

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**05.12.2019 № 2381**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/10299/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
*08.06.2025* № *1057*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Енап® 20 НЛ**  
**(Енап® 20 НЛ)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить еналаприлу малеату 20 мг і гідрохлоротіазиду 12,5 мг;  
*допоміжні речовини:* натрію гідрокарбонат, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, тальк, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* круглі плоскі таблетки білого кольору зі скошеним краєм та насічкою з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Еналаприл і діуретики.  
Код АТХ C09B A02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Енап® 20 НЛ є комбінацією інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (еналаприлу малеат) і діуретика (гідрохлоротіазид).

Еналаприлу малеат

АПФ – це пептидилова дипептидаза, що каталізує перетворення ангіотензину I у пресорну субстанцію ангіотензин II. Після абсорбції еналаприл гідролізується до еналаприлату, який пригнічує АПФ. Пригнічення АПФ призводить до зменшення рівня у плазмі крові ангіотензину II, що веде до збільшення активності реніну плазми крові (через пригнічення негативного оборотного зв'язку при вивільненні реніну) і зменшення секреції альдостерону.

АПФ ідентичний кініназі II. Еналаприл може також блокувати розпад брадикініну, який є потужним вазодепресорним пептидом. Однак роль цього факту у терапевтичних ефектах еналаприлу залишається невідомою. У той час як механізм, за яким еналаприл знижує артеріальний тиск, передусім пов'язують із пригніченням активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що відіграє основну роль у регуляції артеріального тиску, еналаприл може виявляти антигіпертензивний ефект навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією.

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження (ONTARGET (Поточне міжнародне дослідження застосування телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом), VA NEPHRON-D

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



(Дослідження нефропатії при діабеті, що проводилось департаментом США у справах ветеранів) вивчали застосування комбінації інгібітора АПФ з блокатором рецептора ангіотензину II.

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

Ці дослідження не показали суттєвого сприятливого впливу на результати з боку нирок та/або серцево-судинної системи та смертність, у той же час спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією. З огляду на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також можна віднести до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

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

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

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

#### Немеланомний рак шкіри (НМРШ)

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, що складалася з 71533 випадків базальноклітинної карциноми (БКК) та 8629 випадків плоскоклітинної карциноми (ПКК), яку порівнювали з 1430833 та 172426 особами контрольної популяції відповідно. Високі дози гідрохлоротіазиду ( $\geq 50000$  мг кумулятивна доза) асоціювалися з корегованим ВР 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. Спостерігався чіткий взаємозв'язок між кумулятивною дозою та відповіддю для БКК та ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та впливом гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губи порівнювали з 63067 особами контрольної популяції, використовуючи стратегію випадкової вибіркової сукупності. Співвідношення кумулятивна доза-відповідь було продемонстровано з корегованим ВР 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), який збільшувався до ВР 3,9 (3,0-4,9) для високих доз ( $\sim 25000$  мг) та ВР 7,7 (5,7-10,5) для найвищої кумулятивної дози ( $\sim 100000$  мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

Антигіпертензивні ефекти двох компонентів є адитивними і зазвичай тривають 24 години. Хоча один еналаприл чинив гіпотензивну дію навіть у пацієнтів із низькореніною гіпертензією, одночасне застосування з гідрохлоротіазидом у таких пацієнтів призводить до більшого зниження артеріального тиску.

Компонент еналаприлу у препараті зазвичай послабляє зменшення калію, спричинене прийомом гідрохлоротіазиду.

#### Фармакокінетика.

#### Еналаприлу малеат

Після перорального застосування еналаприл швидко абсорбується, досягаючи максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) у сироватці крові протягом 1 години. Базуючись на показнику виведення із сечею, об'єм абсорбції еналаприлу при пероральному застосуванні становить приблизно 60-70 %. Після абсорбції еналаприл швидко та екстенсивно гідролізується до еналаприлату – потужного інгібітора АПФ.  $C_{max}$  еналаприлату у сироватці крові досягається через 3-4 години після перорального застосування еналаприлу малеату. Виводиться еналаприл головним чином

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



2



нирками. Основними компонентами у сечі є еналаприлат, що становить приблизно 40 % від дози, та еналаприл у незміненому вигляді, за винятком перетворення в еналаприлат ознак істотного метаболізму еналаприлу немає. Профіль концентрації еналаприлату у сироватці крові характеризується пролонгованою термінальною фазою, що, імовірно, пов'язано зі зв'язуванням АПФ. В осіб із нормальною функцією нирок рівноважний стан концентрації еналаприлату у сироватці крові досягається на 4-й день перорального застосування еналаприлу. Ефективний напівперіод кумуляції еналаприлату після багаторазового перорального застосування еналаприлу становить 11 годин. Вживання їжі не впливає на абсорбцію еналаприлу у шлунково-кишковому тракті. Об'єм абсорбції і гідроліз еналаприлу є подібними при прийомі різних доз у межах рекомендованого терапевтичного діапазону.

