погоду може виникати гіпонатріємія розведення. Дефіцит хлоридів зазвичай помірно виражений і не вимагає терапевтичного втручання. Препарати групи тіазидів можуть знижувати виведення кальцію із сечею і спричиняти оборотне та легке підвищення рівня кальцію у сироватці крові при відсутності відповідних захворювань, що впливають на його метаболізм. При прихованому гіперпаратиреозі може спостерігатися виражена гіперкальціємія. Застосування препаратів групи тіазидів треба припинити перед проведенням досліджень функції паращитовидних залоз. Препарати групи тіазидів можуть збільшувати виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомангніємії.

*Антидопінговий тест.* Гідрохлортіазид, що міститься у препараті, може зумовити хибно-позитивний результат антидопінгового тесту.

*Літій.* Препарат не рекомендується одночасно застосовувати з препаратами літію через збільшення токсичності останніх.

*Етнічні відмінності.* Як і у випадку інших інгібіторів АПФ, у хворих негроїдної раси антигіпертензивний ефект еналаприлу може бути менш виражений, ніж у інших пацієнтів, можливо, через більшу розповсюдженість низького рівня реніну в осіб даної раси.

*Лабораторні дослідження.* Препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові,

лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції параситовидних залоз, препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину у сироватці крові.

*Інше.* У хворих на бронхіальну астму в анамнезі або без неї можуть виникати реакції гіперчутливості. Також були повідомлення про підвищений ризик посилення або активізації перебігу системного червоного вовчака.

Препарат містить лактозу, що слід враховувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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

Препарат протипоказано застосовувати вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Інгібітори АПФ при застосуванні жінками у період II і III триместрів вагітності можуть спричинити фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) або неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо прийом інгібіторів АПФ відбувався протягом II триместру вагітності, рекомендовано ультразвукове обстеження нирок і черепа.

При щоденному застосуванні діуретиків у період вагітності мати і плід зазнають зайвого ризику виникнення ускладнень, включаючи жовтяницю у плода або новонародженого, тромбоцитопенію і, можливо, інші побічні реакції, що спостерігалися у дорослих пацієнтів.

За новонародженими, матері яких приймали препарат, потрібно ретельно спостерігати з метою виявлення у них артеріальної гіпотензії, олігурії і гіперкаліємії. Еналаприл, який має здатність проникати крізь плаценту, можна частково вивести з організму новонародженого шляхом перитонеального діалізу; теоретично його можна вивести шляхом обмінного переливання крові.

Еналаприл і гідрохлортіазид проникають у грудне молоко. У випадку, коли застосування препарату вважається необхідним, годування груддю слід припинити.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*** На початку застосування препарату (період визначається індивідуально лікарем) забороняється керувати автомобілем і виконувати роботу з іншими механізмами. Пізніше ступінь заборони визначається індивідуально лікарем.

***Спосіб застосування і дози.*** Препарат призначати пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється тільки одним еналаприлом. Застосування фіксованої комбінації еналаприлу і гідрохлортіазиду не підходить для початкової терапії і зазвичай рекомендується після коригування доз індивідуальних компонентів, однак при клінічній доцільності можна переходити одразу від монотерапії до лікування даним комбінованим препаратом.

Режим дозування встановлювати індивідуально залежно від стану хворого і ступеня тяжкості артеріальної гіпертензії. Лікування слід розпочинати з низьких доз препарату з поступовим збільшенням дозування. Встановлену добову дозу слід приймати вранці разом із великою кількістю рідини.

Препарат застосовувати перорально незалежно від прийому їжі. Дорослим препарат призначати у початковій дозі по 1 таблетці на добу, при необхідності дозу підвищувати до 2 таблеток 1 раз на добу. Максимальна добова доза – 2 таблетки на добу.

Тривалість лікування залежить від тяжкості і перебігу захворювання.

***Попереднє лікування діуретиками.*** Симптоматична гіпотензія може виникнути на початку терапії препаратом; вона частіше спостерігається у пацієнтів, у яких попередня терапія діуретиками спричинила порушення водно-електролітного балансу. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку терапії препаратом.

***Порушення функцій нирок.*** При кліренсі креатиніну <30 мл/хв застосування препарату протипоказане. Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів із порушенням функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну  $\geq 30$  мл/хв, тому перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування. Для таких



пацієнтів петльові діуретики більш прийнятні за тiazиди. Доза еналаприлу і гідрохлортiazиду має бути найменшою. Необхідний періодичний контроль калію і креатиніну, наприклад кожні 2 місяці, коли стан пацієнта стабілізувався.

*Спеціальні популяції.* Для пацієнтів із виснаженням солей/об'єму початкова доза еналаприлу становить 5 мг або менше і рекомендується титрування монокомпонентів.

*Пацієнти літнього віку.* Застосування препарату пацієнтам літнього віку здійснювати у таких же самих дозах, як і для молодших пацієнтів. У випадку фізіологічної ниркової недостатності перед переходом до фіксованої комбінації необхідне коригування дози еналаприлу шляхом титрування.

*Діти.* Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

**Передозування.** Найчастішою ознакою передозування еналаприлом є виражена артеріальна гіпотензія, що розпочинається приблизно через 1 годину після застосування таблеток і супроводжується блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ступором. Також може виникати гостра судинна недостатність, порушення електролітного балансу, ниркова недостатність, гіпервентиляція, тахікардія, відчуття серцебиття, брадикардія, запаморочення, відчуття страху і кашель. Були повідомлення про випадки перорального застосування 300 мг і 400 мг еналаприлу, що призвело відповідно до підвищення рівня еналаприлу у сироватці крові у 100 і 200 разів порівняно з рівнями, що зазвичай спостерігаються при застосуванні терапевтичних доз.