#### Гідрохлоротіазид

При моніторингу рівня гідрохлоротіазиду у плазмі крові протягом принаймні 24 годин період напіввиведення становив 5,6-14,8 години. Гідрохлоротіазид не метаболізується, але швидко виводиться нирками. При пероральному застосуванні як мінімум 61 % дози виводиться у незміненому вигляді протягом 24 годин. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

#### Еналаприлу малеат/гідрохлоротіазид

Одночасне багаторазове застосування еналаприлу і гідрохлоротіазиду незначним чином або взагалі не впливає на біодоступність цих препаратів. Комбінована таблетка є біоеквівалентною до окремих її компонентів, що застосовуються одночасно.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, яким показана комбінована терапія.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату або до інших препаратів, що є похідними сульфонамідів.
- Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку, пов'язаного із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ, а також спадковим або ідіопатичним ангіоневротичним набряком.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Стеноз ниркових артерій.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв).
- Анурія.
- Резистентна до лікування гіпокаліємія або гіперкаліємія.
- Рефрактерна гіпонатріємія.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Одночасне застосування з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).
- Одночасне застосування із терапією сакубітрилом/валсартаном через підвищений ризик ангіоневротичного набряку. Енап<sup>®</sup> 20 НЛ не слід застосовувати протягом 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану - препарату, що містить інгібітор неприлізину, або після переходу з нього на інший препарат (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

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

#### Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

#### *Подвійна блокада РААС*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дощу

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що подвійна блокада РААС при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищеним ризиком побічних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і погіршення функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із прийомом одного препарату, що блокує РААС (див. розділи «Фармакодинаміка», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

#### *Інші антигіпертензивні засоби*

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

Комбінація еналаприлу малеату та бета-адреноблокаторів, метилдопи або блокаторів кальцієвих каналів покращує ефективність зниження артеріального тиску.

Гангліоблокатори або адреноблокатори у комбінації з еналаприлом слід застосовувати тільки за умови ретельного спостереження за станом пацієнта.

#### *Лімії*

Повідомлялося про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та токсичності при одночасному застосуванні літію та інгібіторів АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретиків та інгібіторів АПФ може додатково підвищувати рівень літію та збільшувати ризик токсичної дії літію.

Застосування препарату одночасно з препаратами літію не рекомендовано, але якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

*Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ацетилсаліцилову кислоту > 3 г/добу і неселективні НПЗП*

НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, можуть послаблювати ефекти діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. З цієї причини антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів АПФ або діуретиків може бути ослаблений при застосуванні НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2.

Одночасне застосування НПЗП (включаючи інгібітори ЦОГ-2) та антагоністів рецепторів ангіотензину II або інгібіторів АПФ демонструє додатковий ефект щодо збільшення рівня калію у сироватці крові та може призводити до порушення функції нирок. Ці ефекти зазвичай оборотні. Рідко може розвиватися ниркова недостатність, зокрема у пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів літнього віку або пацієнтів з дегідратацією, включаючи пацієнтів, які отримують діуретики). Тому таку комбінацію препаратів слід з обережністю призначати пацієнтам з ослабленою функцією нирок.

#### Еналаприл

*Калійзберігаючі діуретики або добавки з калієм або замітники солі калію*

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

*Діуретики (тіазидні або петльові діуретики)*

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



припинення прийому діуретика, збільшення об'єму споживання солі або якщо розпочати терапію з низької дози еналаприлу.

#### *Трициклічні антидепресанти/нейролептики/анестетики/снодійні*

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

#### *Препарати золота*

Повідомлялося про рідкісні нітритоїдні реакції (почервоніння обличчя, нудота, блювання та артеріальна гіпотензія) у пацієнтів, які отримували ін'єкційні препарати золота (натрію ауротіомалат) одночасно з інгібітором АПФ, у тому числі еналаприлом.

#### *Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR)*

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

#### *Інгібітори непрілізину*

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

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

#### *Симпатоміметики*

Симпатоміметики можуть зменшити антигіпертензивні ефекти інгібіторів АПФ.

#### *Алкоголь*

Алкоголь потенціює гіпотензивний ефект інгібіторів АПФ.

#### *Антидіабетичні препарати (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін)*

Результати епідеміологічних досліджень вказують на те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та антидіабетичних препаратів (інсуліни, пероральні гіпоглікемічні засоби) може призвести до зниження рівня глюкози у крові з ризиком розвитку гіпоглікемії. Такий ефект, імовірно, матиме місце протягом перших тижнів супутнього лікування та у пацієнтів із порушеннями функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

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

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

#### Гідрохлоротіазид

##### *Недеполяризуючі м'язові релаксанти*

Тіазиди можуть посилювати сприйнятливість до тубокурарину.

*Алкоголь, барбітурати або наркотичні анагетика* потенціюють розвиток ортостатичної гіпотензії.

##### *Антихолінергічні засоби (наприклад, антропін, біпериден)*

Через ослаблення моторики шлунково-кишкового тракту та зменшення швидкості евакуації зі шлунку біодоступність діуретиків тіазидного типу зростає.

##### *Карбамазепін*

З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний та біологічний моніторинг.

##### *Антидіабетичні препарати (пероральні цукрознижувальні препарати та інсулін)*

На тлі лікування тіазидами можливе зниження глюкозотолерантності. При застосуванні антидіабетичних препаратів та тіазидних діуретиків може виникнути потреба у зміні дозування антидіабетичного препарату. Метформін слід застосовувати з обережністю, враховуючи ризик виникнення лактоацидозу через можливу функціональну ниркову недостатність, пов'язану з гідрохлоротіазидом.

##### *Антиподагричні засоби (пробенецид, сульфінпіразон, алопуринол)*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Може виникнути потреба у корекції дози урикозуричних засобів, оскільки гідрохлоротіазид може збільшувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Імовірна поява необхідності у збільшені дози пробенециду або сульфінпіразону. При одночасному застосуванні тіазидів можливе підвищення частоти реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

#### *Смоли коlestираміну і коlestиполу*

Абсорбція гідрохлоротіазиду зменшується при наявності аніонно-обмінних смол. Разова доза препарату коlestирамінової або коlestиполової смоли зв'язується з гідрохлоротіазидом і знижує його абсорбцію зі шлунково-кишкового тракту на 85 % і 43 % відповідно.

*Інгібітори простагландинсинтази* – у деяких пацієнтів їх застосування може зменшувати діуретичні, натрійуретичні та антигіпертензивні ефекти діуретиків.

*Подовження інтервалу QT (наприклад, хінідин, прокаїнамід, аміодарон, соталол)*

Підвищують ризик тахікардії піруетного типу.

#### *Лікарські засоби, які спричиняють зміни рівня калію в сироватці крові*

Рекомендується періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ-обстеження, якщо гідрохлоротіазид приймати одночасно з препаратами, які спричиняють зміни рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні лікарські засоби), та препаратів, які спричиняють поліморфну тахікардію піруетного типу (шлуночкову тахікардію), оскільки гіпокаліємія є фактором, що спричиняє розвиток піруетної тахікардії шлуночків:

- антиаритмічні засоби класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби класу III (аміодарон, сотало, дофетилід, ібутилід);
- деякі нейролептики (тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульпірид, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галафантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамін для внутрішньовенного введення).

#### *Глікозиди наперстянки*

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

#### *Кортикостероїди, АКГГ*

Посилюється електролітний дисбаланс, зокрема гіпокаліємія.

*Калійуретичні діуретики (наприклад, фуросемід), карбенексолон або зловживання проносними засобами*

Гідрохлоротіазид може збільшувати втрати калію та/або магнію.

#### *Пресорні аміни (наприклад, адреналін)*

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

#### *Цитостатичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)*

Тіазиди можуть зменшувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилювати їхні мієлосупресивні ефекти.

#### *Саліцилати*

При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

#### *Метилдопа*

Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

#### *Солі кальцію*

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

#### *Йодовмісні контрастні засоби*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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.

*Амфотерицин В (для парентерального введення), стимулюючі проносні засоби*

Гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

*β-блокатори та діазоксид*

Одночасне застосування тіазидних діуретиків, у тому числі гідрохлоротіазиду, з β-блокаторами може підвищувати ризик гіперглікемії. Тіазидні діуретики можуть посилювати гіперглікемічний ефект діаксозиду.

*Амантадин*

Тіазиди, в тому числі гідрохлоротіазид, можуть збільшувати ризик побічних ефектів, спричинених амантадином.

*Діти*

Дослідження лікарських взаємодій проводили тільки за участю дорослих пацієнтів.

### **Особливості застосування.**

#### Еналаприлу малеат – гідрохлоротіазид

##### *Подвійна блокада РААС*

Подвійна блокада (наприклад, при додаванні інгібітора АПФ до антагоніста рецептора ангіотензину II) повинна обмежуватися тільки окремими випадками з ретельним контролем артеріального тиску, функції нирок і рівня електролітів. Під час декількох досліджень повідомлялося, що у пацієнтів зі встановленим атеросклеротичним ураженням судин, серцевою недостатністю або діабетом з кінцевим ураженням органів подвійна блокада РААС 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, діючого на РААС. Не слід застосовувати еналаприл з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або із порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Протипоказання» або «Особливості застосування»).