Найчастішими ознаками передозування гідрохлортiazидом є симптоми, зумовлені зниженням рівня електролітів у сироватці крові (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія), а також зневоднення, що виникає внаслідок надмірного діурезу. Можуть виникати тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезії, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини у крові (в основному при нирковій недостатності). У випадку застосування серцевих глікозидів гіпокаліємія може призвести до збільшення серцевих аритмій.

Лікування носить симптоматичний і підтримуючий характер. У випадку передозування слід припинити застосування препарату, хворий має перебувати під медичним наглядом. При появі артеріальної гіпотензії хворого слід перевести у горизонтальне положення і при необхідності провести інфузію 0,9 % розчину натрію хлориду. Можливе проведення внутрішньовенної інфузії ангіотензину II і/або препаратів катехоламінової групи. Якщо препарат був прийнятий нещодавно, показане штучне блювання, промивання шлунка, застосування адсорбентів і проносних засобів. Еналаприл піддається виведенню за допомогою гемодіалізу. При стійкій брадикардії показане застосування кардіостимулятора, при цьому слід проводити неперервний контроль життєвих показників організму та рівня електролітів у сироватці крові.

**Побічні реакції.** *З боку крові і лімфатичної системи:* анемія (у т. ч. апластична і гемолітична), лейкопенія, нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання.

*З боку ендокринної системи:* синдром порушення секреції антидіуретичного гормону.

*З боку метаболізму:* гіпоглікемія, гіперглікемія, глюкозурія, гіперурикемія, втрата апетиту, анорексія, подагра, метаболічний алкалоз.

*З боку нервової системи:* головний біль, сплутаність свідомості, непритомність, порушення сну, сонливість, безсоння, незвичні сновидіння, підвищена збудливість, дезорієнтація, зміни настрою, нервозність, неспокій, парестезії, вертиго, запаморочення, депресія.

*З боку органів чуття:* транзиторне порушення зору, розпливчатість зору, затуманення зору, ксантопсія, шум у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія (у т. ч. ортостатична), втрата свідомості, порушення ритму серця, стенокардія, тахікардія, почервоніння шкіри обличчя, припливи, пальпітація; інфаркт міокарда або порушення мозкового кровообігу, вірогідно, на тлі тяжкої артеріальної гіпотензії у хворих групи ризику; синдром Рейно.

*З боку дихальної системи:* кашель, задишка, ринорея, фарингіт, біль у горлі або осиплість голосу, бронхоспазм/астма, легеневі інфільтрати, респіраторний дистрес-синдром (у т. ч. пневмоніт і набряк легень), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія.

*З боку травної системи:* нудота, діарея, біль у животі, зміна смакового сприйняття, кишкова

непрохідність, панкреатит, блювання, диспептичні розлади, запор, подразнення шлунка, сухість у роті, відчуття спраги, пептичні виразки, метеоризм, стоматит/афтозний стоматит, глосит, ангіоневротичний набряк кишечника.

*З боку гепатобіліарної системи:* печінкова недостатність, некроз печінки (іноді з летальним наслідком), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), холестаза (у т. ч. із жовтяницею), холецистит (зокрема у хворих із діагностованим холелетіазом).

*З боку шкіри і підшкірної клітковини:* висипання (у т. ч. екзантема), гіперчутливість/ангіоневротичний набряк (були повідомлення про набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, надгортанника і/або гортані), анафілактичні реакції (у т. ч. анафілактичний шок), посилене потовиділення, шкірний свербіж, кропив'янка, алопеція, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, ексфолювативний дерматит, пухирчатка, еритродермія, пурпура, шкірна форма системного червоного вовчака, некротизуючий ангіїт.

Описаний симптомокомплекс, який включає такі явища: підвищення температури, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний титр АНА (антиядерних антитіл), підвищення ШОЕ, еозинофілію, лейкоцитоз. Також можливі висипання, фотосенсибілізація та інші шкірні реакції.

*З боку кістково-м'язової системи:* судоми м'язів, міалгія, артралгія.

*З боку нирок і сечовивідних шляхів:* порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія, олігурія, інтерстиціальний нефрит.

*З боку репродуктивної системи і молочних залоз:* статеві розлади, імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення:* астенія, підвищена втомлюваність, біль у грудній клітці, загальне нездужання, слабкість, підвищення температури тіла.

*Дослідження:* електролітні порушення (у т. ч. гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперкальціємія), підвищення активності печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну, холестерину і тригліцеридів у сироватці крові, оборотне підвищення у сироватці крові рівня речовин, що виводяться нирками (креатинін, сечовина, сечова кислота).

*Інфекції та інвазії:* сіаладеніт.

**Термін придатності.** 2 роки.

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

**Упаковка.** Таблетки 10 мг/12,5 мг № 20, № 20×2, № 30, № 30×2 у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**  
Україна, 61013, м. Харків, вул. Шевченка, 22.

**Дата останнього перегляду.**

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

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

*Власник*

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

19.06.14 № 43

Регістраційне посвідчення  
№ UA/1350/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України

29.12.2015 № 914

Заявник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю  
"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна  
Виробник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю  
"Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна

## ЗМІНА № 1 ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### Еналаприл-НЛ-Здоров'я

таблетки, 10 мг/12,5 мг

№ 20 (20×1), № 40 (20×2), № 30 (30×1), № 60 (30×2) у блістерах

Попередня редакція	Нова редакція
Термін придатності. 2 роки.	Термін придатності. 4 роки.

Уповноважений представник  
(заявника в Україні)



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

С. Ю. Вісич