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

##### *Артеріальна гіпотензія та електролітний/водний дисбаланс*

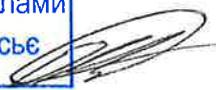
Як і при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів, у деяких пацієнтів можливий розвиток симптоматичної артеріальної гіпотензії. Симптоматичну гіпотензію спостерігали й у пацієнтів із серцевою недостатністю, яка супроводжувалася або не супроводжувалася нирковою недостатністю. Симптоматична гіпотензія розвивалася частіше у пацієнтів з більш тяжкими формами серцевої недостатності, яким застосовували вищі дози петльових діуретиків, з гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Таким пацієнтам застосування препарату слід починати під наглядом лікаря.

Пацієнтів слід обстежувати щодо клінічних ознак водного та електролітного дисбалансу, таких як дегідратація, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіпомагніємія або гіпокаліємія, що можуть виникати внаслідок діареї або блювання. У таких пацієнтів слід періодично перевіряти рівень електролітів у сироватці крові.

Особливо уважним повинен бути підхід до лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями, оскільки надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. При розвитку артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину і, якщо необхідно, ввести внутрішньовенно 0,9 % розчин натрію хлориду. Тимчасова артеріальна гіпотензія не є протипоказанням до застосування наступних доз препарату. Лікування препаратом можна розпочинати лише після ефективної нормалізації об'єму циркулюючої крові та артеріального тиску, а терапія може бути відновлена у зменшених дозах або із застосуванням кожного з компонентів препарату окремо.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском препарат Енап® 20 НЛ може додатково знизити рівень артеріального тиску. Така реакція на

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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 препаратом.

#### *Порушення функції нирок*

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

У деяких пацієнтів з артеріальною гіпертензією без раніше існуючою нирковою недостатністю при прийомі еналаприлу разом із діуретиком спостерігається підвищення сечовини і креатиніну у сироватці крові. Може знадобитися зменшення дози еналаприлу та/або припинення прийому діуретиків. У такому разі необхідно враховувати можливість існування стенозу ниркових артерій.

#### *Гіперкаліємія*

При комбінованому застосуванні еналаприлу і діуретика в низьких дозах не можна виключити можливість розвитку гіперкаліємії.

#### *Літій*

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

#### *Діти*

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

#### Еналаприлу малеат

#### *Аортальний 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*

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

#### *Реноваскулярна гіпертензія*

У деяких пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної нирки при застосуванні інгібіторів АПФ спостерігалася підвищення рівня сечовини крові і креатиніну сироватки крові, що зазвичай є оборотним при відміні препарату. Терапія таких пацієнтів повинна бути розпочата під пильним медичним спостереженням з малих доз, ретельного титрування і моніторингу функції нирок.

#### *Пацієнти, яким проводять гемодіаліз*

Застосування еналаприлу протипоказано пацієнтам, яким необхідне проведення діалізу при нирковій недостатності. Анафілактоїдні реакції спостерігалися у пацієнтів, які знаходилися на діалізі з використанням мембран з високою пропускну здатністю (наприклад, AN 69®) і отримували одночасно інгібітори АПФ. Для таких пацієнтів необхідно використовувати діалізні мембрани іншого типу або гіпотензивні препарати інших класів.

#### *Трансплантація нирки*

Немає досвіду щодо застосування препарату пацієнтам, які нещодавно перенесли операцію з трансплантації нирки. Тому цим пацієнтам не рекомендовано лікування еналаприлом.

#### *Печінкова недостатність*

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, який починається з холестатичної жовтяниці або гепатиту та прогресує до фульмінантного некротичного гепатиту (іноді) з летальним наслідком. Механізм цього синдрому невідомий. Пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ і у яких виникла жовтяниця або значне збільшення рівнів ферментів печінки, слід відмінити інгібітор АПФ та встановити відповідний медичний нагляд.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



8  


### *Нейтропенія/агранулоцитоз*

Повідомляли про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію та анемію у пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та при відсутності інших ускладнюючих факторів нейтропенія виникає рідко. Еналаприл слід дуже обережно призначати пацієнтам із 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 таких пацієнтів розвивалися серйозні інфекції, які у деяких випадках не відповідали на інтенсивну терапію антибіотиками. При призначенні еналаприлу таким пацієнтам рекомендується періодичний моніторинг кількості лейкоцитів, і пацієнти повинні повідомляти про будь-який прояв інфекції.

### *Гіперкаліємія*

У деяких пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ, в тому числі еналаприл, спостерігалось підвищення рівня калію в сироватці крові. До факторів розвитку гіперкаліємії належать ниркова недостатність, зниження функції нирок, вік >70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз і супутнє застосування калійзберігаючих діуретиків (таких як спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид), харчових добавок або сольових замінників, що містять калій, або інші препарати, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол та особливо антагоністи альдостерону або блокатори ангіотензинрецепторів). Застосування добавок калію, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі, які містять калій, або інших препаратів, які можуть підвищити рівень калію в сироватці крові, зокрема пацієнтам із порушеннями функції нирок, може призводити до значного підвищення рівня калію в сироватці крові. Гіперкаліємія може стати причиною серйозної і навіть летальної аритмії. Якщо одночасне застосування периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, ретельно контролюючи функції нирок та рівень калію у плазмі крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Гіпоглікемія*

Пацієнтам із цукровим діабетом, які приймають пероральні антидіабетичні препарати або інсулін та починають приймати інгібітор АПФ, слід рекомендувати ретельно перевіряти рівень цукру в крові, особливо протягом першого місяця комбінованої терапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### *Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк*

При лікуванні інгібіторами АПФ, включаючи еналаприл, спостерігалися випадки ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Ці реакції можуть виникати в будь-який час протягом лікування. У таких випадках необхідно негайно припинити лікування препаратом Енап® 20 HL і встановити ретельний нагляд за станом пацієнта з метою повного усунення симптомів до виписки пацієнта. Навіть у випадках, коли спостерігається лише набряк язика без респіраторного дистресу, необхідний тривалий нагляд за станом пацієнта, оскільки лікування антигістамінними препаратами і кортикостероїдами може бути недостатнім.

Дуже рідко повідомлялося про летальні випадки внаслідок ангіоневротичного набряку, який супроводжувався набряком гортані або язика. У пацієнтів з набряком язика, голосової щілини або гортані можливе виникнення обструкції дихальних шляхів, особливо у пацієнтів з хірургічним лікуванням дихальних шляхів в анамнезі. У випадках набряку язика, голосової щілини або гортані, який може призвести до обструкції дихальних шляхів, слід негайно ввести підшкірно розчин адреналіну 1:1000 (0,3–0,5 мл) та/або здійснити інші заходи зі звільнення дихальних шляхів.

У чорношкірих пацієнтів, які приймали АПФ, частіше виникав ангіоневротичний набряк порівняно з іншими пацієнтами.

Пацієнти, у яких раніше виникав ангіоневротичний набряк, не пов'язаний із прийомом інгібіторів АПФ, можуть бути більшою мірою схильні до виникнення ангіоневротичного набряку під час терапії інгібіторами АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Одночасне застосування інгібіторів АПФ зі сакуцитрилом/валсартаном протипоказано у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення ангіоневротичного набряку. Застосування сакубітрилу/валсартану не можна починати до 36 годин після прийому останньої дози терапії еналаприлом. Терапію еналаприлом не можна починати до 36 годин після останньої дози сакуцитрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

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

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

*Анафілактоїдні реакції під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих*  
Зрідка у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, розвивалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю, під час проведення десенсибілізації отрутою перетинчастокрилих. Подібних реакцій можна уникнути, якщо до початку проведення десенсибілізації тимчасово припинити прийом інгібітора АПФ.

*Анафілактоїдні реакції під час проведення аферезу ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ)*  
У пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ під час проведення аферезу ЛПНЩ з декстрану сульфатом, рідко виникали анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. Подібних реакцій можна уникнути, тимчасово припинивши застосування інгібітора АПФ перед проведенням кожного сеансу аферезу.

#### *Кашель*

Спостерігалися випадки кашлю під час терапії інгібіторами АПФ. Зазвичай кашель носить непродуктивний, постійний характер і припиняється після відміни препарату. Кашель, що виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ, слід враховувати при диференційному діагнозі кашлю.

#### *Хірургічні втручання/анестезія*

Під час великих хірургічних втручань або під час анестезії із застосуванням засобів, які спричиняють гіпотензію, еналаприл блокує утворення ангіотензину II вторинно до компенсаторного вивільнення реніну. Гіпотензію, яка пояснюється подібним механізмом, можна коригувати збільшенням об'єму рідини (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Вагітність*

Не слід розпочинати прийом інгібіторів АПФ у період вагітності. Якщо продовження терапії інгібіторами АПФ не вважається важливим, пацієнок, які планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають затверджений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо вагітність встановлена, лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити та, якщо це необхідно, слід розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### *Етнічні відмінності*

Як і при застосуванні інших інгібіторів АПФ, еналаприл є менш ефективним щодо зниження артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси порівняно з пацієнтами інших рас. Можливо, це пояснюється більш високим показником превалювання низькоактивної ренінової системи серед пацієнтів негроїдної раси, хворих на гіпертензію.

#### Гідрохлоротіазид

##### *Порушення функції нирок*

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними діуретиками для пацієнтів із порушеннями функції нирок і неефективні при рівні кліренсу креатиніну 30 мл/хв і нижче, тобто, при помірній або тяжкій нирковій недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Енап® 20 НЛ не слід призначати пацієнтам із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну  $\leq$  80 мл/хв), доки титрування окремих компонентів не досягне дози препарату в комбінованій таблетці.

#### *Захворювання печінки*

Тіазиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки ці препарати можуть викликати внутрішньопечінковий холестаза, а навіть мінімальні зміни водно-сольового балансу здатні спровокувати розвиток печінкової коми. Гідрохлоротіазид протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

#### *Метаболічні та ендокринні розлади*

Терапія тіазидами може знижувати толерантність до глюкози. У деяких випадках може бути потрібна корекція доз антидіабетичних препаратів, включаючи інсулін.

На тлі терапії тіазидами може проявлятися *латентний цукровий діабет*.

Тіазиди можуть знижувати рівень натрію, магнію та калію в сироватці крові.

Підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів може асоціюватися з терапією тіазидними діуретиками, проте при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозі 12,5 мг, що міститься в препараті Енап® 20 НЛ, повідомлялося про мінімальні ефекти або їх відсутність. Крім того, у клінічних дослідженнях гідрохлоротіазиду в дозі 6 мг не спостерігалось клінічно значущого впливу на показники глюкози, холестерину, тригліцеридів, натрію, магнію або калію.

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

Терапія тіазидами може спричинити гіперурикемію та/або загострення подагри у деяких пацієнтів. Цей вплив на гіперурикемію є дозозалежним. Крім того, еналаприл може підвищувати рівень сечової кислоти у сечі та таким чином може послабити гіперурикемічний ефект гідрохлоротіазиду.

У пацієнтів, які отримують діуретичну терапію, слід регулярно вимірювати рівень електролітів у сироватці крові через відповідні інтервали часу.

Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричинити порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія і гіпохлоремічний алкалоз). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, підвищена втомлюваність, біль у м'язах або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота та блювання.

Хоча під час застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з еналаприлом може зменшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним застосуванням електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Тіазиди можуть збільшувати виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії.

#### *Гідрохлоротіазид може впливати на результати лабораторних аналізів:*

- препарат може знизити рівень зв'язування йоду з білками плазми;
- лікування препаратом слід припинити до проведення лабораторного обстеження, яке оцінює функцію паращитовидних залоз;
- препарат може підвищити рівень вільного білірубіну в сироватці крові;
- гідрохлоротіазид може дати позитивний аналітичний результат в антидопінговому тесті.

#### *Гіперчутливість*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось

Під час прийому тiazидів реакції підвищеної чутливості можуть виникати у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі, або без таких. Повідомлялося про випадки загострення або реактивації системного червоного вовчака під час застосування тiazидів.

#### *Немеланомний рак шкіри*

Під час двох епідеміологічних досліджень, проведених на базі Датського національного реєстру раку, спостерігався підвищений ризик розвитку НМРШ (БКК та ПКК) із впливом підвищених кумулятивних доз гідрохлоротiazиду. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлоротiazиду може бути потенційним механізмом розвитку НМРШ.

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

#### *Хороїдальний випіт, гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома*

Сульфонаміди або похідні сульфонаміду можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до виникнення хороїдального випоту з вадами зору, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають зниження гостроти зору або очний біль, які, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів після прийому препарату. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може бути потрібне швидке медичне або хірургічне лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми включають алергію на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

#### *Гостра респіраторна токсичність*

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротiazиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротiazиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, прийом еналаприлу/гідрохлоротiazиду слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротiazид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротiazиду.

#### *Особливі попередження щодо неактивних компонентів*

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

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

##### Вагітність

Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

##### Період годування груддю

Еналаприл і тiazидні діуретики проникають у грудне молоко. Застосування препарату у період годування груддю протипоказано.

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

Під час керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати, що іноді може виникнути запаморочення або втома (див. розділ «Побічні реакції»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### **Спосіб застосування та дози.**

#### **Артеріальна гіпертензія**

Лікування гіпертензії ніколи не ініціюється комбінацією препаратів. Спочатку необхідно встановити адекватні дози окремих компонентів. Дозу призначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від його стану.

Призначати по 1 таблетці 1 раз на добу. Максимальна доза становить 2 таблетки 1 раз на добу.

Таблетки слід приймати внутрішньо цілими, під час або після їди, запиваючи рідиною. Препарат необхідно приймати в один і той же час протягом кожного дня. Якщо своєчасний прийом таблетки пропущений, то її слід прийняти якомога скоріше, але не приймати, якщо до наступного прийому залишилося декілька годин. У цьому випадку треба зачекати та прийняти лише дозу за розкладом. Не можна приймати дві дози одночасно.

Для більшості пацієнтів 20 мг (винятково 40 мг) еналаприлу або 50 мг гідрохлоротіазиду на добу достатньо для контролю гіпертензії, тому не рекомендується приймати більше 2 таблеток препарату Енап® 20 НЛ на добу. Якщо задовільного відповіді не досягнуто, рекомендується додати третій препарат або змінити терапію.

#### **Попереднє лікування діуретиками**

На початку лікування препаратом може статися симптоматична гіпотензія, яка частіше спостерігається у пацієнтів із порушенням водного або сольового балансу внаслідок попереднього застосування діуретиків. Терапію діуретиками слід припинити за 2-3 дні до початку застосування препарату Енап® 20 НЛ.

Тривалість лікування не обмежується часом.

#### **Дозування при порушенні функції нирок**

Тіазиди можуть виявитися недостатньо ефективними у пацієнтів із порушеннями функції нирок і є неефективними при кліренсі креатиніну від 30 мл/хв і нижче або з рівнем креатиніну в сироватці крові менше ніж 265 мкмоль/л (3 мг/100 мл) (тобто при помірному або вираженому порушенні функції нирок).

Пацієнтам із кліренсом креатиніну у діапазоні від > 30 до < 80 мл/хв препарат Енап® 20 НЛ можна застосовувати тільки після попереднього підбору доз кожного із компонентів. Рекомендована початкова доза еналаприлу малеату, що застосовується окремо, при легкому порушенні функції нирок становить від 5 до 10 мг.

#### **Діти.**

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

#### **Передозування.**

Конкретна інформація щодо лікування передозування препарату Енап® 20 НЛ відсутня. Лікування – симптоматичне і підтримуюче. Застосування препарату слід припинити і ретельно обстежити пацієнта. Запропоновані заходи включають: провокування блювання, якщо препарат було прийнято нещодавно, а також корекцію дегідратації, електролітного дисбалансу та артеріальної гіпотензії за допомогою загальноприйнятих заходів.

#### **Еналаприлу малеат**

Основним проявом передозування є виражена артеріальна гіпотензія, що виникає протягом 6 годин після прийому препарату і супроводжується блокадою РААС та ступором. Симптоми, пов'язані з передозуванням інгібіторами АПФ, можуть включати циркулярний шок, електролітний дисбаланс, гіпервентиляцію легенів, тахікардію, прискорене серцебиття, 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. Після прийому більшої кількості таблеток рекомендується припинення прийому препарату, контроль життєвих показників в медичному закладі, промивання шлунка, активоване вугілля та проносне. Лікування симптоматичне. При появі артеріальної гіпотензії рекомендовано внутрішньовенне введення фізіологічного розчину. Зазвичай достатньо помістити пацієнта в положенні лежачи на низькій подушці. У більш тяжких випадках слід ввести інфузію фізіологічного розчину і, якщо

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



 13

це можливо, слід розглянути питання про інфузійне введення ангіотензину II та/або внутрішньовенне введення катехоламінів.

Слід постійно контролювати артеріальний тиск, пульс, дихання, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові, а також діурез.

У більш тяжких випадках токсичну кількість еналаприлу та/або еналаприлату слід вивести з кровообігу гемодіалізом (див. розділ «Особливості застосування»). При брадикардії, резистентній до проведеної терапії, показане застосування кардіостимулятора. Слід постійно контролювати основні показники життєдіяльності організму, рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові.

#### *Гідрохлоротіазид*

Найчастішими поширеними ознаками та симптомами, які спостерігаються, є зниження кількості електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія, гіпонатріємія) і дегідратації внаслідок надмірного діурезу. Якщо також застосовувати препарат дигіталісу, гіпокаліємія може посилити прояви серцевої аритмії. Також проявами передозування може бути тахікардія, артеріальна гіпотензія, шок, слабкість, сплутаність свідомості, запаморочення, спазми м'язів, парестезія, виснаження, розлади свідомості, нудота, блювання, спрага, поліурія, олігурія, анурія, алкалоз, підвищений рівень азоту сечовини в крові (в основному ниркова недостатність).

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

#### **Побічні реакції.**

Енап® 20 НЛ зазвичай добре переноситься. Найчастішими побічними реакціями були головний біль та кашель, які мали мінущий характер і не вимагали припинення терапії.

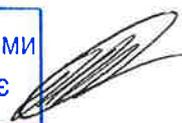
Про наступні побічні реакції повідомляли при застосуванні препарату, монотерапії еналаприлом або гідрохлоротіазидом.

#### **Побічні реакції**

Клас системи органів/ порушення	Дуже часто (≥1/10)	Часто (від ≥1/100 до <1/10)	Нечасто (від ≥1/1000 до <1/100)	Рідко (від ≥1/10000 до <1/1000)	Дуже рідко (<1/10000)	Частота невідома (неможливо розрахувати за наявними даними)
З боку крові та лімфатичної системи			Анемія (включаючи апластичну та гемолітичну анемію)	Нейтропенія, зниження рівня гемоглобіну, зниження гематокриту, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, панцитопенія, лімфаденопатія, аутоімунні захворювання		
З боку ендокринної системи						Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

З боку обміну речовин і харчування		Гіпокаліємія, підвищення рівня холестерину, підвищення рівня тригліцеридів, гіперурикемія	Гіпоглікемія <sup>1)</sup> , гіпомагніємія, подагра <sup>2)</sup>	Підвищення рівня глюкози крові	Гіперкальціємія <sup>1)</sup>	
З боку нервової системи та психічні порушення		Головний біль, депресія, синкопе, зміна смакових відчуттів	Сплутаність свідомості, сонливість, безсоння, нервозність, втомлюваність, парестезія, вертиго, послаблення лібідо <sup>2)</sup>	Патологічні сни, порушення сну, парез (внаслідок гіпокаліємії)		
З боку органів зору	Втрата гостроты зору					Хороїдальний випіт
З боку органів слуху і рівноваги			Шум у вухах			
З боку серцево-судинної системи	Запаморочення	Гіпотензія, ортостатична гіпотензія, порушення ритму, стенокардія, тахікардія	Припливи, відчуття серцебиття, інфаркт міокарда або інсульт <sup>3)</sup> , можливо, внаслідок надмірної гіпотензії у пацієнтів групи високого ризику <sup>1)</sup>	Синдром Рейно		Біль у грудній клітці
З боку органів дихання, грудної клітки та органів середостіння	Кашель	Задихка	Ринорея, біль у горлі та охриплість голосу, бронхоспазм/астма	Легеневі інфільтрати, респіраторний дистрес (включаючи пневмоніт і набряк легенів), риніт, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) <sup>1)</sup>	



*[Handwritten signature]* 15

З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Діарея, біль у животі	Плеус, панкреатит, блювання, диспепсія, запор, анорексія, подразнення шлунка, сухість у роті, пептичні виразки, метеоризм <sup>2)</sup>	Стоматит/афтозні виразки, глосит	Ангіоневротичний набряк кишечника	
З боку гепатобіліарної системи				Печінкова недостатність, некроз печінки (може бути летальним), гепатит (гепатоцелюлярний або холестатичний), жовтяниця, холецистит (зокрема у пацієнтів з уже існуючою жовчнокам'яною хворобою)		
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання (екзантема), гіперчутливість/ангіоневротичний набряк: повідомлялося про ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані	Діафорез, свербіж, кропив'янка, алопеція	Мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, шкірний червоний вовчак, еритродермія, пемфігоїд		Повідомлялося про комплекс симптомів, який міг включати деякі або всі з таких симптомів: гарячку, серозит, васкуліт, міалгію/міозит, артралгію/артрит, позитивний результат аналізу на антинуклеарний фактор, підвищену ШОЕ, еозинofilію та лейкоцитоз. Можуть виникати висипання,

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

						фоточутливість або інші дерматологічні прояви
Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти та поліпи)						НМРШ (БКК та ПКК) <sup>4)</sup>
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		М'язові судоми <sup>5)</sup>	Артралгія <sup>2)</sup>			
З боку нирок та сечовидільної системи			Порушення функції нирок, ниркова недостатність, протеїнурія	Олігурія, інтерстиціальний нефрит		
З боку репродуктивної системи і молочних залоз			Імпотенція	Гінекомастія		
Лабораторні дослідження		Гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові	Підвищення рівня азоту сечовини крові, гіпонатріємія	Підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня білірубіну в сироватці крові	Гіпохлоремічний алкалоз	

<sup>1)</sup> Див. розділ «Особливості застосування».

<sup>2)</sup> Спостерігалися тільки при застосуванні гідрохлоротіазиду в дозах 12,5 і 25 мг.

<sup>3)</sup> Показник частоти був порівнянним з таким у групах плацебо і активного контролю в клінічних дослідженнях.

<sup>4)</sup> Немеланомний рак шкіри: на підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

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

**Додаткові побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні окремих компонентів:**

*Еналаприл.* Анафілактичний шок, астенія, холестаза.

*Гідрохлоротіазид.* Аритмія, холестаза, сіалоденіт, ксантопсія, некротизуючий ангіт (васкуліт), анафілактична реакція, неспокій, спазми м'язів, дезорієнтація, зміни настрою, транзиторне порушення зору; відчуття спраги, глюкозурія, зниження глюкозотолерантності, що може зумовити маніфестацію латентного цукрового діабету, статеві розлади, виснаження; гіпохлоремічний алкалоз, що може індукувати печінкову енцефалопатію або печінкову кому; гіперурикемія, що може провокувати подагричні напади у пацієнтів з асимптомним перебігом захворювання.

**Звіт про підозрювані побічні реакції**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



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

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** 10 таблеток у блістері; по 2 або по 3, або по 6, або по 10 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Дата останнього перегляду.**



Тема узгоджено  
08.104.23



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє